UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

HEVERTON ALVES PERES

**Fatores associados com a não adesão à farmacoterapia em pacientes
com diabetes atendidos em uma unidade básica de saúde**

Ribeirão Preto 2019

HEVERTON ALVES PERES

Fatores associados com a não adesão à farmacoterapia em pacientes com diabetes atendidos em uma unidade básica de saúde

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica

Investigação Biomédica

Orientador: Prof. Dra. Maria Cristina Foss-Freitas

“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)”.

RIBEIRÃO PRETO 2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte

Peres, Heverton Alves

Fatores associados com a não adesão à farmacoterapia em pacientes com diabetes atendidos em uma unidade básica de saúde.

Ribeirão Preto, 2019.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de

Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração:

Clínica Médica Investigação Biomédica.

Orientador: Foss-Freitas, Maria Cristina.

Palavras Chaves: 1. Diabetes. 2. Adesão. 3. Insulina

4. Controle Glicêmico 5.Cuidado Farmacêutico.

FOLHA DE APROVAÇÃO

HEVERTON ALVES PERES

Fatores associados com a não adesão à farmacoterapia em pacientes com diabetes atendidos em uma unidade básica de saúde

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de

Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Área de concentração:

Clínica Médica Investigação Biomédica.

Aprovado em 22 de Abril 2019.

Banca examinadora:

Prof. Dra. Nathalie de Lourdes S Dewul   Assinatura: _____

Instituição: Universidade Federal de Goiás(UFG).

Prof. Dra.Nereida Kilza da Costa Lima   Assinatura: _____

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Prof. Dra. Patricia Moreira Gomes   Assinatura: _____

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira   Assinatura: _____

Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

MENSAGEM

A formação de um cientista é cheia de desafios, incertezas e perguntas sem respostas. A busca pelo novo conhecimento motivou-me e deprimiu-me ao mesmo tempo. Embora tenha vivido e não passado pela pós-graduação, saio transformado e motivado a continuar trabalhando pelo desenvolvimento da ciência sempre na busca de fazer as melhores perguntas ao invés de adivinhar as respostas. Partindo dessa premissa, deixo abaixo a mensagem do Prof. Dr. Luiz Cláudio Correia que explica perfeitamente a diferença entre cientista e pesquisador.

Pesquisador persegue a certeza. Cientista é deslumbrado com a incerteza.

Pesquisador tenta explicar o mundo. Cientista tenta entender o mundo.

Pesquisador tende ao dogmatismo. Cientista tende ao ceticismo.

Pesquisador pensa de forma determinística. Cientista pensa de forma probabilística.

Pesquisador é presunçoso. Cientista é humilde em reconhecer a incerteza de suas crenças.

Pesquisador persegue resultados positivos. Cientista persegue a verdade.

Pesquisador é cartesiano. Cientista é apaixonado pelo acaso.

Pesquisador pensa em valor de P. Cientista pensa em intervalo de confiança.

Pesquisador usa gravata. Cientista quase nunca.

Pesquisador se frustra quando suas expectativas são contrariadas. Cientista se deslumbra com o inusitado.

Pesquisador produz artigos. Cientista produz conhecimento.

Pesquisador usa “comparar” ou “correlacionar” na descrição do objetivo da pesquisa. Cientista usa “testar a hipótese”.

Pesquisador canta Maria Betânia em Gabriela, “Eu nasci assim, eu cresci assim, eu sou mesmo assim, vou ser sempre assim”. Cientista canta Lulu Santos, “Nada do que foi será.”

E a maior distinção de todas: o pesquisador procura as respostas certas, enquanto o cientista procura perguntas certas.

E você conhece mais pesquisadores ou cientistas?

Eu Heverton, conheço muitos pesquisadores e poucos cientistas e estou na jornada para me tornar um cientista.

Prof. Dr. Luiz Cláudio Correia (Universidade Federal da Bahia)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela oportunidade de viver e aprender neste mundo tão maravilhoso. Pai Santo, Pai Querido, Pai Amado, eu só cheguei aqui, por que o Senhor me segurou com seu amor de Pai quando eu mais precisei e me ajudou a levantar quando eu caí.

Agradeço a minha linda, amada e maravilhosa esposa, Keila Cristina de Freitas Peres que sempre me foi o meu alicerce durante essa caminhada na Pós-Graduação.

Agradeço a nossa filha Maria Clara de Freitas Peres que nasceu, cresceu e sobreviveu a pós-Graduação juntamente conosco. Filha, desculpa pelas minhas ausências e saiba que amo você e sua mãe cada dia mais. Agradeço ao João Pedro, que chegou para trazer mais alegria em nossa família.

Agradeço aos meus pais, Messias Peres e Lucimar Francisca Alves Peres que são meus exemplos e meu alicerce para seguir em frente. Agradeço também a minha irmã Lidiane Alves Peres, que foi minha inspiração muitas vezes.

Agradeço à Professora Dra. Regina Célia Garcia de Andrade, pois através de sua ligação que conheci a minha orientadora. Mesmo doente professora, você ligou para Cris e me motivou ainda mais a continuar com o trabalho.

Agradeço à Professora Dra. Maria Cristina Foss de Freitas pela oportunidade de trabalharmos juntos e por me dar liberdade na condução do projeto e elaboração dos artigos. Cris, saiba que saio de seu laboratório motivado em seguir seus passos e desculpas por algo que tenha cometido.

Agradeço ao Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira que sempre me fez olhar em direções diferentes me ensinando a pensar e não buscar respostas prontas. Léo saio motivado a trilhar o caminho que você fez e não o chamo de orientador e sim de amigo.

Agradeço aos professores Altacílio, Edson e Patrícia, que durante a qualificação apontaram meus erros para fazer um trabalho melhor.

Agradeço aos professores da banca examinadora, pois sei que suas sugestões e críticas são para meu enriquecimento profissional e pessoal.

Agradeço Professora Ms. Débora Faleiros Chioca por ajudar na documentação e elaboração do projeto. Débora seria impossível fazer este trabalho sem sua colaboração.

Em especial, agradeço a Casa do Diabético e a todos os funcionários e enfermeiras em especial (Eliana e Conceição) que me ajudaram a recrutar os pacientes e sempre me incentivaram a seguir em frente.

Agradeço a CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

Fatores associados com a não adesão à farmacoterapia em pacientes com diabetes atendidos em uma unidade básica de saúde

Introdução: Atualmente, o diabetes mellitus (DM) é uma doença onerosa para os cofres públicos, devido às complicações micro e macrovasculares usualmente devido a não adesão à terapêutica. Tornando importante identificar novas variáveis que influenciam a não adesão à farmacoterapia, principalmente na atenção primária, onde os estudos no Brasil são escassos. **Objetivo:** Avaliar os fatores que influenciam a adesão a farmacoterapia em pacientes com diabetes tipo 1 (DM1) e diabetes tipo 2 (DM2) atendidos em uma unidade básica de saúde. **Métodos:** Esse é um estudo transversal realizado em pacientes com DM1 e DM2 com idades entre 18 a 90 anos, usuários de insulina e agentes anti-diabéticos orais selecionados de uma unidade básica de saúde do município de Franca - SP. Os instrumentos MedTake (MT), Morisky Green Teste (MGT), Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT), Índice de Complicações do Diabetes (ICD) e Teste Auto-Compliance (TAC) foram aplicados em todos pacientes por um único pesquisador do estudo. Os pacientes foram divididos em DM1 e DM2 com pontuações no (MGT >80 para o grupo aderente e (MGT ≤80 para o grupo não aderente. Uma análise de regressão logística foi realizada para avaliar o efeito das variáveis na adesão ao tratamento, assim usamos como variável dependente o MGT e as variáveis independentes foram: clínicas, sociodemográficas, relacionadas aos medicamentos, ICD e TAC. Esse modelo produziu odds ratio (OR) com medidas de associação com seus respectivos intervalos de confiança (IC). Os IC que não incluíram 1 foram considerados estatisticamente significantes ($p < 0.05$). Para controlar os possíveis efeitos de confusão do sexo, idade e tempo de diagnóstico, o modelo de regressão logística múltipla produziu OR ajustadas. **Resultados:** Houve forte associação entre depressão e não adesão a farmacoterapia nos pacientes com DM1 nas faixas etárias de 41-60 anos, $OR=4.6(1.4-14.2)$ fato que não ocorrem nas outras faixas etárias. A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foi associada a não adesão à farmacoterapia em pacientes com DM2 $OR=2.3(1.1-5.1)$.

Conclusão: Equipes multidisciplinares, gestores e formuladores de políticas públicas de saúde devem considerar a depressão e ICC no manejo dos pacientes com DM em relação a não adesão à farmacoterapia.

Palavras-Chave: Diabetes, adesão, insulina, controle glicêmico.

ABSTRACT

Factors associated with non-adherence pharmacotherapy in the patients with diabetes served in a basic health unit

Introduction: Currently, diabetes is disease onerous to public safes due to micro and macrovasculares complications and non-adherence to therapeutic. In this sense, is crucial to identify new variables that influence the non-adherence to pharmacotherapy, mainly in the primary care, where the studies in Brazil are scared. **Objective:** To evaluate the factors that influence the adherence to pharmacotherapy in patients with type 1 diabetes (T1DM) and type 2 diabetes (T2DM) attended in the a primary health care unit. **Methods:** This is a cross-sectional study in patients with T1DM and T2DM aged 18-90 years, insulin and oral anti-diabetic drugs users selected from a primary health care unit in Franca-SP. The MedTake (MT), Morisky Medication Adhrence Scale 4 (MMAS-4), Pharmacocomplexity Index (CPI), Diabetes Complication Index (CDI) and Self-Compliance Test (ACT) instruments were applied in all patients by a single study investigator. Patients were divided into T1DM and T2DM with scores in the MMAS-4 > 80 for the adherent group and MMAS-4 ≤ 80 for the non-adherent group. A logistic regression analysis was performed to evaluate the effect of the variables on the adherence to the treatment, so we used as a dependent variable the MMAS-4 and the independent variables were: clinical, sociodemographic, drug related, CDI and Auto-Compliance. This model produced odds ratios (OR) with measures of association with their respective confidence intervals (CI). The CI that did not include 1 were considered statistically significant ($p < 0.05$). To control the possible confounding effects of gender, age and time of diagnosis, the multiple logistic regression model produced adjusted OR. **Results:** There was a strong association between depression and non-adherence to pharmacotherapy in patients with T1DM in the age groups of 41-60 years, OR = 4.6 (1.4-14.2), a fact that does not occur in other age groups. Congestive heart failure (CHF) was associated with non-adherence pharmacotherapy in patients with T2DM OR = 2.3 (1.1-5.1).

Conclusions: Multidisciplinary teams, managers and formulators of public health policies should consider depression and CHF in the management of patients with DM in relation to non-adherence to pharmacotherapy.

Keywords: Diabetes; Adherence; Insulin; Glycemic control; Pharmaceutical care

LISTA DE ABREVIATURAS

Diabetes Mellitus=DM

Diabetes tipo 1=DM1

Diabetes tipo 2=DM2

Teste Morisky-Green= TMG

Medtake Teste=MT

Índice de Complexidade da Farmacoterapia=ICFT

Índice de Complicações do Diabetes=ICD

Auto-Compliance Teste=TAC

Insuficiência cardíaca congestiva=ICC

Intervalo de Confiança=IC

Odds Ratio= OR

Organização Mundial de Saúde = OMS

Sociedade Americana de Diabetes=ADA

Doenças Cardiovasculares=DCV

Antígeno Leucocitário Humana= HLA

Cuidado Farmacêutico=CF

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística=IBGE

Unidade Básica de Saúde=UBS

Programa Saúde da Família=PSF

Sistema Integrado de Gestão em Saúde=SIGS

Unidade de Auditoria e Controle=UAC

Núcleo de Gestão Assistencial=NGA

Centro de Diagnóstico por imagem=CDI

Autorização de procedimentos de alta complexidade=APAC

Statement the reporting of observational studies in epidemiology=STROBE

Anatomical therapeutic chemical=ATC

Definided daily dose=DDD

Índice de Massa Corpórea=IMC

Circunferência Abdominal=CA

Hemoglobina glicada=HB1Ac

Kilogramas=Kg

Gramas=g

Miligramas=mg

Decilitro=dl

Sumário

INTRODUÇÃO.....	155
DIABETES MELLITUS: MAGNITUDE DO PROBLEMA	16
CLASSIFICAÇÃO	17
ADESÃO AO TRATAMENTO: UM DESAFIO DIÁRIO.....	19
JUSTIFICATIVA PARA FINALIDADE DO ESTUDO	20
OBJETIVOS.....	22
CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
RESULTADOS	31
DISCUSSÃO.....	39
CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	48
ANEXOS.....	59
ARTIGOS PUBLICADOS.....	79

INTRODUÇÃO

DIABETES MELLITUS: MAGNITUDE DO PROBLEMA

Atualmente, uma epidemia de DM está em desenvolvimento devido à prevalência de obesidade, sedentarismo, crescimento e envelhecimento populacional além da maior sobrevida dos pacientes com DM. Estima-se que o DM alcance 471 milhões em 2035 e os países em desenvolvimento têm maior intensidade de DM com crescente proporção em grupos etários mais jovens. Estimar e quantificar o predomínio de DM no futuro é fundamental na alocação e planejamento dos recursos públicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016; PERES et al., 2017).

As diferenças de prevalência do DM entre vários países e grupos étnicos são marcantes. O Brasil ocupa o quarto lugar na prevalência de DM no mundo. Nos Estados Unidos a prevalência atinge quase metade da população (EKOÉ et al., 2010). Em censo realizado na década de 80, a prevalência de DM no Brasil era de 7,6% na população adulta (MALERBI D; FRANCO LJ, 1992) e acredita-se que essa prevalência vem aumentando, segundo estimativa da IDF (International Diabetes Federation) a prevalência no Brasil é de 11% (IDF, 2014). De fato, observa-se um aumento progressivo na prevalência de DM no país, o que pode ser objetivamente confirmado pelos dados dos estudos de prevalência na cidade de Ribeirão Preto, o primeiro realizado na década de 90 foi observado prevalência de 12,1% e dados de 2010 apontaram taxas maiores, em torno de 15% (TORQUATO et al, 1997; MORAES et al., 2010). Dados do estudo ELSA-Brasil feito em 2014 em seis capitais brasileiras com servidores públicos na faixa etária de 35 a 74 anos com medidas laboratoriais mais robustas reportaram uma prevalência de 20% (SCHMIDT et al., 2014). Para a faixa etária de 20 a 79 anos, estimou-se em 2014 que existissem quase 12 milhões de pessoas com DM no Brasil, com perspectiva de chegar a 20 milhões em 2035 (GUARIGUATA et al., 2014). Quanto à escolaridade, observou-se uma maior taxa de DM (9,6%) entre pacientes sem escolaridade ou com ensino fundamental incompleto. As taxas de DM em relação à idade variam de 0,6% para a faixa etária de 18-29 anos chegando a quase 20% para idade de 65-74 anos. Não houve diferenças significativas entre brancos, negros e pardos (IBGE, 2014).

CLASSIFICAÇÃO

O DM é classificado de acordo com a etiologia e não com o tipo de tratamento, sendo definido como um grupo de distúrbios metabólicos caracterizado pela hiperglicemia resultante de defeitos na ação e secreção da insulina, ou em ambas com alta morbidade e mortalidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS), American Diabetes Association (ADA) e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) incluem as seguintes classes clínicas como formas de classificação do DM, DM1, DM2, diabetes gestacional e outros tipos específicos de DM. As categorias pré-diabetes que são a tolerância à glicose diminuída e a glicemia de jejum alterada não são entidades clínicas, porém são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (DCV).

DIABETES MELLITUS TIPO 1

A destruição das células beta leva a uma deficiência de insulina caracterizando o DM1, que é subdividido em tipos 1A e 1B. O Diabetes mellitus tipo 1A está presente em 5% a 10% dos casos de DM sendo o resultado da destruição imunomediada das células beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Além disso, a taxa de destruição das células beta é variável, porém é mais rápida entre as crianças. Pacientes com T1DM dependem de insulina exógena para sobreviver e apresentam sintomas como poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda de peso. Alguns anticorpos como anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico, antitirosina fosfatase e antitransportador de zinco são marcadores de autoimunidade podendo estar presentes meses ou anos antes do diagnóstico clínico em até 90% dos pacientes quando se detecta hiperglicemia em pacientes com T1DM (PALMER et al., 1983 e BAEKKESKOV et al., 1990). Genes do sistema HLA (antígeno leucocitário humano) apresentam intensa associação com o T1DM e alelos desse gene podem proteger ou desencadear a doença no indivíduo (TODDY et al., 1999 e ERLICH et al., 2008).

Os fatores genéticos e ambientais estão envolvidos na fisiopatologia do DM tipo 1A que é uma condição poligênica onde os principais genes estão no sistema HLA (antígeno leucocitário humano) classe II. De fato, os alelos podem proteger o organismo contra T1DM tipo 1A ou suscitar o desenvolvimento da doença. As infecções virais, a introdução precoce do leite bovino e deficiência de vitamina D são fatores ambientais que contribuem

para o desencadeamento da autoimunidade em indivíduos geneticamente predispostos (TODD et al., 1997; ERLICH et al., 2008). Para o T1DM tipo 1B ou idiopático não há uma etiologia conhecida e corresponde à minoria dos casos caracterizando-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta. Os pacientes desse grupo podem desenvolver cetoacidose além de apresentarem graus variáveis de deficiência de insulina.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Os defeitos na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose caracterizam o DM2, que é verificado em 90-95% dos casos. A hiperglicemia crônica, a resistência insulínica e a progressiva perda da função nas células beta com conseqüente deficiência de insulina estão presentes no DM2. O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas geralmente é diagnosticado após os 40 anos sendo causado por uma interação de fatores ambientais e genéticos. Algumas variantes genéticas foram associadas ao DM2, entretanto uma grande proporção da herdabilidade ainda é desconhecida. Os fatores ambientais incluem obesidade, dietas ricas em produtos embutidos e industrializados, sedentarismo e histórico familiar de diabetes. Os pacientes com DM2 apresentam sobrepeso ou obesidade e a cetoacidose raramente se desenvolve espontaneamente, ocorrendo apenas quando associada a outras infecções. As doenças cardiovasculares, oftálmicas, renais e neurológicas estão associadas ao controle inadequado do DM2 causando deficiência física e morte prematura. Pacientes com DM2 podem necessitar de insulina para obter um controle metabólico adequado, porém não dependem de insulina exógena para sobreviver (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

A hiperglicemia ocorre quando os níveis de glicose não estão controlados podendo levar o paciente a complicações macrovasculares (como a doença arterial coronariana, doença arterial periférica e acidente vascular encefálico) e as complicações microvasculares (como a retinopatia e neuropatia diabética). É crucial aos profissionais de saúde e gestores de saúde entender esta relação entre o DM e as doenças cardiovasculares, devido ao aumento da prevalência do DM (FOWLER, 2008). As complicações micro e macrovasculares do DM2 sobrecarregam ainda mais os cofres

públicos dos Sistemas Públicos de Saúde mundiais, devido aos exames médicos, gastos com medicamentos e hospitalizações (International Federation Diabetes, 2018).

ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO: UM DESAFIO DIÁRIO

A OMS define a adesão como o comportamento de um indivíduo-seguir uma dieta, usar medicamentos ou executar mudanças de estilo de vida de acordo com as informações acordadas com o profissional de saúde qualificado (OMS,2003). Um dos principais problemas de saúde pública é não-adesão a terapêutica, e estima-se que 50% dos pacientes com doenças crônicas, são não aderentes ao esquema terapêutico prescrito (OMS,2003). Os motivos para a não adesão ao tratamento farmacológico são multifatoriais destacando-se os esquemas terapêuticos complexos, insatisfação do paciente com os serviços de saúde, tratamento das doenças assintomáticas, aspectos socioeconômicos e crenças dos pacientes (OSTERBERG & BLASCHKE, 2005; ODERDARD & GRAY, 2008; OBRELI NETO et al.,2010). Os métodos para avaliar a adesão a farmacoterapia prescrita subdividem-se em diretos e indiretos. Os métodos diretos são feitos por meio de testes laboratoriais analíticos que estimam se o medicamento foi usado em frequência e dose adequada, e os métodos indiretos são fundamentados por informações fornecidas pelo próprio pacientes (BRAWLEY & CULOS-REED, 2000, MÁRQUEZ-CONTRERAS, 2008).

Para alcançar as metas glicêmicas e reduzir o desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares no DM, a adesão ao tratamento farmacológico é crucial, entretanto, a baixa adesão à terapêutica medicamentosa ainda é comum principalmente nos pacientes atendidos nas UBS sendo um desafio para os profissionais de saúde. Nos pacientes com DM2 a adesão ao tratamento é de 36-93% e para T1DM é 63%(CRAMER et al.,2004). O crescente número de pacientes com DM1 e DM2 associado ao controle glicêmico inadequado produz custos elevados para sociedade com desfechos clínicos negativos como as hospitalizações e complicações das doenças.

A baixa adesão ao tratamento é um problema multifatorial causado por fatores relacionados à condição do paciente, sistema de saúde, fatores socioeconômicos e tipo de farmacoterapia prescrita (OMS 2008; PERES et al., 2018). A pedra angular no manejo

dos pacientes com DM é composta por terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas como a atividade física regular, alimentação adequada, mudança no estilo de vida e adesão ao tratamento médico prescrito. Entretanto, vários estudos encontrados na literatura reportam taxas de não adesão à farmacoterapia em pacientes com DM entre 15-88% (DAVIES et al.,2013; PEYROT et al.,2012). Vários estudos no mundo inteiro estão analisando os fatores que contribuem para aumentar a adesão ao tratamento em pacientes com T1DM e T2DM (PERES et al., 2017; AHMED et al., 2014; VIEIRA et al., 2015), entretanto, poucos estudos em pacientes atendidos no SUS (Sistema Único de Saúde) foram feitos atualmente. Alguns fatores associados com a baixa adesão ao tratamento como o conhecimento sobre a terapêutica, complexidade da farmacoterapia, drug load ainda são pouco estudados nesses pacientes.

JUSTIFICATIVA PARA FINALIDADE DO ESTUDO

No Brasil, de acordo com o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 71% da população procura uma UBS para atendimento (IBGE, 2015). No modelo médico atual, os médicos prescrevem mais medicamentos ou aumentam a dosagem dos medicamentos para alcançar o controle glicêmico. Deste modo, há um aumento da sobrecarga de medicamentos (drug load) individual, aumento da complexidade da farmacoterapia e baixa adesão ao tratamento. Além disso, a prevalência dos pacientes com DM não aderentes a farmacoterapia e os fatores associados a ela ainda são pouco estudados nas UBS, dado que é crucial para o alcance das metas glicêmicas. Sabendo que a maioria dos pacientes procura as UBS para o controle do DM, nosso grupo elaborou a seguinte pergunta: Qual é o perfil dos pacientes atendidos em uma UBS de Franca-SP e quais os reais fatores associados com a baixa adesão a farmacoterapia? Deste modo, nosso grupo desenhou este estudo para avaliar os fatores que contribuem para baixa adesão a farmacoterapia em pacientes com DM1 e DM2 considerando como hipótese verdadeira que os pacientes com melhor conhecimento sobre a terapêutica têm melhor adesão ao tratamento e controle da doença. Deste modo, nosso estudo pode ajudar a compreender melhor os fatores que influenciam na baixa adesão a farmacoterapia e fornecer hipóteses para futuros estudos para ajudar os pacientes com DM.

O presente estudo é descrito como estudo transversal. Os estudos transversais produzem informações instantâneas da situação da saúde de uma população com base na avaliação individual de cada um dos membros do grupo (ROUQUAYROL MG; GURGEL M, 2012). Os estudos transversais apresentam três características essenciais: a) as mensurações são feitas num único momento do tempo, b) são úteis para descreverem variáveis e seus padrões de distribuição, c) possibilita identificar a prevalência de um fenômeno de interesse. Os estudos transversais são econômicos, pois permitem investigar inúmeras variáveis ao mesmo tempo e possibilitam comparar subgrupos. Esses estudos fornecem informações sobre o consumo de medicamentos, quem os consome, como e para qual finalidade, produz resultados úteis para o planejamento das políticas de assistência farmacêutica e promove o uso racional de medicamentos. Além disso, é possível identificar os grupos populacionais mais vulneráveis ao uso inadequado de medicamentos e as classes terapêuticas usadas de modo inadequado, sejam por marketing da indústria farmacêutica, erros de posologia e contraindicações (ROZENFELD, S E VALENTE J, 2004).

OBJETIVOS

OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a influência das variáveis clínicas, sociodemográficas, conhecimento sobre a terapêutica e complexidade da farmacoterapia na adesão do tratamento farmacológico em pacientes com diabetes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Traçar o perfil clínico, socioeconômicas e farmacoterapêutico dos pacientes com DM atendidos em uma UBS.
- ❖ Verificar o conhecimento do paciente sobre a terapêutica e correlacionar com a adesão terapêutica.
- ❖ Medir a adesão terapêutica e correlacionar com as variáveis clínicas e sociodemográficas.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Realizamos um estudo transversal em uma UBS na cidade de Franca-SP chamada de Casa do Diabético, local especializado para o atendimento de pacientes com DM. Este local foi escolhido por atender maior de número de pacientes com DM na cidade. Atualmente, o município de Franca conta com 344 mil habitantes de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2016 (IBGE, 2016), 14 UBS, 05 PSFs (Programa Saúde da Família), além de unidades de atendimentos ambulatoriais e de especialidades (NGA 16 – Núcleo de Gestão Assistencial, Ambulatório de Saúde Mental Adulto e Infantil, e Centro Oftalmológico), (CDI – Centro de Diagnóstico por Imagem e Laboratório) e pronto-atendimento (Pronto Socorro Adulto e Infantil, Raio-X). Toda a rede de saúde descrita acima é gerida pelo SIGS (Sistema Integrado de Gestão em Saúde) que além de auxiliar a Secretaria de Saúde de Franca, contempla outros serviços de apoio como a UAC (Unidade de Auditoria e Controle), Serviço de Remoção e APAC (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade).

Para realização deste estudo seguimos o STROBE (Statement the Reporting of observational studies in Epidemiology). O STROBE é o padrão ouro para estudos observacionais em epidemiologia. Foram incluídos pacientes com T1DM e T2DM em uso de hipoglicemiantes orais, metformina e insulina com idades de 18 a 90 anos atendidas nos meses de Julho a Agosto de 2016. Todos os pacientes que frequentaram a UBS nesse período foram incluídos. Pacientes sem níveis de hemoglobina glicada anotados nos prontuários, gestantes e pacientes com doenças cognitivas foram excluídos do estudo. Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1).

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão de Preto-Universidade de São Paulo (FMRP-USP) sob o Parecer nº049698/2015 e CAEE 45668815.9.0000.5440 (ANEXO 2)

INSTRUMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

Para evitar vieses os dados foram coletados por um único pesquisador. Um questionário foi desenvolvido e validado durante o estudo para a coleta das variáveis clínicas e demográficas (Anexo 3). Para validar o questionário, fizemos um estudo piloto com 20 voluntários e esses voluntários foram excluídos da análise final. A coleta foi realizada no horário de funcionamento da UBS das 07:00 as 16:00 enquanto o paciente aguardava para ser atendido. Em uma sala separada, recrutamos e aplicamos o questionário para a coleta das variáveis sociodemográficas (sexo, idade, raça/cor), socioeconômicos (escolaridade, renda per capita, estado civil) tempo de diagnóstico em DM e variáveis clínicas (glicemia em jejum, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada). Junto com o questionário foi perguntado ao paciente os nomes dos medicamentos em uso e anotado (Anexo 4).

O conhecimento dos pacientes com DM sobre o terapêutica foi avaliada pelo teste Med Take (anexo 5) descrito por RAEHL et. al., (2002). O instrumento é baseado no conhecimento do paciente sobre a medicação hipoglicemiante, forma de uso e interações medicamentosas. No momento da entrevista, o paciente apresenta a medicação que faz uso e o pesquisador registra a descrição das informações relativas à medicação prescrita. O pesquisador avalia o conhecimento acerca da dose, indicação, interação com alimentos e escala de tomada dos medicamentos apresentados pelo paciente. Assim, o conhecimento relativo a cada medicamento prescrito é avaliado e recebe um escore de 0 a 100%. Consideramos, um escore de 100% para os pacientes que respondem corretamente às quatro perguntas, e escore <70% pacientes respondem apenas 3 perguntas corretas.

A adesão ao tratamento farmacológico do DM foi avaliada através do teste Morisk-Green (TMG). O TMG é o instrumento composto por seis perguntas que buscam identificar atitudes e comportamentos frente ao uso de medicamentos (Anexo 5). Consideramos aderente ao tratamento, o paciente que responde não a todas as perguntas somando quatro pontos e o paciente que obtém três pontos ou menos é considerado não aderente (MORISKY & GREEN, 1986).

O TMG é composto pelas seguintes perguntas: 1) Você, alguma vez esquece-se de aplicar a insulina e tomar seus medicamentos para o DM? 2) Você às vezes é descuidado quanto ao horário de aplicar a insulina e tomar seus medicamentos? 3) Quando está se sentindo melhor, você deixa de aplicar a insulina e tomar seus medicamentos? 4) Às vezes, se você se sentir mal ao aplicar a insulina e tomar os medicamentos, você para de tomá-la? Os pacientes que erraram uma questão do TMG foram acrescentados mais duas questões: 5) Você sabe dos benefícios a longo para tomar seus medicamentos? 6) As vezes, você esquece de repor seus medicamentos a tempo?

A complexidade do tratamento farmacológico foi avaliada pelo Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT). Este instrumento foi descrito por GEORGE et al., (2004) com o nome de Medication Complexity Regimen (MRCI) e traduzido e validado por MELCHIORS; CORRER; FERNÁNDEZ-LLIMOS, (2007) com o nome ICTF. O ICFT (anexo 6) é um instrumento que se divide em três seções: A, B e C. A seção A corresponde às informações sobre formas de dosagens; a seção B, às informações sobre as frequências de doses; e a seção C corresponde às informações adicionais, como por exemplo, horários específicos, partir ou triturar o comprimido e uso com alimentos. Cada seção é pontuada a partir da análise da farmacoterapia do paciente relatada em entrevista e conferida nos prontuários médicos em caso de dúvidas (Anexo 7). O índice de complexidade é obtido pela soma dos pontos (escores) das três seções (Melchiors et al., 2007). Quanto maior a soma dos pontos, maior a complexidade da farmacoterapia. Na análise de regressão logística, utilizamos com ponto de corte a pontuação ≤ 10 para baixa complexidade e > 10 para alta complexidade.

O drug load foi calculado usando o sistema ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/defined daily dose) que serve como uma ferramenta para a pesquisa da utilização de medicamentos, a fim de melhorar a qualidade do uso de medicamentos. A base desse sistema é a apresentação e comparação de estatísticas de consumo de drogas em níveis internacionais e outros. Quando o paciente toma mais de um medicamento, os valores da relação ATC/DDD são aumentados.

O índice de complicações do Diabetes (CDI) é um instrumento que agrega as principais complicações do DM permitindo o entendimento da inter-relação entre as complicações do Diabetes, cuidados ao paciente e a qualidade de vida. O CDI reflete a avaliação clínica e o auto-relato do paciente e este instrumento, é composto de 17 questões e avalia as seguintes complicações relacionadas ao Diabetes: Doença Arterial Coronariana (5 questões), doença cérebro vascular (3 questões), doença vascular periférica (2 questões), neuropatia (2 questões), problemas nos pés (3 questões) e problemas de visão (2 questões). As questões são formuladas de maneira análogas às questões usadas na avaliação clínica, porém são utilizados dois tipos diferentes de questões para identificar as complicações, por exemplo, primeiro é perguntado ao paciente se o médico lhe disse ele/ela tem alguma das complicações relacionadas ao DM que o instrumento avalia, segundo é perguntado sintomas característicos das complicações do DM que estão sendo avaliadas para certificação da primeira resposta, o que permite a identificação da complicação. Este instrumento foi desenvolvido por (FINCKE et al., 2005).

O número de aplicações de insulina ignorados no mês anterior foi avaliado pelo instrumento Auto-Compliance. Este instrumento mede de acordo com o auto-relato a dificuldade do paciente de tomar a medicação usando as seguintes perguntas: 1) Você teve alguma dificuldade em aplicar a insulina? 2) Quantas vezes você deixou de tomar a insulina no último mês?

O instrumento Auto-Compliance usa a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Total do número de injeções de insulina no mês (-) as doses ignoradas}}{\text{Total do número de injeções de insulina no mês}} \times 100$$

Os pacientes que afirmaram que aplicam mais de 80% do número total das injeções de insulina serão considerados cumpridores com a aplicação de insulina e os pacientes com valores inferiores a 80% serão considerados não cumpridores com a aplicação de insulina (Cramer, 2004). Este instrumento foi desenvolvido por (Haynes et al., 1976).

COLETA DOS DADOS CLÍNICOS

Os dados antropométricos IMC (Índice de Massa Corpórea) e CA (Circunferência Abdominal) foram coletados com os pacientes descalços em uma balança eletrônica com capacidade para 150 kg e precisão de 100 gramas. Para medir a altura, usamos um estadiômetro portátil com precisão de 0,1 cm. A medida da CA foi realizada com uma fita métrica inextensível, e os pontos de corte foram preconizados de acordo com o grau de risco para doenças cardiovasculares: CA > 80 cm para mulheres e CA > 94 cm em homens e risco muito aumentado para mulheres com CA > 88 e para homens CA > 102 cm (ABESO, 2016). O IMC foi obtido dividindo-se o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros usando a seguinte fórmula ($IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ cm}$). Os valores de IMC foram classificados de acordo com a Organização Mundial de Saúde: IMC < 18,5 kg/m² (baixo peso); IMC de 18,5-24,9 kg/m² (normal); IMC de 25-29,9 (sobrepeso) e IMC ≥ 30 kg/m² (obesidade). A coleta dos dados acima ocorreu na mesma sala onde foi aplicado o questionário.

Os valores de glicemia capilar e hemoglobina glicada (HbA1c) foram verificados no prontuário do paciente considerando a média entre os seis últimos exames anteriores e durante o período do estudo. Os valores de glicemia capilar para o grupo controle são ≤ 200 mg/dl e HbA1c ≤ 7% e no grupo de pacientes não controlados, os valores ≥ 200 mg/dl para glicemia e ≥ 7% para HbA1c (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015-2016).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados utilizando o software SPSS versão 17.0. Os pacientes foram separados em dois grupos, sendo um grupo aderente ao TMG com scores > 80 e outro não aderente ao TMG com scores ≤ 80. Em seguida, separamos os pacientes em DM1 e DM2 e as variáveis contínuas foram reportadas como média e desvio padrão e as variáveis categóricas como frequência e porcentagem. Uma regressão logística foi realizada para avaliar o efeito das variáveis na adesão ao tratamento, assim usamos como variável dependente o TMG e as variáveis independentes foram: clínicas, socioeconômicas, relacionadas aos medicamentos, CDI e Auto-Compliance.

Esse modelo produziu odds ratio (OR) com medidas de associação com seus respectivos intervalos de confiança (IC). Os IC que não incluíram 1 foram considerados estatisticamente significantes ($p < 0.05$). Para controlar os possíveis efeitos de confusão do sexo, idade e tempo de diagnóstico, o modelo de regressão logística múltipla produziu OR ajustadas. Um nível de significância de 5% foi considerado em todas as análises.

RESULTADOS

Nosso estudo selecionou 301 pacientes com DM. O grupo DM1 foi composto por 158 (100%) pacientes, sendo 63% (100/158) aderentes e 37% (58/158) não aderentes. No grupo aderente, houve predominância do sexo masculino (54%), cor da pele branca (47%), idade média de 58 (DP=15.5) anos, escolaridade de 0-8 anos (62%), estado civil solteiro/divorciado (55.2%) e renda per capita de R\$ 593.50 (DP=249). O tempo de diagnóstico foi de 207 (DP=110) meses e o número de comorbidades foi de 3.9 (DP=2.2). As principais comorbidades relacionadas ao DM foram hipertensão (67%), dislipidemia (46%), e tireoidopatias (47%). Em relação às complicações crônicas destacou-se a retinopatia (23%). Encontra-se sobrepesos os pacientes de ambos os grupos, com predominância no grupo aderente 29.4kg/m² (DP=5.7). O grupo aderente teve níveis de glicemia em jejum (150.6±70 vs. 173.7±80) e pós-prandial (210.9±99.6 vs. 231±90.9) menores comparados ao grupo não aderente e para os valores de Hb1Ac (8.5±2.1 vs. 9.8±2.1, p.<0.03*), houve diferença significativa (Tabela 1).

Tabela 1: Dados clínicos e demográficos dos pacientes não aderentes e aderentes com DM1

Variáveis	Não aderentes (n=58)	Aderentes (n=100)	OR(IC)	P
<u>Sexo^a</u>				
Masculino	33(56.8)	54(54.0)	1.1(0.5-2.1)	0.72
Feminino	25(43.2)	46(46.0)		
<u>Cor da pele^a</u>				
Branco	28(48.0)	47(47.0)	0.6(0.2-1.5)	0.28
Negro	11(18.9)	11(11.0)		
Pardo	19(33.1)	42(42.0)	2.2(0.8-5.9)	0.11
<u>Estado Civil^a</u>				
Casado	26(44.8)	56(56.0)	0.6(0.3-1.2)	0.17
Solteiro/Divorciado/Viúvo	32(55.2)	44(44.0)		
<u>Escolaridade (anos)^a</u>				
0-8	36(62.0)	61(61.0)	1(0.5-2)	0.89
9-12	22(38.0)	39(39.0)		
<u>Dados Clínicos^b</u>				
Idade(anos)	54.6±19	58±15.5		0.19
Tempo de diagnóstico (meses)	205±112	207±110		0.88
Número de comorbidades	4±2.2	3.9±2.2		0.72
Renda per capita	559.5±263	593.5±249.2		0.43
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	28.6±6	29.4±5.7		0.36

Glicose em jejum (mg/dl)	173.7±80	150.6±70	0.09
Glicose pós-prandial(mg/dl)	231±90.9	210.9±99.6	0.24
HbA1c (%)	9.8±2.1	8.5±2.1	0.03*
Drug load	1.8±1	1.6±0.7	0.14
Número de medicamentos	5.3±2.8	5.2±2.5	0.85
Tempo de atendimento (minutos)	12.2±5.4	10.8±4.1	0.10
MT	57.6±19.4	60.5±20	0.47
ICFT	18±7	16.9±9.3	0.32
CDI	2.7±1.2	2±1.4	0.00*
Auto-Compliance	96.7±6.5	99.3±2.7	0.01*
Farmacoterapia^{ab}			
Insulina NPH (unidades)	55.7±24.7	52.3±25	0.40
Insulina regular (unidades)	15.4±10.6	14.6±7.7	0.60
Losartana	19(18.6)	26(16.1)	
Sinvatatina	15(14.7)	25(15.6)	
Levotiroxina	14(13.7)	23(14.3)	
Ácido Acetilsalicílico	23(22.8)	36(22.4)	
Carvedilol	8(7.8)	13(8.0)	
Anlodipina	11(10.7)	2(1.2)	
Omeprazol	7(6.8)	12(7.5)	
Enalapril	5(4.9)	24(14.9)	

Legenda: a= frequência e porcentagem, b=média e desvio padrão, MT=Medtake, ICFT=Índice de Complexidade da Farmacoterapia, CDI=Índice de Complicações do Diabetes,

* valor $p<0.05$.

Nas variáveis relacionadas aos medicamentos, o grupo aderente teve valores menores comparado ao grupo não aderente nas seguintes variáveis: drug load 1.6(DP=0.7), ICFT 16.9 (DP=9.3) e para a variável CDI (2±1.4 vs.2.7±1.2, $p<0.00$) e Auto Compliance (99.3±2.7 vs. 96.7±6.5, $p<0.01$), houve diferenças significativas. As pontuações no Medtake, instrumento que avalia o conhecimento do paciente sobre a terapêutica em uso foram maiores no grupo aderente comparado ao grupo não aderente (60.5±20 vs. 57.6±19.4). Em relação à farmacoterapia, o grupo aderente usa menos dose de insulina NPH (52.3±25 vs.55.7±24.7) e regular (15.4±10.6 vs.14.6±7.7) comparada ao grupo não aderente. Para o tratamento das comorbidades, os medicamentos mais usados em ambos os grupos foram: Enalapril, Omeprazol, Hidroclorotiazida, Losartana, Sinvastatina, Carvedilol e Ácido Acetilsalicílico (Tabela 1) .

Na regressão logística, não foi observado diferenças entre os grupos em relação às variáveis avaliadas com exceção da depressão onde o modelo múltiplo mostrou um OR ajustado maior que o bruto para a presença de depressão (2.0 versus 2.8) (tabela 2). Dessa maneira, para melhor avaliar esse efeito fizemos outra análise apenas com as variáveis: idade e depressão para identificar a causa. Assim, descobrimos que há uma forte associação (OR=4.6; IC=1.4 – 14.2) entre depressão e os pacientes com faixa etária de 41-60 anos com a não adesão a farmacoterapia, fato que não acontece com as demais faixas etárias. A tabela completa com todas as variáveis do modelo múltiplo da regressão logística pode ser consultada no anexo 9.

Tabela 2: Regressão logística da variável TMG com a idade e depressão dos pacientes com T1DM.

Idade (anos)	Depressão	T1DMNA		T1DMA		OR (IC 95%)
		(n = 58)		(n = 100)		
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
≤40	Não	12	92.3	13	100.0	Reference
	Sim	1	7.7	0	-	-
41 – 60	Não	8	38.1	28	73.7	Reference
	Sim	13	61.9	10	26.3	4.6 (1.4 – 14.2)*
61 – 70	Não	9	75.0	22	81.5	Reference
	Sim	3	25.0	5	18.5	1.4 (0.2 – 7.5)
>70	Não	10	83.3	17	77.3	Reference
	Sim	2	16.7	5	22.7	0.6 (0.1 – 4.2)

O grupo DM2 foi composto por 143 pacientes, sendo 58% (83/143) aderentes e 42% (60/143) não aderentes. No grupo aderente, houve predominância do sexo masculino (68.6%), cor da pele branca (49.6%), idade média de 64 (DP=8.9) anos, escolaridade de 0-8 anos (81.9%), estado civil casado (56.6%) e renda per capita de R\$ 541.60 (DP=254). O tempo de diagnóstico foi de 205 (DP=111) meses e o número de comorbidades foi de 3.9 (DP=1.9). As principais comorbidades relacionadas ao DM foram hipertensão (80.7%), dislipidemia (49.4%), e tireoidopatias (15.7%). Em relação às complicações crônicas destacou-se a retinopatia (43.4%). Encontra-se obesos os pacientes de ambos os grupos, com predominância no grupo aderente 31.3kg/m^2 (DP=5.8). O grupo aderente teve níveis de glicemia em jejum (153 ± 63 vs. 183 ± 81 , $p<0.03$), glicemia pós-prandial (219.8 ± 93 vs. 241.4 ± 96) e Hb1Ac (8.7 ± 1.5 vs. 9.2 ± 2) menores comparados ao grupo não aderente (Tabela 3).

Nas variáveis relacionadas aos medicamentos, o grupo aderente teve valores menores comparados ao grupo não aderente nas seguintes variáveis: drug load 2.2(DP=0.7), e CDI 2.3 (DP=1.4). Houve diferença significativa nas pontuações no Medtake no grupo aderente comparado ao grupo não aderente (65.8 ± 20 vs. 58.6 ± 19 , $p<0.02$). No teste Auto- Compliance, as pontuações aderente foram maiores comparada ao outro grupo e com diferença significativa (99.2 ± 3.5 vs. 94.7 ± 8.3 , $p<0.00$). Em relação à farmacoterapia, o grupo aderente usa menor dose de insulina NPH (45.9 ± 20 vs. 48.7 ± 25) e regular (14.4 ± 8.8 vs. 16.8 ± 9.7) comparada ao grupo não aderente. Para o controle glicêmico a farmacoterapia mais prevalente foi a combinação de insulina NPH+Regular e Metformina e insulina NPH + Metformina em ambos os grupos (Tabela 3).

Na análise de regressão logística foi encontrada uma associação entre insuficiência cardíaca congestiva e não aderência a farmacoterapia dos pacientes com T2DM2. Não fizemos outra análise, pois o OD ajustado foi semelhante ao OD bruto (tabela 4). A tabela 4 completa com a regressão logística está no anexo 10.

O gráfico 1 mostra a associação da depressão com a não-adesão ao tratamento dos pacientes com T1DM e o gráfico 2 mostra a associação da ICC com a não adesão ao tratamento dos pacientes T2DM.

Tabela 3: Dados clínicos e demográficos dos pacientes não aderentes e aderentes com T2DM

Variáveis	Não aderentes (n=60)	Aderentes (n=83)	OR(IC)	P
<u>Sexo^a</u>				
Masculino	38(63.3)	57(68.6)	0.8(0.4-1.6)	0.50
Feminino	22(36.7)	26(31.4)		
<u>Cor da pele^a</u>				
Branco	27(45.0)	39(46.9)	0.7(0.2-2)	0.51
Negro	8(13.3)	8(9.7)	1.4(0.4-4.3)	0.51
Pardo	25(41.7)	36(43.4)		
<u>Estado Civil^a</u>				
Casado	31(51.6)	47(56.6)	0.8(0.4-1.6)	0.55
Solteiro/Divorciado/Viúvo	29(48.4)	36(43.4)		
<u>Escolaridade (anos)^a</u>				
0-8	45(75.0)	68(81.9)	0.6(0.3-1.4)	0.31
9-12	15(25.0)	15(18.1)		
<u>Dados Clínicos^a</u>				
Idade(anos)	63±10.5	64±8.9		0.50
Tempo de diagnóstico (meses)	186±100	205±111		0.30
Número de comorbidades	4.6±1.8	3.9±1.9		
Renda per capita	592.5±233	541.6±254.6		0.22
Índice de Massa Corpórea (kg/m²)	30.9±5.8	31.3±5.8		0.68
Glicose em jejum (mg/dl)	183±81	153±63		0.03*
Glicose pós-prandial (mg/dl)	241.4±96	219.8±93		0.18
HbA1c (%)	9.2±2	8.7±1.5		0.11
Drug load	2.3±0.8	2.2±0.7		0.47
Número de medicamentos	6.6±2.2	6.6±2.4		0.95
Tempo de atendimento (minutos)	10±4.9	10.8±4		0.34
MT	58.6±19	65.8±14.8		0.02*
ICFT	20±5.2	20±6		0.86
CDI	2.6±1.3	2.3±1.4		0.29
Auto-Compliance	94.7±8.3	99.2±3.5		0.00*
<u>Farmacoterapia^{a-b}</u>				
Insulina NPH (unidades)	48.7±25	45.9±20.4		0.47
Insulina regular (unidades)	16.8±9.7	14.4±8.8		0.28
Metformina (mg)	1.276±724	1280±626		0.97
Captopril	2(1.5)	8(4.1)		
Hidroclorotiazida	17(13)	27(14.0)		
Losartana	21(16)	31(16.0)		
Sinvatatina	24(18.3)	34(17.3)		
Levotiroxina	8(6.1)	17(8.6)		
Ácido Acetilsalicílico	23(17.5)	37(18.8)		
Carvedilol	7(5.4)	7(3.5)		

Anlodipina	6(4.6)	9(4.5)
Omeprazol	9(6.9)	13(6.6)
Enalapril	14(10.7)	13(6.6)

Legenda: a=frequência e porcentagem, b=média e desvio padrão, MT=Medtake, ICFT=Índice de Complexidade da Farmacoterapia, CDI=Índice de Complicações do Diabetes

/

Gráfico 1: Adesão ao tratamento dos pacientes com T1DM.

Gráfico 2: Adesão ao tratamento dos pacientes com T2DM.

DISCUSSÃO

Nossos dados contribuem clinicamente para a literatura por descrever uma associação entre a depressão e não adesão à farmacoterapia em pacientes com DM1 nas faixas etárias de 41-60 anos. Para os pacientes com DM2, nós encontramos uma associação entre a insuficiência cardíaca congestiva e não adesão à terapêutica. Níveis menores de glicemia em jejum, glicemia pós-prandial e Hb1Ac foram encontrados nos pacientes aderentes com DM1 e DM2. Nas variáveis relacionadas aos medicamentos, o grupo aderente com DM1 e DM2 teve melhor escolaridade, melhor pontuação no MT, Auto-Compliance, baixa pontuação no ICFT e drug load, além de usar menor dose de insulina.

Na luta para aumentar a adesão ao tratamento dos pacientes com DM, o farmacêutico inserido dentro das equipes multidisciplinares de saúde, tem um papel relevante. Ele se compromete junto com o paciente por meio do Cuidado Farmacêutico (CF), a priorizar todas as necessidades relacionadas ao esquema terapêutico prescrito (PERES & PEREIRA, 2016). Vários estudos encontrados na literatura relatam que o CF em pacientes com DM, reduz os níveis de glicose em jejum, hemoglobina glicada, colesterol, triglicérides e melhora o conhecimento do paciente sobre a doença (AQUINO et al., 2019; OBRELI-NETO et al., 2015; MOURÃO et al., 2013).

A boa adesão à terapêutica resulta em melhor controle glicêmico reduzindo as complicações do DM e custos para os cofres públicos (SBD, 2018). Do ponto de vista clínico, os achados de nosso estudo contribuem para identificar características individuais e aspectos clínicos relacionados à adesão e não adesão dos pacientes que freqüentam a atenção primária. Compreender a não adesão direciona os profissionais de saúde sobre quais variáveis influenciam no manejo dos pacientes com DM, pois este nicho de pacientes precisa de apoio contínuo para o alcance das metas glicêmicas além da educação em diabetes (PERES et al., 2018; BAPTISTA et al., 2015; OBRELLI-NETO et al., 2015).

Em nosso estudo, não encontramos nenhuma diferença significativa entre as variáveis clínicas e sociodemográficas com a adesão e não adesão à farmacoterapia. Em relação ao sexo, os resultados encontrados estão de acordo com a literatura, onde as mulheres aderem melhor ao tratamento farmacológico comparado aos homens, porém

sem evidência significativa (BAILEY et al.,2012; SHOENTHALER et al.,2012). As variáveis preditoras relacionadas a não adesão se comportam de formas distintas em homens e mulheres, sendo que a baixa qualidade de vida, problemas de sentimentos negativos e enfrentamento da doença são frequentes em mulheres contribuindo para não adesão ao tratamento (SHOENTHALER et al.,2012).

Em relação à idade, os estudos encontrados na literatura sustentam os achados dessa investigação (BAILEY et al.,2012; BROADBENT et al., 2011). Boa parte dos pacientes do grupo não aderentes com DM1 são mais velhos e os pacientes DM2 são idosos, que tem particularidades relativas à idade podendo favorecer a não adesão ao tratamento. A polifarmácia, somado a baixa escolaridade e as baixas pontuações no MT são preditores para a não adesão a farmacoterapia nesse grupo de pacientes (Peres et al.,2017).

Quanto à escolaridade, nossos dados estão em consonância com os estudos da literatura que não encontraram evidências afirmando que a escolaridade está associada a não adesão à farmacoterapia (ADA, 2013; PARK et al.,2010). Todavia, um estudo de coorte brasileiro realizado com pacientes com DM1 reportou uma associação entre maior escolaridade e melhor controle glicêmico (GOMES et al.,2017). É digno de nota que o grupo aderente tem maior escolaridade e melhor conhecimento sobre a doença comparado ao grupo não aderente. Embora não encontramos associação entre escolaridade e não adesão, ela merece atenção dos pesquisadores e profissionais de saúde, pois contribui para o planejamento das atividades educativas e avaliação dos usuários do serviço de saúde (DEEPALI et al.,2017; CHAVANT et al. ,2015). Melhorar o conhecimento do paciente sobre a doença, especialmente em pacientes não aderentes, é crucial para atingir a adesão e alcançar as metas glicêmicas, pois assim o paciente compreende as recomendações oferecidas pela equipe multiprofissional de saúde.

Sobre o tempo de diagnóstico, nossos dados estão de acordo com os estudos da literatura, onde o paciente com maior tempo de diagnóstico pode ter maior conhecimento sobre diabetes tornando-se mais seguro e autoconfiante em relação à terapêutica proposta (TIV et al.,2012). Por outro lado, os pacientes com DM em início de tratamento e com menor tempo de diagnóstico são não aderentes a farmacoterapia. Ao longo do tempo

pode ocorrer negligência com o acompanhamento do tratamento devido à falta de motivação e percepção de resultados efetivos, ausência do apoio familiar, questões culturais e comorbidades (ZHU et al.,2011; KACEROVSKY-BIELESZ et al.,2009). Neste ponto, o cuidado farmacêutico aos pacientes recém-diagnósticos aumenta a adesão a farmacoterapia e reduz os problemas relacionados aos medicamentos como as interações medicamentosas e efeitos adversos (PERES & PEREIRA, 2016). Nessa direção, é crucial investigar as crenças e percepções do paciente que comprometem o acompanhamento do tratamento e adesão das recomendações feitas pela equipe multidisciplinar. Aos pacientes com maior tempo de doença é imperativo avaliar o grau de motivação e as limitações que dificultam a adesão à terapêutica.

É sabido que, o maior número de comorbidades aumenta as complicações do DM contribuindo a não adesão e controle glicêmico inadequado (PERES et al., 2018). Comorbidades como a depressão e ICC em pacientes com DM1 e DM2 foram associadas a não adesão à farmacoterapia em nosso estudo respectivamente. É digno de nota que no grupo não aderente é composto por 32% de pacientes com depressão, que é uma forte variável preditora para não adesão à terapêutica em pacientes no DM1 e T2DM (POWER, 2017; GONZALEZ et al., 2008). Nós encontramos uma forte associação entre a depressão e não adesão nos pacientes com DM1 na faixa etária de 41-60 anos, fato que não aconteceu com as outras faixas etárias. É crucial que a depressão seja considerada como uma complicação onerosa no DM1 e DM2 garantindo a atenção contínua de médicos e profissionais de saúde, além de chamar a atenção de pesquisadores e formuladores de política de saúde.

A literatura propõe alguns mecanismos fisiológicos para depressão em paciente com DM1. Pacientes com DM1 tem mudanças metabólicas profundas que ocorrem devido à privação de insulina. Entre elas, destacam-se o aumento de gasto de energia basal e redução da atividade mitocondrial. Além disso, o metabolismo proteico é significativamente aumentado durante a privação de insulina. Assim, há um aumento maior na degradação da proteína do corpo inteiro do que a síntese de proteínas, contribuindo para perda de proteína (HEBERT, SADIE & SREEKUMARAN, 2010). Deste modo, o leite esplâncnico que possui uma alta concentração de proteína, explica o

aumento total na síntese protéica no corpo inteiro, enquanto o músculo está em estado catabólico (HEBERT, SADIE & SREEKUMARAN, 2010). Alguns estudos sugerem que há uma deficiência no hipotálamo de serotonina, que metaboliza a dopamina e a etiologia possível é uma deficiência do aminoácido triptofano, que não metaboliza em 5-hidroxitriptofano, que não metaboliza serotonina, podendo levar a depressão (PELLEGRINI et al., 2017;HEBERT, SADIE & SREEKUMARAN, 2010). Outro ponto que merece ser destaque é o fato de que pacientes com T1DM apresentam inflamação no trato digestivo e bactérias intestinais, que tem padrões diferentes dos indivíduos que não tem DM ou doença celíaca. Nos intestinos, o triptofano é metabolizado por bactérias intestinais, tanto na Niacina (B3) quanto na 5-HTP, entretanto se as bactérias intestinais estão erradas, não há metabolismo de 5-HTP podendo levar à depressão (PELLEGRINI et al., 2017).

Para a associação entre a não adesão a farmacoterapia e ICC nos pacientes com DM2, alguns pontos devem ser destacados. Pacientes com DM2 com doenças cardiovasculares são não aderentes à terapêutica contribuindo para as complicações do DM e aumentando os custos para os cofres públicos. A ICC é uma forma de doença cardiovascular onde há uma anormalidade da função cardíaca (detectável ou não) fazendo com que o coração não consiga bombear o sangue de maneira adequada. Dados da literatura apóiam que há uma forte correlação entre diabetes e doenças cardiovasculares, sendo que 68% dos pacientes idosos com DM morrem de alguma forma de doença cardíaca (ADA, 2019 & SBD, 2018). O DM é um dos sete fatores de risco modificáveis para as doenças cardiovasculares e os adultos com DM têm de duas a quatro vezes mais chances de morrer de doença cardíaca comparada a pacientes sem DM. O risco de doenças cardiovasculares é aumentado em pacientes com DM2 devido à hipertensão, dislipidemia, obesidade e falta de atividade física (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2017), fato encontrado no grupo T2DM não aderente.

Assim, o grupo não aderente com DM2 teve 26,6%(16/60) de pacientes com depressão, dado que corrobora com os achados da literatura, sendo que pacientes com depressão e ICC têm 2.3 vezes mais chances de serem propensas a não adesão (Tang et al., 2014). A não adesão a farmacoterapia no paciente com ICC é um forte preditor a

readmissão hospitalar, sendo ela um dos grandes fardos para os cofres públicos (LEE et al., 2015;WU et al.,2013). Dados do *I Brazilian Registry of Heart Failure* (BREATHE) corroboram com nossos achados demonstrando que a maioria dos pacientes com ICC são idosos, e o principal fator para a descompensação da doença é a má adesão à terapêutica e não seguimento dos guidelines atuais, dado que contribui com a alta mortalidade e custos econômicos relacionados a essa patologia clínica (ALBUQUERQUE et al.,2015). Dados do estudo multicêntrico REACT feito no Brasil, reportaram que o DM confere um alto risco para grandes eventos clínicos em um período curto de tempo (SCHAAN et al., 2017).

Não encontramos nenhuma associação ao analisar a relação entre o controle glicêmico e não adesão à farmacoterapia. É notável que o grupo aderente tivesse menores níveis de Hb1Ac comparado ao grupo de não aderentes corroborando com os dados de literatura, onde há a não adesão está associada a níveis mais elevados de Hb1Ac (ZHU et al.,2011; ROZENFELD et al.,2008). Em nosso estudo, embora a redução nos níveis de Hb1Ac entre os grupos seja pequena 1.3% (9.8-8.5) para DM1 e 0.5% para DM2 (9.2-8.7), elas contribuem para reduzir as complicações micro e macrovasculares do DM ao longo do tempo. Comparando esses dados com a literatura, uma coorte retrospectiva feita em 2015, reportou que pacientes com DM1 e DM2 com mais de 10 anos de duração da doença não atingem as metas glicêmicas (BAPTISTA et al.,2015). Recentemente, o estudo multicêntrico *Brazilian Type 1 Diabetes Study Group* demonstrou em 1698 pacientes com DM1, que a adesão a insulina reduz os níveis de Hb1Ac (GOMES et al.,2017). Aumentar a adesão em 10% diminui os níveis de Hb1Ac em 0,1% (ROZENFELD et al., 2008) e adesão a dieta adequada reduziu Hb1Ac média em 1.1% (DAVISON et al., 2014).

Interessantemente, nosso trabalho reporta que o tempo médio de atendimento médico chega a ser de 12 minutos. Além disso, a dose de insulina está acima da recomendada pelas diretrizes, embora o grupo aderente use menos insulina. Recentemente, nosso grupo demonstrou que aumentar a dose de insulina ou dos medicamentos em uso sem intervenções não farmacológicas, não resolve o problema, aumentando os efeitos adversos e a complexidade da terapêutica (PERES, FREITAS & PEREIRA, 2017). Assim,

o uso prolongado de altas doses de insulina contribui para o ganho de peso, mas não está associado com os efeitos deletérios na pressão arterial ou lipídeos (Yadgar-yalda et al.,2016; RUSSELL-JONES D & KHAN R, 2007). Embora todos os pacientes estejam sobrepesos e obesos, não encontramos associação entre o IMC e adesão a farmacoterapia.

A alta complexidade da farmacoterapia aumenta a sobrecarga de medicamentos ao paciente e pode influenciar a não adesão à terapêutica. Entretanto, não encontramos associação entre a variável ICFT e adesão a farmacoterapia. Há escassez de estudos na literatura sobre essa temática em pacientes com T1DM e T2DM, entretanto há estudos na literatura em pacientes com hipertensão e pacientes idosos (BARRETO et al.,2014; ALVES-CONCEIÇÃO et al.,2017) e os dados reportados nesses estudos são semelhantes ao nosso estudo. Esperamos encontrar mais estudos no futuro abordando essa questão. Conhecer a população no manejo do DM pode fornecer subsídios para os possíveis fatores que levam os pacientes a não adesão, pois estes fatores são de diferente natureza e se apresentam de várias maneiras de acordo com a terapêutica e a população estudada. Estudos com outros tipos de delineamento devem ser estimulados para melhor entendimento dessa temática.

Este estudo teve algumas limitações. Nosso estudo foi conduzido somente em uma unidade básica de saúde(Casa do Diabético), de modo que a generalização de nossos achados deve ser feita com cautela. Uma limitação do (TMG) é que esse teste avalia apenas a adesão ao tratamento farmacológico, não levando em conta a adesão ao tratamento não farmacológico. A adesão a farmacoterapia real provavelmente foi um pouco menor que observarmos, pois o auto relato produz estimativas infladas de adesão. Embora, o auto relato seja criticado como uma abordagem tendenciosa para adesão à terapêutica, os achados de Aikes e Piette fortalecem seu uso no paciente com DM (AIKES & PIETTE, 2013).

CONCLUSÃO

Nosso estudo fornece informações relevantes sobre farmacoterapia, conhecimento do paciente sobre a doença e complexidade da farmacoterapia em pacientes com DM1 e DM2 atendidos na atenção primária e explorou os fatores associados com a baixa e alta adesão à terapêutica medicamentosa.

Quanto às variáveis clínicas, socioeconômicas, conhecimento sobre a terapêutica e complexidade da farmacoterapia, não houve associação para adesão e não adesão ao tratamento nos pacientes com DM1 e DM2.

Entretanto, as comorbidades depressão e ICC apresentaram associação com a não adesão a farmacoterapia nos pacientes com diabetes. A depressão deve ser enfrentada pelas equipes multidisciplinares como um forte preditor a não adesão a farmacoterapia, especialmente em pacientes com DM1 nas faixas etárias de 41-60 anos.

Aumentar o conhecimento do paciente e dos familiares com DM1 e DM2 nos pacientes não aderentes é imperativo para as equipes multidisciplinares.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Denilson Campos de et al. I Brazilian Registry of Heart Failure-Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 104, n. 6, p. 433-442, 2015.

AHMED R, ASLANI P. What is patient adherence? A terminology overview. **Int J Clin Pharm** v.36, p.4-7, 2014.

AIKENS JE, PIETTE JD. Longitudinal association between medication adherence and glycaemic control in Type 2 diabetes. **Diabet Med** 30:338-44, 2013.

ALVES-CONCEIÇÃO, Vanessa et al. Evaluation of pharmacotherapy complexity in residents of long-term care facilities: a cross-sectional descriptive study. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 18, n. 1, p. 59, 2017.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes - 2013. **Diabetes**

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. **Diabetes Care**, v. 42, n. Supplement 1, p. S103-S123, 2019.

ARDUINO F. O diabetes através dos tempos. In: Arduino F. **Diabetes mellitus e suas complicações**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p.1-4, 1973.

AMERICAN HEART ASSOCIATION, disponível em http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/Diabetes/WhyDiabetesMatters/Cardiovascular-Disease-Diabetes_UCM_313865_Article.jsp/#.Wh_WjtQrJkg, acessado em 30/11/2017.

AQUINO, Jéssica Azevedo et al. Pharmacotherapeutic empowerment and its effectiveness in glycemic control in patients with Diabetes Mellitus. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 137-142, 2019.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / **ABESO** - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP.

BAEKESKOV S, AANSTOOT HJ, CHRISTGAU S et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. **Nature**, v. 347, p.151, 1990.

BAILEY GR, BARNER JC, WEEMS JK, LECKBEE G, SOLIS R. Assessing Barriers to Medication Adherence in Underserved Patients With Diabetes in Texas. **Diabetes Educ.** v.38, p.:271-9, 2012.

BAPTISTA DR, THIEME RD, REIS WCT, CORRER CJ. Proportion of Brazilian diabetes patients that achieve treatment goals: implications for better quality of care. **Diabetol Metab Syndr** n.7,v.113, p.2-9, 2015.

BARRETO, Mayckel da Silva; REINERS, Annelita Almeida Oliveira; MARCON, Sonia Silva. Knowledge about hypertension and factors associated with the non-adherence to drug therapy. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 22, n. 3, p. 491-498, 2014.

BRALEY LR, CULOS-REED SN. Studying adherence to therapeutics regims:overview,theories,recomendations. **Control Clin Trials**. 21(5):156-163,2000.

BROADBENT E, DONKIN L, STROH JC. Illness and treatment perceptions are associated with adherence to medications, diet, and exercise in diabetic patients. **Diabetes Care**. v.34,p.338-40, 2011.

BUBALO J, CLARK RK JR, JIING SS, JOHNSON NB, MILLER KA et al. Medication adherence: Pharmacist perspective. **J Am Pharm Assoc**. v.50, p.394-406, 2010. **Care**. v. 36(Suppl 1):S11-S66, 2013.

CRAMER, Joyce A. A systematic review of adherence with medications for diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 9, p. 2285-2285, 2004.

CHAVAN, Girish M. et al. Knowledge about diabetes and relationship between compliance to the management among the diabetic patients from Rural Area of Sangli District, Maharashtra, India. **Journal of family medicine and primary care**, v. 4, n. 3, p. 439, 2015.

DAVISON KA, NEGRATO CA, COBAS R, MATHEUS A, PALMA CS, et al. Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG). Relationship between adherence to diet, glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes: a nationwide survey in Brazil. **Nutr J**, n.7. p.13-9, 2014.

DEEPALI, B. S. et al. Knowledge of diabetes, its complications and treatment adherence among diabetic patients. **International Journal Of Community Medicine And Public Health**, v. 4, n. 7, p. 2428-2434, 2017.

EKOÉ JM, REWERS M, WILLIAMS R, ZIMMET P (eds.). The epidemiology of diabetes mellitus. 2. ed. Oxford: **Wiley- Blackwell**. 2008.

ERLICH H, VALDES AM, NOBLE J et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. **Diabetes**, v. 57, p.1084, 2008.

FINCKE, B. Graeme et al. Assessment of Long- term Complications due to Type 2 Diabetes Using Patient Self- report: The Diabetes Complications Index. **The Journal of Ambulatory Care Management**, v. 28, n. 3, p. 262-273, 2005.

FOWLER MICHAEL J. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. **Clin Diabetes**, v.26,n.2,p.7782, 2008.

GIMENO, Suely GA et al. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. **Journal of Epidemiology**, v. 10, n. 2, p. 103-110, 2000.

GOMES MB, RODACKI M, PAVIN EJ, COBAS RA, FELICIO, JS. et al. The impact of ethnicity, educational and economic status on the prescription of insulin therapeutic regimens and on glycemic control in patients with type 1 diabetes. A nationwide study in Brazil. **Diabetes Research and Clinical Practice**,v.34, p.44-52, 2017.

GONZALEZ JS, PEYROT M, MCCARL LA, COLLINS EM, SERPA LET et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. **Diabetes care**, v. 31, n. 12, p. 2398-2403, 2008.

GUARIGUATA, L. et al. International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas**. 2014.

HAYNES, R. Brian et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. **Psychosocial processes and health: A reader**, p. 457-467, 1994.

HEBERT, Sadie L.; NAIR, K. Sreekumaran. Protein and energy metabolism in type 1 diabetes. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 1, p. 13-17, 2010.

IBGE INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA
<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=351620>. Acessado em Julho de 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA.
<http://www.brasil.gov.br/saude/2015/06/71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-de-saude-como-referencia>. Acessado em 19 de Julho 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde**: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: 2013. 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Diabetes atlas. fourth ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2014 [Acesso em: 12 jan. 2019] <http://www.diabetesatlas.org/content/diabete>.

KACEROVSKY-BIELESZ G, LIENHARDT S, HAGENHOFER M, KACEROVSKY M, FORSTER E, et al. Sex-related psychological effects on metabolic control in type 2 diabetes *mellitus*. **Diabetologia**. v.52, p.781-8, 2009.

LEE, David et al. Non-adherence in at-risk heart failure patients: characteristics and outcomes. **Journal of Nature and Science**, v. 1, n. 5, p. 95, 2015.

MALERBI D, FRANCO LJ; the Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. **Diabetes Care**. v.15, n.11, p.1509-16, 1992.

MÁRQUEZ-CONTRERAS E.Evaluación del incumplimiento em la práctica clínica.**Hipertensión** (Madri).25(5):205-213,2008.

MORAES, Suzana Alves de et al. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2006: Projeto OBEDIARP. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 5, p. 929-941, 2010.

MORISKY, DONALD E, GREEN, LAWRENCE W. LEVINE, DAVID M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical care**, p. 67-74, 1986.

MOURÃO AOM, FERREIRA WR, MARTINS MAP, et al. Pharmaceutical care program for type 2 diabetes patients in Brazil: a randomised controlled trial. **International journal of clinical pharmacy**, 35(1), 79-86, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) . Adherence to long term therapies:evidence for action. Geneva, 2003.

OBRELI-NETO, Paulo Roque et al.Fatores interferentes na taxa de adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do município de Salto Grande-SP,Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 13(3):229-233,2010.

OBRELI-NETO, Paulo Roque et al. Economic evaluation of a pharmaceutical care program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health care: a 36-month randomized controlled clinical trial. **Journal of managed care & specialty pharmacy**, v. 21, n. 1, p. 66-75, 2015.

ODERGARD OS, GRAY SL Barriers to medication adherence in poorly controlled diabetes mellitus.**Diabetes Educ.** 34(4)692-697,2008.

OSTERBERG L, BLASCHKE T. Adherence to medication. **N Engl J Med.**353(5);487-497,2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Diabetes [Internet]. Genebra; 2008 [citado em 2019 abril 29]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>.

PALMER JP, ASPLIN CM, CLEMONS P et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. **Science**, v. 222, p.1337, 1983.

PARK KA, KIM JG, KIM BW, KAM S, et al. Factors that affect medication adherence in elderly patients with diabetes *mellitus*. **Korean Diabetes J**. v.34, p.55-65, 2010.

PELLEGRINI, SILVIA et al. duodenal mucosa of patients with type 1 diabetes shows distinctive inflammatory profile and microbiota. **The journal of clinical endocrinology & metabolism**, v. 102, n. 5, p. 1468-1477, 2017.

PERES HA. Iodine, Ingesting or not? **J Nutr Disorders Ther**, v. 7, n. 206, p. 2161-0509, 2017.

PERES HA, FOSS MCF, PEREIRA LRL, VIANA CM . New Insights for the Polypharmacy Use in Elderly with Diabetes-An Update about Effect of Education Level.**J. Endocrinol. Diab**, v.5,n.5, p.1-6, 2017.

PERES HA, FREITAS MCF, PEREIRA LRL. Low scores in the Auto-Compliance Method and Fast Medical Care influence the poor adherence in diabetics attended in the basic health unit. **Biol. Med**, v. 9, n.1,p.1-8, 2017.

PERES HA, PEREIRA LRL. Hipertensão Arterial Resistente: Uma oportunidade para o farmacêutico desenvolver a atenção farmacêutica. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v.36, n.4, p.1-8, 2016.

PERES HA, FOSS MCF, PEREIRA LRL. High Dosage Insulin, Low Adherence and Low Knowledge about Pharmacotherapy-Face To Face With Reality in the Health Public System Brazilians. **Prensa Med Argent**, v. 103, n. 4, p. 2, 2017.

PERES HA, PEREIRA LRL, MARTINEZ, EZ, VIANA CM, Freitas, MCF. Heart failure is associated with non-adherence to pharmacotherapy in elderly with type 2 diabetes mellitus in public health system Brazilians. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v.13,n.2,p.939-946.

POUWER, François. Depression: a common and burdensome complication of diabetes that warrants the continued attention of clinicians, researchers and healthcare policy makers. **Diabetologia**, v. 60, n. 1, p. 30-34, 2017.

RAEHL, Cynthia L. et al. Individualized drug use assessment in the Elderly. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 22, n. 10, p. 1239-1248, 2002.

ROUQUAYROL MZ, GURGEL M. Epidemiologia & Saúde. Rio de Janeiro, Méd Book, 7ª edição, p-121, 2012.

ROZENFELD Y, HUNT JS, PLAUSCHINAT C, WONG KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. **Am J Manag Care**.n.14, p.2, p.71-5, 2008.

ROZENFELD, S.; VALENTE, J. Estudos de utilização de medicamentos – considerações técnicas sobre coleta e análise de dados. Epidemiol. Serv. Saúde, v. v.13, p. 115-123, 2004.

RUSSELL-JONES D, KHAN R. Insulin-associated weight gain in diabetes – causes, effects and coping strategies. **Diabetes, Obes Metab**. v.9, p.799-812, 2007.

SCHAAN, Beatriz D. et al. Diabetes and cardiovascular events in high-risk patients: Insights from a multicenter registry in a middle-income country. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 127, p. 275-284, 2017.

SCHMIDT, MI et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia—the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, n. 1, p. 123, 2014.

SHOENTHALER AM, SCHWARTZ BS, WOOD C, STEWART WF. Patient and physician factors associated with adherence to diabetes medications. **Diabetes Educ.** v.38, p.397-408, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2017-2018, São Paulo, AC Farmacêutica, 2017.

TANG, Hsin-Yi et al. The role of depression in medication adherence among heart failure patients. **Clinical nursing research**, v. 23, n. 3, p. 231-244, 2014.

Tiv M, Viel JF, Mauny F, Eschwege E, Weill A, Fournier C, Fagot-Campagna A, Penfornis A. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French Population-Based Study. **PLoS One**, v.7, p.e32412, 2012.

TODD JA, BELL JI, MCDEVIN HO. HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. **Nature**, v. 329, p.599, 1987.

VIEIRA LB, UETA J, PEREIRA L.R.L. Adherence to medication before and after the use of a Drug- Dispensing System with usage control. **Brazilian J Pharm Sci** v.51, p. 329-327, 2015.

WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, https://www.whooc.no/atc_ddd_index/, acessado em 27 de Julho 2017.

WU, Jia-Rong et al. Medication adherence, depressive symptoms, and cardiac event-free survival in patients with heart failure. **Journal of cardiac failure**, v. 19, n. 5, p. 317-324, 2013.

YADGAR-YALDA R, COLMAN PG, FOURLANOS S, WENTWORTH JM. Factors associated with insulin-induced weight gain in an Australian type 2 diabetes outpatient clinic. **Intern Med J** v.46, p.834-839, 2016.

ZHU VJ, TU W, MARRERO DG, ROSENMAN MB, OVERHAGE JM. Race and Medication Adherence and Glycemic Control: Findings from na Operational Health Information Exchange. **AMIA Annu Symp Proc**. v.2011, p.1649-57, 2011.

ANEXOS

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Diabetes: Fatores relacionados ao controle glicêmico

Pesquisador responsável: Heverton Alves Peres

O presente projeto tem o objetivo de investigar quais são os principais fatores que contribuem para o controle glicêmico no paciente diabético usuário de insulina na Casa do Diabético de Franca - São Paulo. Para o desenvolvimento do projeto, você será convidado a participar do estudo como voluntário após preencher os critérios de inclusão sendo necessário um pequeno tempo para responder as perguntas. Você será submetido a uma entrevista com o pesquisador responsável em uma sala separada do balcão de retirada de medicamentos, a fim de coletar dados sociodemográficos (idade, sexo, escolaridade) clínicos (glicemia e hemoglobina glicada, índice de massa corpórea, circunferência abdominal), nutricionais (ingestão de frutas e verduras) e medicamentos em uso. Durante a coleta de dados, você pode sentir um pequeno desconforto devido à fita métrica. Após a coleta dos dados, serão fornecidos aos participantes orientações corretas em relação ao uso dos medicamentos. As informações coletadas serão mantidas em sigilo pelo pesquisador responsável.

O presente estudo será realizado pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) sob a orientação dos Professores Dra. Maria Cristina Foss, Dr. Leonardo Leira Pereira e Dra. Regina C. G. de Andrade.

Após ler o parágrafo acima eu _____ concordo em participar da pesquisa “Diabetes: Fatores relacionados ao controle glicêmico” e estou ciente dos objetivos da pesquisa e participo voluntariamente do estudo. Fui orientado(a) pelo pesquisador do estudo sobre minha participação estando ciente de minha contribuição. Após ler e receber explicações sobre a pesquisa, eu tenho meus direitos de:

1. receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados à pesquisa;
2. retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;
3. não ser identificado e ser mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à privacidade.
4. procurar esclarecimentos com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no telefone 16 3602-1000 ou cep@hcrp.fmrp.usp.br, e com o pesquisador responsável através do telefone 99215-4036 ou haperes@usp.br.

ASSINATURA DO PESQUISADOR:

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO:

Heverton Alves Peres

ANEXO 2: Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética e Pesquisa

Continuação do Parecer: 1.188.693

Pesquisa bem justificada

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados, foi incluído o "aceite" da Secretaria Municipal de Saúde de Franca
TCLE reescrito de maneira adequada

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 2 de 24/07/2015, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2 de 24/07/2015, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

RIBEIRÃO PRETO, 17 de Agosto de 2015

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

ANEXO 3: QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS DOS PACIENTES

Paciente nº _____ número sistema CDF _____

Nome: _____

Endereço: _____

1) Data de Nascimento: _____ Idade: _____

2) Sexo: Masculino ( ) Feminino ( )

3) Escolaridade: _____

4) Estado civil: ( ) solteiro ( ) casado/união estável ( ) separado/divorciado ( )
amigado

5) Você considera ter qual raça? _____(negro, pardo, branco, etc)

6) Dados socioeconômicos

Número de pessoas que residem em sua casa _____

Possui casa própria: ( )sim ( ) não

7) Dados clínicos

Peso _____Kg Altura: _____cm IMC _____ Circunferência abdominal: _____cm

Tempo de diagnóstico de Diabetes: _____anos ou _____meses

Valores de hemoglobina glicada _____ Data do último exame: ____/____/____

Valores dos níveis de glicose em jejum _____mg/dl Data do último exame:
____/____/____

Valores dos níveis de glicose _____ Data do último exame: ____/____/____

Valores de insulina _____

8) Comorbidades

Risco cardiovascular	Sim	Não
Tabagismo		
História familiar de doença cardiovascular mulheres<65anos e homens<55 anos.		

Problemas de Saúdes	Sim	Não
Hipertensão		
Dislipidemia (colesterol/triglicérides)		
Insuficiência cardíaca		
Histórico de infarto		
Histórico de AVC		
Depressão		
Obesidade		
Retinopatias		
Insuficiência renal		

ANEXO 4 FARMACOTERAPIA EM USO

Medicamentos	Sim	Não	Posologia/Forma Farmacêutica	Nº comp/mês ou nºinsulina/mês
Insulina NPH				
Insulina R				
Metformina				
Glibenclamida				

ANEXO 5 TESTE MEDTAKE

Nome e descrição de como o paciente toma a medicação	Dose (1=correto, 0=incorreto) (25%)	Indicação (1=correto, 0=incorreto) (25%)	Interações com alimento (1=correto, 0=incorreto) (25%)	Escala de tomada (1=correto, 0=incorreto) (25%)	Escore para cada medicação 0-100%
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
Escore da prescrição	---	---	---	---	Calcular a média da coluna

ANEXO 6:TESTE MORISKY-GREEN

	Sim	Não
1)Você, alguma vez esquece de aplicar a insulina e tomar seus medicamentos para o DM?		
2) Você às vezes é descuidado quanto ao horário de aplicar a insulina e tomar seus medicamentos?		
3) Quando está se sentindo melhor, você deixa de aplicar a insulina e seus medicamentos?		
4) Às vezes, se você se sentir mal ao aplicar a insulina e tomar os medicamentos, você para de tomá-la?		
5) Você sabe dos benefícios em longo prazo de tomar seus remédios conforme orientação médica?		
6) Às vezes você se esquece de repor seus remédios prescritos em tempo?		

ANEXO 7: ÍNDICE DE COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA (ICFT)

Paciente: _____

Data: ____/____/____

Número total de medicamentos (incluindo os medicamentos de uso contínuo ou esporádico usados se necessário) _____

A) Circule o peso correspondente a cada forma de dosificação (SOMENTE UMA VEZ) presente no regime medicamentoso:

Forma de dosificação		Peso
ORAL	Cápsulas / Comprimidos	1
	Gargarejos/líquidos de limpeza bucal	2
	Gomas/pastilhas	2
	Líquidos para uso oral	2
	Pós para uso oral/grânulos	2
	Comprimido/spray sublingual	2
TÓPICO	Cremes/géis/pomadas	2
	Emplastros	3
	Tinturas/soluções de uso tópico	2
	Pastas	3
	Adesivos/Patches	2
	Sprays de uso tópico	1
OUVIDO, OLHOS & NARIZ	Gotas/cremes/pomadas otológicas	3
	Colírios/gotas oftálmicas	3
	Géis/pomadas oftálmicas	3
	Gotas/cremes/pomadas nasais	3
	Spray nasal	2
INALAÇÃO	Accuhalers (pó seco para inalação/ diskus)	3
	Aerolizers (cápsulas para inalação)	3
	Sprays de dose medida (bombinha)	4
	Nebulizador (ar comprimido/ultra-sônico)	5
	Oxigênio/concentrador	3
	Turbuhalers (pó seco para inalação)	3
	Outros inaladores de pó-seco	3
OUTROS	Fluido para diálise	5
	Enemas	2
	Injeções: Seringa Preenchida	3
	Ampolas/frasco-ampola	4
	Supositórios/comprimidos vaginais	3
	Analgesia controlada pelo paciente	2
	Supositórios	2
	Cremes vaginais	2
Soma total da seção A:		

- B) Para cada medicamento no regime, marque um X correspondente à sua frequência de dosagem. Então some o número de x marcados para cada categoria (anote o total) e multiplique pelo peso relativo a essa categoria. Nos casos em que você não tenha uma opinião exata, escolha sua melhor opinião.

Frequência de dosagem	Medicações														Total	Peso	Total x Peso
1 x dia																1	
1 x dia S/N																0.5	
2 x dia																2	
2 x dia S/N																1	
3 x dia																3	
3 x dia S/N																1.5	
4 x dia																4	
4 x dia S/N																2	
12/12h																2.5	
12/12 h S/N																1.5	
8/8h																3.5	
8/8h S/N																2	
6/6h																4.5	
6/6h S/N																2.5	
4/4h																6.5	
4/4 h S/N																3.5	
2/2h																12.5	
2/2h S/N																6.5	
S/N																0.5	
Em dias alternados (ou menor frequência)																2	
Oxigênio S/N																1	
Oxigênio < 15h																2	
Oxigênio > 15h																3	

Soma Total da Seção B:

- C) Marque um X correspondente às instruções adicionais, caso esteja presentes no regime. Então, some o número de x marcados e multiplique pelo peso da categoria.

Instruções adicionais	Medicações														Total	Peso	Total x Peso
Partir ou triturar o comprimido																1	
Dissolver o comprimido/pó																1	
Múltiplas unidades de uma vez (ex. 2 compr., 2 puffs)																1	
Doses variáveis (ex. 1-2 cáps, 2-3 puffs)																1	
Tome/use em horários específicos (ex. manhã, noite, às 8h00 AM)																1	
Relação com comida (antes, durante ou depois da alimentação)																1	
Tomar com um fluido específico																1	
Usar conforme indicado																2	
Reduzir ou aumentar a dose progressivamente																2	
Doses alternadas (ex. 1 de manhã e 2 à noite, um/dois em dias alternados)																2	

Soma total da Seção C:

ANEXO 8: Índice de Complicações do Diabetes

ÍNDICE DE COMPLICAÇÕES DO DIABETES		
ITEM	RESPOSTA	
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC)	Pontuação para DAC: sim em DAC e/ou angina pectoris e/ou infarto do miocárdio = 1; não em todas as perguntas = 0	
Doença arterial coronariana		
a. Algum médico já lhe disse se você tem algum bloqueio ou obstrução no fluxo sanguíneo do coração, também chamada doença arterial coronariana? Esse bloqueio pode levar a dor no peito, também chamada angina.	Sim (1)	Não (0)
Angina Pectoris	Pontuação para angina: sim para todas as perguntas = 1; não para qualquer pergunta = 0	
a. Nos últimos 6 meses, você sentiu dor no peito ou pressão no peito?	Sim (1)	Não (0)
b. Esta dor ou pressão no peito surge quando você faz esforço ou exercício físico ou em momentos de estresse?	Sim (1)	Não (0)
c. Esta dor ou pressão no peito melhora após descanso ou uso de medicação específica (nitrito)?	Sim (1)	Não (0)
Infarto do miocárdio	Pontuação para infarto: sim = 1; não = 0	
a. Algum médico já lhe disse que você teve ataque do coração ou infarto do coração?	Sim (1)	Não (0)
DOENÇA CEREBROVASCULAR	Pontuação para doença cerebrovascular: sim sobre derrame e/ou ataque isquêmico transitório = 1; não em ambos = 0	
Derrame	Pontuação para derrame: sim = 1; não = 0	
a. Algum médico já lhe disse que você teve um derrame ou AVC?	Sim (1)	Não (0)
Ataque isquêmico transitório (AIT)	Pontuação para AIT: sim em a e/ou b = 1; não em ambos = 0	
a. Algum médico já lhe disse que você teve um AIT? Também chamado "ataque isquêmico transitório" ou "alerta de derrame"	Sim (1)	Não (0)
b. Você já teve algum vez sintomas repentinos, parecidos com derrame, como fraqueza só em um lado do corpo, dificuldade para falar, alteração muscular em um lado da boca ("boca torta"), salivagem ou problemas de visão, que melhoraram, voltando ao normal, em um dia?	Sim (1)	Não (0)
DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA	Pontuação para doença arterial periférica: sim para a e/ou b = 1; não para ambos = 0	
a. Algum médico já lhe disse que você tem problemas de circulação nas veias ou artérias das suas pernas, também chamados de doença vascular periférica?	Sim (1)	Não (0)
b. Durante os últimos 6 meses, você sentiu fígadas ou câimbra na perna ou dor na panturrilha enquanto andava que melhorou após descanso?	Sim (1)	Não (0)
NEUROPATIA	Pontuação para neuropatia: sim para neuropatia periférica e/ou autonômica = 1; não em ambos = 0	
Neuropatia periférica		
a. Durante os últimos 6 meses, você sentiu perda de sensibilidade ou dormência nos pés?	Sim (1)	Não (0)
Neuropatia autonômica		
a. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve perda de controle do funcionamento do intestino ou diarreia enquanto dormia?	Nunca (0)	1 ou 2 vezes 1 x semana 2 ou 3 vezes na semana Maior parte do tempo (1)
PROBLEMAS NOS PÉS	Pontuação para problemas nos pés: sim em a e/ou b e/ou c = 1; não nos três = 0	
a. Durante os últimos 6 meses, você teve úlceras ou feridas nos dedos, pés ou na parte de baixo das pernas?	Sim (1)	Não (0)
b. Você já teve gangrena em algum dedo dos pés?	Sim (1)	Não (0)
c. Você já teve alguma parte dos dedos dos pés ou parte dos	Sim (1)	Não (0)

ANEXO 9: Tabela 2 completa

Tabela 1: Regressão logística da variável TMG com as variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes com DM1

		DM1NA		DM1A			
		(n = 58)		(n = 100)		OR bruto	OR ajustado ^(a)
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	(95% IC)	(95% IC)
Sexo	Masculino	33	56.9	46	46.0	Ref.	Ref.
	Feminino	25	43.1	54	54.0	0.6 (0.3 – 1.2)	0.6 (0.3 – 1.3)
Idade (anos)	≤40	13	22.4	13	13.0	Ref.	Ref.
	41 – 60	21	36.2	38	38.0	0.5 (0.2 – 1.4)	0.4 (0.1 – 1.3)
	61 – 70	12	20.7	27	27.0	0.4 (0.1 – 1.2)	0.3 (0.1 – 1.3)
	>70	12	20.7	22	22.0	0.5 (0.1 – 1.5)	0.7 (0.1 – 3.1)
Raça	Branco	28	48.3	47	47.0	Ref.	Ref.
	Negro	11	19.0	11	11.0	1.6 (0.6 – 4.4)	1.7 (0.6 – 4.8)
	Pardo	19	32.8	42	42.0	0.7 (0.3 – 1.6)	0.8 (0.3 – 1.7)
Estado Civil	Solteiro	12	20.7	12	12.0	Ref.	Ref.
	Casado	26	44.8	56	56.0	0.4 (0.1 – 1.2)	0.4 (0.1 – 1.3)
	Separado	15	25.9	17	17.0	0.8 (0.3 – 2.5)	0.8 (0.2 – 2.9)
	Viúvo	5	8.6	15	15.0	0.3 (0.1 – 1.2)	0.3 (0.1 – 1.6)
Escolaridade (anos)	0 – 8	36	62.1	61	61.0	Ref.	Ref.
	8 – 12	17	29.3	23	23.0	1.2 (0.5 – 2.7)	0.8 (0.3 – 2.0)
	>12	5	8.6	16	16.0	0.5 (0.1 – 1.6)	0.4 (0.1 – 1.2)

Tempo de diagnóstico	<120	12	20.7	23	23.0	Ref.	Ref.
(meses)	120 – 240	19	32.8	30	30.0	1.2 (0.4 – 3.0)	1.4 (0.5 – 3.7)
	>240	27	46.6	47	47.0	1.1 (0.4 – 2.6)	1.4 (0.5 – 3.5)
Renda per capita	<400	27	46.6	33	33.0	Ref.	Ref.
	400 – 600	9	15.5	26	26.0	0.4 (0.1 – 1.1)	0.4 (0.1 – 1.1)
	> 600	22	37.9	41	41.0	0.6 (0.3 – 1.4)	0.7 (0.3 – 1.5)
IMC (kg/cm2)	≤25	14	24.1	22	22.0	Ref.	Ref.
	(25 -30)	22	37.9	30	30.0	1.1 (0.4 – 2.7)	1.8 (0.6 – 5.4)
	(31-35)	17	29.3	32	32.0	0.8 (0.3 – 2.0)	1.2 (0.4 – 3.5)
	>35	6	8.6	16	16.0	0.4 (0.1 – 1.6)	0.7 (0.1 – 2.8)
Hipertensão	Não	21	36.2	33	33.0	Ref.	Ref.
	Sim	37	63.8	67	67.0	0.8 (0.4 – 1.7)	1.1 (0.5 – 2.6)
Dislipidemia	Não	33	56.9	54	54.0	Ref.	Ref.
	Sim	25	43.1	46	46.0	0.9 (0.4 – 1.7)	1.0 (0.5 – 2.2)
Insuficiência Cardíaca Congestiva	Não	43	74.1	75	75.0	Ref.	Ref.
	Sim	15	25.9	25	25.0	1.1 (0.4 – 2.2)	1.2 (0.5 – 2.7)
Acidente vascular cerebral	Não	50	86.2	83	83.0	Ref.	Ref.
	Sim	8	13.8	17	17.0	0.7 (0.3 – 1.9)	0.7 (0.2 – 2.0)

Infarto	Não	55	94.8	89	89.0	Ref.	Ref.
	Sim	3	5.2	11	11.0	0.4 (0.1 – 1.7)	0.4 (0.1 – 1.7)
Depressão	Não	39	67.2	80	80.0	Ref.	Ref.
	Sim	19	32.8	20	20.0	2.0 (0.9 – 4.1)	2.8 (1.2 – 6.5)*
Retinopatia	Não	28	48.3	53	53.0	Ref.	Ref.
	Sim	30	51.7	47	47.0	1.2 (0.6 – 2.3)	1.4 (0.6 – 3.1)
Tireoiidopatias	Não	44	75.9	77	77.0	Ref.	Ref.
	Sim	14	24.1	23	23.0	1.1 (0.4 – 2.3)	1.2 (0.5 – 2.7)
Glicose em jejum (mg)	≤100	9	18.0	22	25.9	Ref.	Ref.
	100 – 125	7	14.0	12	14.1	1.4 (0.4 – 4.8)	1.4 (0.4 – 5.0)
	>125	34	68.0	51	60.0	1.6 (0.6 – 4.0)	1.7 (0.4 – 4.4)
Glicose pós-prandial (mg)	≤140	8	14.3	21	22.6	Ref.	Ref.
	>140	48	85.7	72	77.4	1.8 (0.7 – 4.3)	1.8 (0.6 – 4.4)
HbA1c (%)	≤7	6	12.5	20	24.1	Ref.	Ref.
	>7	42	87.5	63	75.9	2.2 (0.8 – 6.0)	2.2 (0.8 – 6.3)
Dose de insulina NPH (unidades)	≤40	18	31.0	36	36.0	Ref.	Ref.
	>40	40	69.0	64	60.0	1.2 (0.6 – 2.5)	1.4 (0.6 – 3.0)

Dose de insulina regular (unidades)	≤10	24	50.0	29	37.2	Ref.	Ref.
	>10	24	50.0	49	62.8	0.6 (0.2 – 1.2)	0.6 (0.3 – 1.4)
Drug load	≤1	11	19.0	26	26.0	Ref.	Ref.
	>1	47	81.0	74	74.0	1.5 (0.6 – 3.3)	1.6 (0.6 – 3.8)
Quantidade de medicamentos	≤3	22	37.9	30	30.0	Ref.	Ref.
	>3	36	62.1	70	70.0	0.7 (0.3 – 1.4)	0.9 (0.4 – 1.9)
Tempo de atendimento médico (minutos)	≤10	23	41.8	45	47.4	Ref.	Ref.
	>10	32	58.2	50	52.6	1.2 (0.6 – 2.4)	1.3 (0.6 – 2.6)
MT	≤70	27	50.9	39	39.4	Ref.	Ref.
	>70	26	49.1	60	60.6	0.6 (0.3 – 1.2)	0.6 (0.3 – 1.2)
CPI	≤10	2	2.5	5	5.1	Ref.	Ref.
	>10	55	96.5	92	94.9	1.5 (0.2 – 8.0)	1.4 (0.2 – 7.9)
CDI	≤2	31	53.5	59	59.0	Ref.	Ref.
	>2	27	46.5	41	41.0	1.2 (0.6 – 2.4)	1.5 (0.7 – 3.2)

Auto Compliance	≤80	1	1.7	0	0	Ref.	Ref.
Test	>80	57	98.3	10 0	100. 0	-	-

Legenda: (a) OR ajustado para sexo, idade e tempo de diagnóstico, MT=Medtake, ICFT=Índice de Complexidade da Farmacoterapia, CDI=Índice de Complicações do Diabetes.

ANEXO 10: Tabela 4 completa

Tabela 4: Regressão logística da variável TMG com as variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes com DM2

		DM2NA		DM2A		OR Bruto (95% IC)	OR Ajustado ^(a) (95% IC)
		(n = 60)		(n = 83)			
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Sexo	Masculino	22	36.7	26	31.3	Ref.	Ref.
	Feminino	38	63.3	57	68.7	0.8 (0.3 – 1.6)	0.8 (0.3 – 2.2)
Idade (anos)	≤40	4	6.7	0	-	-	-
	41 – 60	16	26.7	24	28.9	Ref.	Ref.
	61 – 70	26	43.3	38	45.8	1.0 (0.4 – 2.3)	1.2 (0.5 – 2.8)
	>70	14	23.3	21	25.3	1.0 (0.3 – 2.5)	1.3 (0.4 – 3.4)
Raça	Branco	27	45.0	39	47.0	Ref.	Ref.
	Negro	8	13.3	8	9.6	1.4 (0.4 – 4.3)	1.4 (0.4 – 4.5)
	Pardo	25	41.7	36	43.4	1.0 (0.4 – 2.0)	1.1 (0.5 – 2.3)
Estado Civil	Solteiro	4	6.8	5	6.0	Ref.	Ref.
	Casado	31	52.5	47	56.6	0.8 (0.2 – 3.3)	0.9 (0.2 – 4.0)
	Separado	7	11.9	18	21.7	0.4 (0.1 – 2.4)	0.5 (0.1 – 3.0)
	Viúvo	17	28.8	13	15.7	1.6 (0.3 – 7.3)	2.5 (0.4 – 12.4)
Escolaridade (anos)	0 – 8	45	75.0	68	81.9	Ref.	Ref.
	8 – 12	11	18.3	10	12.1	1.7 (0.6 – 4.2)	1.5 (0.5 – 4.0)
	> 12	4	6.7	5	6.0	1.2 (0.3 – 4.7)	1.2 (0.2 – 4.9)

Tempo de diagnóstico	<120	11	18.3	16	19.3	Ref.	Ref.
(meses)	120 – 240	28	46.7	30	36.1	1.3 (0.5 – 3.4)	1.3 (0.5 – 3.5)
	>240	21	35.0	37	44.6	0.8 (0.3 – 2.1)	0.8 (0.3 – 2.2)
Renda per capita	<400	21	35.0	41	49.4	Ref.	Ref.
	400 – 600	10	16.7	8	9.6	2.4 (0.8 – 7.1)	2.8 (0.8 – 9.2)
	> 600	29	48.3	34	41.0	1.7 (0.8 – 3.4)	1.9 (0.8 – 4.0)
IMC (kg/cm2)	≤25	8	13.3	11	13.2	Ref.	Ref.
	(25 ,30]	23	38.3	31	37.4	1.0 (0.3 – 2.9)	0.9 (0.3 – 2.8)
	(31, 35]	16	26.7	23	27.7	0.9 (0.3 – 2.9)	0.9 (0.3 – 2.9)
	>35	13	21.7	18	21.7	1.0 (0.3 – 3.1)	0.9 (0.2 – 2.9)
Hipertensão	Não	18		16	19.3	Ref.	Ref.
			30.0				
	Sim	42	70.0	67	80.7	0.5 (0.2 – 1.2)	0.5 (0.2 – 1.3)
Dislipidemia	Não	26	43.3	42	50.6	Ref.	Ref.
	Sim	34	56.7	41	49.4	1.3 (0.6 – 2.6)	1.4 (0.7 – 2.8)
Insuficiência Cardíaca Congestiva	Não	39	65.0	67	80.7	Ref.	Ref.
	Sim	21	35.0	16	19.3	2.3 (1.1 – 4.8)*	2.3 (1.1 – 5.1)*

Acidente Vascular Cerebral	Não	48	80.0	75	90.4	Ref.	Ref.
	Sim	12	20.0	8	9.6	2.3 (0.8 – 6.2)	2.3 (0.8 – 6.3)
Infarto	Não	56	93.3	74	89.2	Ref.	Ref.
	Sim	4	6.7	9	10.8	0.5 (0.1 – 2.0)	0.6 (0.1 – 2.4)
Depressão	Não	42	70.0	62	74.7	Ref.	Ref.
	Sim	18	30.0	21	25.3	1.3 (0.6 – 2.7)	1.3 (0.5 – 3.0)
Retinopatia	Não	34	56.7	47	56.6	Ref.	Ref.
	Sim	26	43.3	36	43.4	1.0 (0.5 – 2.0)	0.9 (0.4 – 2.0)
Tireoidopatias	Não	49	81.7	70	84.3	Ref.	Ref.
	Sim	11	18.3	13	15.7	1.2 (0.5 – 2.9)	1.2 (0.5 – 3.0)
Glicose em jejum (mg)	≤100	7	12.7	14	19.7	Ref.	Ref.
	100 – 125	8	14.6	10	14.1	1.6 (0.4 – 5.9)	1.7 (0.4 – 6.7)
	>125	40	72.7	47	66.2	1.7 (0.6 – 4.6)	1.5 (0.4 – 4.5)
Glicose pós-prandial (mg)	≤140	10	16.7	22	27.2	Ref.	Ref.
	>140	50	83.3	59	72.8	1.9 (0.8 – 4.3)	1.8 (0.7 – 4.2)
HbA1c (%)	≤7	5	9.1	10	14.3	Ref.	Ref.
	>7	50	90.9	60	85.7	1.7 (0.5 – 5.2)	1.8 (0.5 – 5.8)
Dose de insulina	≤40	24	40.0	38	45.8	Ref.	Ref.

NPH (unidade)							
	>40	36	60.0	45	54.2	1.3 (0.6 – 2.5)	1.4 (0.7 – 2.9)
Dose de insulina Regular (unidade)							
	≤10	8	26.7	17	47.2	Ref.	Ref.
	>10	22	73.3	19	52.8	2.5 (0.8 – 7.0)	3.0 (0.9 – 9.4)
Drug load							
	≤1	3	5.1	2	2.4	Ref.	Ref.
	>1	56	94.9	80	97.6	0.4 (0.1 – 2.9)	0.4 (0.1 – 3.2)
Quantidade de medicamentos							
	≤3	5	8.3	8	9.6	Ref.	Ref.
	>3	55	91.7	75	90.4	1.2 (0.3 – 3.8)	1.2 (0.3 – 3.9)
Tempo de atendimento médico (minutos)							
	≤10	27	45.0	31	38.7	Ref.	Ref.
	>10	33	55.0	49	61.3	0.7 (0.3 – 1.5)	0.7 (0.3 – 1.5)
MT							
	≤70	33	55.0	33	39.8	Ref.	Ref.
	>70	27	45.0	50	60.2	0.5 (0.1 – 1.5)	0.5 (0.2 – 1.1)
ICFT							
	≤10	1	1.7	2	2.4	Ref.	Ref.
	>10	59	98.3	81	97.6	1.4 (0.1 – 16.4)	1.7 (0.1 – 20.6)
CDI							
	≤2	28	48.3	39	52.0	Ref.	Ref.
	>2	30	51.7	36	48.0	1.2 (0.5 – 2.3)	1.2 (0.6 – 2.5)

Auto Compliance	≤80	6	10.0	1	1.2	Ref.	Ref.
Test	>80	54	90.0	82	98.8	0.1 (0.01 – 0.9)*	0.1 (0.01 – 1.1)

Legenda: (a) OR ajustado para sexo, idade e tempo de diagnóstico, MT=Medtake, ICFT=Índice de Complexidade da Farmacoterapia, CDI=Índice de Complicações do Diabetes

ARTIGOS PUBLICADOS

Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dsx

Original Article

Heart failure is associated with non-adherence to pharmacotherapy in elderly with type 2 diabetes mellitus in public health system Brazilians

Heverton Alves Peres^{a,*}, Leonardo Régis Leira Pereira^b, Edson Zangiacomini Martinez^c, Carlos Manuel Viana^d, Maria Cristina Foss-Freitas^a^a Department of Internal Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil^b Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil^c Department of Social Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil^d Viana Health Center, Aruba

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 November 2018

Accepted 19 December 2018

Keywords:

Diabetes mellitus

Adherence,

Drugs

Public health

Heart failure

ABSTRACT

The rising prevalence of T2DM poses a serious threat to human health and the viability of many health care systems around the world. Non-adherence to therapeutic in the T2DM is high, and Brazilian studies of public health for to identify new variables are scarce. The present study explored cardiovascular consequences associated with compliance and non-adherence among T2DM in Brazilian patients seeking medical care in Brazilian basic health unit clinics.

Methods: This is a cross-sectional study carried out in a city the interior of São Paulo state, with patients with T2DM, being municipal PHS users. Data were collected from the computerized system of the municipality for a one single researcher and patient records, and analyzed using the IBM SPSS v.18 statistical package. The response variables was categorized in adherent MGT (>80) and non-adherent MGT (≤80).

Results: The mean age of patients was 63.6 ± 9.5 with predominance for the sex male 66.4% and 42% of patients with T2DM do not adherence to treatment. We found an associated odds ratio (OR) = 2.3 (1.1–5.1) between heart failure and non-adherence in patients with T2DM.

Conclusion: Heart failure is a factor associated with non-adherence to treatment in patients with T2DM and in the practice clinical, the screening for heart failure and interventions may improve adherence to pharmacotherapy.

© 2018 Diabetes India. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Currently, chronic diseases such as type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) are a heavy burden in the public health milieu worldwide due to its macrovascular and microvascular complications; increasing direct medical costs such medications, medical exams, hospitalizations and medical fees [1]. Hyperglycemia, when blood glucose levels are not well controlled produce either macrovascular

complications (coronary artery disease, peripheral arterial disease, and stroke) and/or microvascular complications (diabetic nephropathy, neuropathy, and retinopathy). It is important for physicians to understand the relationship between diabetes and vascular disease because the prevalence of diabetes continues to increase [2]. Additionally, more than 415 million people have Diabetes Mellitus (DM) in the world and the tendency is increasing and the number is estimated to reach 642 million by 2040. T2DM represent 90% of cases in Brazil and currently, there are 12 million of people with diabetes (DM) in the country [3].

Although several prescription medications can play a vital role in controlling symptoms and preventing complications, non-adherence to these therapies is highly prevalent and has been linked to increases in morbidity, mortality, and health care costs [4]. Mirroring this worldwide trend, many Brazilian patients do not

Abbreviations: T2DM, diabetes mellitus type 2; PHS, public health system; MGT, Morisky-Green Test modified.; MT, MedTake; DC, Diabetes Complications; CP, Complexity of Pharmacotherapy; ACT, Auto-Compliance Test.

* Corresponding author. Pharmacist and doctorate in clinical medicine, Faculty of Medicine, Ribeirão Preto, SP, Brazil. Tel.: 16 559215 4036.

E-mail address: haperes@usp.br (H.A. Peres).

<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.12.013>

1871–4021/© 2018 Diabetes India. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

PCD_2018_276 | Original article

Factors associated with non-adherence among type 1 diabetes patients in primary care setting in southeastern Brazil.

[Heverton Peres](#) | Department of Internal Medicine, Ribeirao Preto Medical School of Sao Paulo University, Brazil.

Status: **Reviewer Invited (22 days)** | Submitted: **22/Dec/2018**

Overview

Files Messages

Other Authors [Show Details](#)

Leonardo Régis Leira Pereira (Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Sao Paulo.), Edson Martinez (Department of Social Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirão Preto, Sao Paulo.), Carlos Manuel Viana (Viana Health Center), Maria Cristina Foss-Freitas (Department of Internal Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirão Preto, Sao Paulo)

Contact Editorial Team

Original Article

Patient's lack of understanding producing insulin drug-interactions in Southeast Brazilian primary care clinics

Heverton Alves Peres^{a,*}, Leonardo Régis Leira Pereira^b, Carlos Manuel Viana^c, Maria Cristina Foss-Freitas^a

^a Department of Internal Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

^b Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

^c Viana Health Center, Aruba

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 December 2018

Accepted 18 January 2019

Available online xxx

Keywords:

Diabetes mellitus

Insulin

Drug interactions

Drug therapy

ABSTRACT

Detrimental drug-drug interactions (DDIs) in Diabetic patients could be from the simultaneous use of multiple drugs, polypharmacy. Brazilian public health studies evaluating the practical knowledge about drug interactions are scarce. This study's objective is to identify drug interactions and prevalence of detrimental DDIs in diabetic patients attending Brazilian basic health system clinics.

Methods

Patients using insulin between the age of 18–90 years were selected to complete the MedTake questionnaire, to evaluate the indication, dosage, regimen and drug interaction. The MedTake test was employed. For each medicine, the test was scored as the percentage of correct actions and compared with printed instructions. One single researcher downloaded all the data was from the municipality's computerized system.

Results

The median age of recruits was 60.2 ± 14.3 and MedTake test scores were low 60.3 ± 20 . One hundred patients missed the correct dose question, 40 missed why they were prescribed the drug, indication and 65 missed the therapeutic regimen. These diabetes patients did not know the DDIs between insulin combined with other medicines. Drugs that had more interaction with insulin were: acetylsalicylic acid (40%), enalapril (18%), losartan (32%) and hydrochlorothiazide (23%).

Conclusions

Diabetes patients without practical knowledge about insulin interacting with other pharmaceutical drugs that can produce DDIs with other medicines illustrates a need to develop education programs for diabetics.

© 2019.

1. Introduction

Typically, as an essential tool of modern health care for the treatment of chronic diseases, multiples prescribed drugs may cause iatrogenesis, medicinal cause of death and illness. Within the current public health scenario, iatrogenic complications are a substantial economic burden [1]. Noteworthy, concurrent prescription of multiple drugs may increase therapeutic effectiveness; however, some combinations are detrimental, through increased risk of DDIs [2]. Polypharmacy, the prescription of multiple drugs is standard of care in therapeutic recommendations with diabetic individuals [3], due to inter-

secting drug action pathways and shared metabolism pathways [4]. In fact, potential interactions are present in the day-to day patient clinical management [5] and given the wide varied complex combinations of drugs prescribed [6] the safety of medications and knowledge about DDIs in primary care is a topic of considerable importance.

DDIs are more serious with elevated risk diseases such as Diabetes, a chronic metabolic disorder characterized by an increase in blood glucose level, hyperglycemia. An elevated level specifically of the sugar glucose in the blood requires, to prevent undesirable events, a vigilant pharmacotherapy workup. Among Brazilian diabetics, the prevalence of T1DM is 5%, caused by impaired production of insulin, and euglycemia (normoglycemia), normal blood glucose levels is clinically managed only with insulin aspart injections and recommended lifestyle changes. 95% of Brazilian diabetics are T2DM, rising hyperglycemia reflecting the inability of cell's insulin receptor to respond to insulin (insulin resistance) and requiring the use of oral hypoglycemic agents, and recommended lifestyle changes.

A tremendous equalizer is the practical, working knowledge of a disease and the correct application of treatment recommendations,

Abbreviations: DDIs, drug-drug interactions; T1DM, type 1 Diabetes Mellitus; T2DM, type 2 Diabetes Mellitus; WC, waist circumference; BMI, body mass index; DC, Diabetes Complication; CP, Complexity of pharmacotherapy; MT, Med-Take

* Corresponding author. Pharmacist and doctorate in clinical medicine, Faculty of Medicine, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

Email address: haperes@usp.br (H.A. Peres)

<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.032>

1871-4021/ © 2019.