Patricia Cardoso Alarcon Hori

**Avaliação da adesão à terapia anti-hipertensiva na
hipertensão resistente pelos métodos direto e indiretos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Dr. Giovanio Vieira da Silva

São Paulo
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Hori, Patricia Cardoso Alarcon

Avaliação da adesão à terapia anti-hipertensiva na hipertensão resistente pelos métodos direto e indiretos / Patricia Cardoso Alarcon Hori. -- São Paulo, 2018.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientador: Giovanio Vieira da Silva.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Adesão à medicação
3.Cooperação do paciente 4.Métodos de análise
5.Cromatografia líquida de alta pressão

USP/FM/DBD-245/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

Àqueles que me deram muito mais que a vida, meus queridos pais, Carlos e Cida. Serei eternamente grata pelos seus esforços na minha formação, meus eternos professores! Meu amor por vocês é infinito!

À minha querida irmã, Renata, que mesmo longe sempre me apoiou e torceu pelas minhas conquistas.

Ao amor da minha vida, Caio, por sempre incentivar e colaborar imensamente com meus projetos, me dando força e equilíbrio. Minha melhor companhia de todas as horas, da tempestade à calmaria. Amo muito +!

À minha filha amada, Sarah, o melhor e mais belo projeto da minha vida. Sua doçura e inocência alegram todos os meus dias. E ao meu filho, Lucas, meu segundo melhor projeto. Ainda não conheço seu rostinho, nem a sua voz, mas meu amor já é imensurável. Obrigada por me inspirarem a ser um ser humano melhor. Que geração de vocês possa transformar o mundo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me permitir trilhar com saúde o percurso deste trabalho.

Ao meu orientador, Dr. Giovanio, por contribuir para o meu desenvolvimento acadêmico, pela paciência, confiança, orientações e pela valiosa oportunidade oferecida a mim com este projeto.

Às companheiras de coleta de dados, Indira e Silvana, pelo suporte, amizade e colaboração diária.

Aos colegas do Laboratório de Hipertensão, pelo apoio e contribuição: doutores Andrea, Décio, Luciano, Josiane, Rosana e Tatiana. Além das secretárias Eliza e Cris, sempre prontas a ajudar.

À Mirela e Dra. Claudia, do Laboratório de Investigação Médica (LIM) 12, pela valiosa ajuda no processamento e armazenamento das amostras.

À Divisão de Farmácia, pelo total suporte na coleta de dados, em especial às farmacêuticas Vanusa, Andrea, Renata, Mayara e Priscilla.

Aos amigos do HC e da vida, Lidiane, Marina, Maristela, Rodrigo e Verônica, pelo apoio e amizade durante esse projeto.

A todos os meus familiares e amigos, pelo incentivo e carinho. Em especial à minha madrinha, Arlene, exemplo de ser humano que sempre me inspirou, e à amiga Vanessa, pela preciosa revisão desta dissertação.

Aos membros da banca de qualificação, doutoras Solange, Suzane, Francine e Rosilene, pela leitura criteriosa e valiosos ensinamentos.

À Fapesp e CNPq, pelo apoio financeiro fundamental para a realização deste trabalho.

Agradeço especialmente a todos os voluntários deste estudo, sem os quais este trabalho não seria possível.

A evolução da tecnologia médica há muito tempo se limita a avanços processuais ou farmacêuticos, negligenciando um componente básico e essencial da medicina: o gerenciamento das informações dos pacientes.

John Doolittle

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Hipertensão Arterial.....	1
1.2. Hipertensão Resistente	2
1.3. Adesão ao tratamento medicamentoso	6
1.4. Prevalência de não adesão	9
1.5. Fatores que influenciam a adesão.....	11
1.6. A falta de adesão e suas consequências	12
1.7. Estratégias para melhoria da adesão	14
1.8. Avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso	15
1.9. Precisão e aplicabilidade dos métodos de avaliação.....	18
2. OBJETIVOS	22
3. MÉTODOS	23
3.1. Tipo e local do estudo	23
3.2. Casuística	23
3.2.1. Critérios de Inclusão	23
3.2.2. Critérios de Exclusão	24
3.3. Cronograma geral do estudo.....	24
3.3.1. Triagem, recrutamento e medidas de PA.....	26
3.3.2. Visita farmacêutica nº 1	27

3.3.3.	Visita farmacêutica nº 2, 3 e 4.....	28
3.3.4.	Formulário clínico demográfico	28
3.3.5.	Análise biológica de anti-hipertensivos na urina.....	29
3.3.6.	Escala de adesão - Questionário MMAS-8.....	32
3.3.7.	Contagem de comprimidos (CTG CP).....	32
3.3.8.	Impressão Médica.....	33
3.3.9.	Impressão Farmacêutica.....	33
3.3.10.	Impressão do paciente.....	33
3.4.	Cálculo da Amostra e Análise Estatística	34
4.	RESULTADOS	37
4.1.	Amostra do estudo	37
4.2.	Caracterização da amostra	38
4.3.	Adesão	41
4.4.	Correlação entre os métodos de medida de adesão	43
4.5.	Fatores preditores de adesão.....	45
4.6.	Adesão no início e ao final do estudo	47
5.	DISCUSSÃO	48
6.	CONCLUSÕES	57
7.	ANEXOS	58
7.1.	Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética.....	58
7.2.	Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	61
7.3.	Anexo C - Formulário Clínico Demográfico	65
7.4.	Anexo D - Escala de adesão– Questionário MMAS-8	68
8.	REFERÊNCIAS	69

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCK	Coeficiente de Correlação de Kappa
CDM	Centro de Distribuição de Medicamentos
CEMSA	Centro de Espectrometria de Massa Aplicada
cm	Centímetros
CTG CP	Contagem de Comprimidos
°C	Graus Celsius
DRC	Doença Renal Crônica
HA	Hipertensão Arterial
HR	Hipertensão Arterial Resistente
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPLC	<i>High pressure liquid chromatography</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corpórea
LIM	Laboratório de Investigação Médica
MAPA	Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
m	Metros
ml	Mililitros
µl	Microlitros
MMAS-8	Escala ou questionário de adesão terapêutica de 8 itens
mmHg	Milímetros de Mercúrio
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência estimada dos subgrupos de HR	5
Figura 2. Impacto da adesão medicamentosa sobre o manejo clínico	14
Figura 3. Cronograma geral do estudo	25
Figura 4. Análise das concordâncias entre os métodos	35
Figura 5. Seleção dos pacientes para o estudo	38
Figura 6. Frequência de anti-hipertensivos nas prescrições médicas	40
Figura 7. Classificação dos pacientes de acordo com a PA de consultório e média da PA de vigília pela MAPA	41
Figura 8. Classificação dos pacientes de acordo com a PA da MAPA 24h e adesão à terapia anti-hipertensiva	42
Figura 9. Taxas de não adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com HR pelo método direto HPLC	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Definições de HR segundo diferentes diretrizes clínicas	3
Tabela 2. Termos e definições para os subgrupos que compreendem a HR .	4
Tabela 3. Métodos de avaliação da adesão a terapia medicamentosa	18
Tabela 4. Limite de detecção dos medicamentos pesquisados	31
Tabela 5. Índice de CCK e níveis de concordância.....	35
Tabela 6. Características clínico-demográficas da amostra	39
Tabela 7. Adesão à terapia anti-hipertensiva de acordo com os diferentes métodos de avaliação.....	41
Tabela 8. Concordância entre os métodos direto e indiretos de avaliação de adesão	43
Tabela 9. Concordância entre os métodos indiretos de avaliação de adesão: impressão médica <i>versus</i> demais métodos	44
Tabela 10. Características clínico-demográficas preditoras de adesão	46
Tabela 11. Adesão ao longo do estudo avaliada pelos métodos direto e CTG CP	47

RESUMO

Hori PCA. *Avaliação da adesão à terapia anti-hipertensiva na hipertensão resistente pelos métodos direto e indiretos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A má adesão à terapia anti-hipertensiva medicamentosa é uma causa frequente de dificuldade de controle da pressão arterial. A prevalência de hipertensão resistente (HR) verdadeira não é conhecida pela dificuldade de estimar de maneira precisa a adesão ao tratamento medicamento anti-hipertensivo prescrito na prática clínica. **Objetivos:** Comparar os métodos direto e indiretos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo em pacientes com HR, medir a adesão ao tratamento medicamentoso pelo método direto em pacientes com HR, estimar a prevalência de HR verdadeira e identificar características clínico-demográficas associadas à adesão. **Métodos:** Foram recrutados pacientes com HR, definida como Pressão Arterial (PA) de consultório não controlada (PA Sistólica > 140 mmHg e/ou PA Diastólica > 90 mmHg), usando três ou mais classes de anti-hipertensivos em doses plenas, sendo um diurético; ou com PA de consultório controlada (PA Sistólica < 140 mmHg e PA Diastólica < 90 mmHg), usando quatro ou mais classes de anti-hipertensivos. O método direto de avaliação da adesão consistiu na análise de amostras de urina contendo os anti-hipertensivos prescritos pela técnica de cromatografia líquida de alta pressão (*High Pressure Liquid Chromatography Mass - HPLC*). As análises foram feitas em quatro oportunidades diferentes, com intervalo médio de 30 dias entre as coletas. Para comparação, foram realizados concomitantemente cinco métodos indiretos de avaliação da adesão: contagem de comprimidos (CTG CP), questionário de adesão MMAS-8, impressão médica, avaliação do farmacêutico e do próprio paciente. Foram considerados pacientes aderentes pelo método direto aqueles que apresentaram todos os anti-hipertensivos prescritos em pelo menos 3 das 4 amostras de urina coletadas; consumo $\geq 80\%$ dos comprimidos pela CTG CP; pontuação ≥ 7 no questionário MMAS-8 e nota ≥ 4 nas avaliações médica, farmacêutica e do próprio paciente. Para a avaliação da concordância entre os métodos foi utilizado o coeficiente de correlação de Kappa

(CCK). **Resultados:** 50 pacientes com HR foram recrutados: 68% mulheres, com idade média de 55,1 anos ($\pm 8,2$ anos), índice de massa corpórea 29 ($\pm 3,3$ kg/m²), PA de Consultório 149/86 mmHg ($\pm 26/15$ mmHg), PA de 24 horas pela Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 127/82 mmHg ($\pm 19/11$ mmHg) e número de classes de anti-hipertensivos prescritos por paciente de 4,6 ($\pm 0,7$). A frequência de não adesão encontrada pelo método direto foi de 66%. Classificando os pacientes de acordo com a adesão e o controle da PA pela MAPA, 42% foram considerados pseudo-hipertensos resistentes por má adesão e apenas 18% hipertensos resistentes verdadeiros. A concordância entre os métodos avaliados foi baixa de acordo com o CCK, variando de não existente [métodos CTG CP (-0,040), impressão farmacêutica (-0,040) e do paciente (-0,132)] a mínima [questionário MMAS-8 (0,055) e impressão médica (0,126)]. Nenhuma das características clínico-demográficas avaliadas mostrou qualquer associação com a adesão pelo método direto. **Conclusão:** A prevalência de não adesão é alta em pacientes com HR, sendo esta, provavelmente, a principal causa de resistência ao tratamento anti-hipertensivo. Os métodos de adesão indiretos avaliados não apresentaram concordância com o método direto, devendo ser questionável sua utilização como ferramenta de medida de adesão na prática clínica.

Descritores: hipertensão; adesão à medicação; cooperação do paciente, métodos de análise; cromatografia líquida de alta pressão.

ABSTRACT

Hori PCA. *Adherence assessment to antihypertensive therapy in resistant hypertension by direct and indirect methods* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background: Poor adherence to antihypertensive therapy is a frequent cause of resistant hypertension (RH). The real prevalence of true RH is still unknown due to the difficulty to accurately estimating adherence to the antihypertensive drug in clinical practice. **Objective:** Compare the direct and indirect methods of assessing adherence to hypertension treatment, measure the adherence to the drug treatment by the direct method in patients with RH, estimate the prevalence of true RH and to identify clinical and demographic characteristics associated with adherence. **Methods:** Patients with RH were enrolled: office blood pressure (BP) above goal (systolic BP > 140mmHg and/or diastolic BP > 90mmHg), taking three or more antihypertensive drugs of different classes at optimal dose, which one of them should be a diuretic; or office BP below goal (systolic BP < 140mmHg and/or diastolic BP < 90mmHg), taking four or more antihypertensive drugs. Adherence was assessed by direct method of High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) analysis for antihypertensive drugs, in 4 different urine samples, in a 30-day interval. For comparison, five indirect methods of adherence assessment were performed simultaneously: pill count, MMAS-8 questionnaire, patient self-report, physician judgement and pharmaceutical judgement. Patient was considered adherent by direct method if every antihypertensive drug was found in 3 urine samples at least; if he consumed 80% of prescribed medication at least; if he reached score ≥ 7 on the MMAS-8; ≥ 4 on self-report, physician judgement and pharmaceutical judgement. Kappa correlation coefficient (KCC) was performed to evaluate the agreement between the methods. **Results:** 50 patients with HR were enrolled: 68% women, mean age $55,1 \pm 8,2$ years, body mass index $29 \pm 3,3$ kg/m², office BP $149/86 \pm 26/15$ mmHg, mean 24 hs by Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) $127/82 \pm 19/11$ mmHg and average of antihypertensive druhs prescribed $4,6 \pm 0,7$ classes.

66% of patients were non-adherent by direct method: 42% classified as pseudo-resistant hypertensive patients due to low adherence and only 18% as true resistant hypertensive. Agreement between methods was low according to KCC, ranging from non-existent [pill count (-0,040), pharmaceutical judgement (-0,040) and self-report (-0,132)] to minimum [MMAS-8 questionnaire (0,055) and physician judgement (0,126)]. There is no association between clinical and demographic characteristics and adherence by direct methods. **Conclusion:** The prevalence of non-adherence is high in patients with RH, which is probably the main cause of resistance to antihypertensive treatment. The indirect adherence methods evaluated did not show agreement with the direct method, and its use as a tool to measure adherence in clinical practice should be questionable.

Descriptors: hypertension; medication adherence; patient compliance; analytical methods; high pressure liquid chromatography.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hipertensão Arterial

Segundo a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão, a hipertensão arterial (HA) é “uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada de pressão arterial (PA) ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Associa-se comumente a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos alvos, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito. Mantém associação independente com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e doença renal crônica (DRC)”¹.

Nos últimos 30 anos, estudos nacionais apontam uma prevalência de HA na população adulta brasileira na ordem de 30% a 35%, sendo maior em homens do que em mulheres – 40,1% e 32,2%, respectivamente^{2,3}.

Mundialmente a HA não apresenta dados tão diferentes. A Organização Mundial da Saúde estima que a prevalência é de 29.2% em adultos homens e 24.8% em mulheres.⁴ Nos Estados Unidos, a prevalência de HA varia de 25 a 40%^{5,6,7,8} podendo afetar mais de 90% dos americanos ao longo de suas vidas⁹.

Dados de 35 países coletados em uma revisão sistemática apontaram que a prevalência de HA entre os homens é de 32,2% nos países desenvolvidos e 40,8% nos países em desenvolvimento e entre as mulheres é de 30,5% e 33%, respectivamente¹⁰.

A HA é considerada um importante fator para a carga global de doenças, sendo responsável por 9,4 milhões de mortes por ano em todo o mundo⁷. O impacto do não controle da HA é mais bem avaliado por suas várias complicações: doenças isquêmicas do coração, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca,

insuficiência renal e isquemia vascular periférica, o que acarreta em elevado ônus social e econômico ao setor de saúde, refletindo na seguridade social e na qualidade de vida da população¹¹.

O tratamento da hipertensão é efetivo na grande maioria dos casos, sendo baseado em duas abordagens principais: a modificação do estilo de vida e a prescrição de medicamentos anti-hipertensivos¹². No entanto, alguns pacientes hipertensos parecem apresentar resistência à combinação de medicamentos anti-hipertensivos, o que gera invariavelmente encaminhamentos para especialistas, desencadeando investigações onerosas de causas secundárias de hipertensão, em conjunto com o aumento do número de anti-hipertensivos adicionados ao tratamento¹³.

1.2. Hipertensão Resistente

A tabela 1 a seguir lista diferentes definições de hipertensão arterial resistente (HR). Utilizaremos neste trabalho a classificação definida pela *American Heart Association* (Calhoun e colaboradores, 2008)¹⁴, pelo 1º Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente (2012)¹⁵ e pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão (2016)¹, a qual abrange a HR em dois grupos diferentes, um que não possui valores controlados de PA, apesar da utilização simultânea de três ou mais classes diferentes de medicamentos anti-hipertensivos (incluindo um diurético), e outro grupo que possui valores controlados de PA usando quatro ou mais classes diferentes de anti-hipertensivos.

Outro fenótipo de HR tem sido proposto, sendo referido como hipertensão refratária. É definido como a incapacidade de controlar a PA em valores inferiores a 140/90 mmHg, após um período mínimo de seis meses de tratamento com o uso de cinco ou mais classes de anti-hipertensivos. Em comparação ao paciente resistente, os pacientes refratários apresentam um histórico de complicações cardiovasculares mais frequentes, incluindo AVC e insuficiência cardíaca¹⁶. A

prevalência da hipertensão refratária pode corresponder a 3,6% dos hipertensos resistentes¹⁷.

Embora conceitualmente não tenham o mesmo significado, neste estudo, para fins práticos, as terminologias hipertensão de difícil controle, hipertensão refratária e HR remeterão à mesma condição clínica.

Tabela 1. Definições de HR segundo diferentes diretrizes clínicas

DIRETRIZES	CLASSIFICAÇÃO DE HIPERTENSÃO RESISTENTE
Seventh Report of the Joint National Committee (2003) ¹²	Incapacidade de a PA atingir níveis ideais em pacientes aderentes a doses plenas de um regime apropriado de três drogas, incluindo um diurético.
American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research (CALHOUN, 2008) ¹⁴	PA que se mantém acima dos valores ideais, apesar da utilização simultânea de três anti-hipertensivos de classes diferentes, devendo, idealmente, incluir um diurético (todos devem estar prescritos em quantidades de dose ótima). Inclui paciente cuja PA é controlada com o uso de mais de três medicamentos, ou seja, pacientes com PA controlada, mas que necessitam de quatro ou mais anti-hipertensivos.
1º Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente (2012) ¹⁵	PA permanece acima das metas recomendadas, mesmo com o uso de três anti-hipertensivos com ações sinérgicas, em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético, ou quando em uso de quatro ou mais anti-hipertensivos, mesmo com a PA controlada.
European Society of Hypertension Guidelines (2013) ¹⁸	Situação em que uma estratégia terapêutica adequada, incluindo mudanças no estilo de vida mais a associação de um diurético com dois outros fármacos anti-hipertensivos de classes diferentes e em doses adequadas, falha em reduzir os valores da PAS para < 140 mmHg e da PAD para < 90 mmHg.
7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão (2016) ¹	PA de consultório não controlada, apesar do uso de três ou mais anti-hipertensivos em doses adequadas, incluindo-se preferencialmente um diurético, ou do uso de quatro ou mais medicamentos com controle pressórico.

Essa definição de HR engloba tanto os hipertensos verdadeiramente resistentes, como os ditos “pseudorresistentes”. Pacientes hipertensos classificados como resistentes podem apresentar-se com a pressão arterial não controlada devido ao efeito do avental branco, medições inadequadas de PA no consultório, causas de hipertensão secundárias não identificadas ou não adesão ao tratamento medicamentoso prescrito¹⁹.

A fim de esclarecer que estas causas de pseudorresistência não haviam sido excluídas de forma apropriada da abrangente definição de HR, estudos adotaram o termo “hipertensão resistente aparente”, referindo-se ao grupo de pacientes que apresentam critérios para serem classificados como HR²⁰, mas nos quais as causas de pseudorresistência são foram plenamente excluídas. Portanto, a distinção da “HR verdadeira” deve ser feita levando em consideração o grupo de pacientes com “hipertensão resistente aparente”. Um dos desafios no estabelecimento da prevalência de “HR verdadeira” é excluir essa população com “pseudo-hipertensão resistente”¹⁹.

Segue abaixo a tabela 2, a fim de elucidar melhor as definições apresentadas.

Tabela 2. Termos e definições para os subgrupos que compreendem a HR

Termo	Definição
Hipertensão Resistente Aparente	Indivíduos com PA de consultório >140/90 mmHg em uso de três ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos, sendo um deles diurético, ou indivíduos em uso de quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos com PA de consultório < 140/90 mmHg. Engloba Hipertensão Resistente Verdadeira, Hipertensão Resistente Controlada e Pseudo-Hipertensão Resistente.
Hipertensão Resistente Verdadeira	Indivíduos com adesão confirmada , em uso de três ou mais medicamentos anti-hipertensivos, com PA de 24 horas pela MAPA > 130/80mmHg e excluídas as causas de hipertensão secundária .
Hipertensão Resistente Controlada	Indivíduos com adesão confirmada , tomando quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos, com PA de 24 horas pela MAPA < 130/80mmHg e excluídas as causas de hipertensão secundária .
Pseudo-Hipertensão Resistente	Indivíduos com PA de consultório >140/90 mmHg em uso de três ou mais medicamentos anti-hipertensivos, sendo um deles diurético, mas que podem apresentar medições inadequadas de PA no consultório, efeito do avental branco , não adesão ao tratamento medicamentoso ou causa de hipertensão secundária não identificada.

A Figura 1 modificada de Judd e Calhoun (2014)¹⁹, esquematiza os subgrupos que compreendem a HR e as estimativas de suas prevalências, conforme estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos ^{21,22}.

Figura 1. Prevalência estimada dos subgrupos de HR

Alguns outros trabalhos que também vêm tentando estimar a prevalência de HR sugerem altas taxas, entre 20% e 38%^{14,23,24,25,26}. Outros autores identificaram prevalências mais baixas, entre 12% e 16%^{21,27,28,29,19}.

Essas proporções de hipertensos resistentes, entretanto, podem incluir um número desconhecido de pacientes com pseudo HR, já que, conforme mencionado anteriormente, os hipertensos resistentes aparentes representam um grupo heterogêneo, incluindo pacientes com tratamento medicamentoso inadequado ou insuficiente, com baixa adesão ao tratamento, efeito do avental branco significativo e hipertensão secundária não diagnosticada³⁰.

A HR verdadeira pode ser diferenciada da HR aparente por meio de uma investigação completa da história clínica do paciente, focando na avaliação da adesão ao tratamento, no uso de drogas ilícitas, presença de alcoolismo, obesidade e apneia obstrutiva do sono. A inclusão da Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) auxilia na exclusão do efeito do avental branco, e exames complementares facilitam a identificação da presença de doença renal crônica e

causas secundárias de HR, que incluem hiperaldosteronismo primário, doença renovascular e feocromocitoma³¹.

Já para a análise da adesão medicamentosa, as ferramentas disponíveis ainda são subjetivas. Avaliando a adesão medicamentosa por meio de dispositivos eletrônicos de monitoramento, foi observado que metade dos hipertensos resistentes apresentava na verdade efeito do avental branco ou baixa adesão medicamentosa. Já a metade restante recebia tratamento medicamentoso inadequado ou insuficiente³².

Um trabalho realizado no Brasil identificou em uma população ambulatorial de adultos não idosos apenas 3% de “HR verdadeira”, quando se excluiu o efeito do avental branco, causas secundárias de HA e má adesão, por meio da aplicação sistemática de um questionário de adesão³³.

Outro estudo que avaliou a adesão ao tratamento, utilizando a ingestão supervisionada de medicamentos, identificou que mais de 65% dos indivíduos considerados hipertensos resistentes na verdade não eram aderentes ao tratamento³⁰.

Um estudo mais recente, que utilizou o método direto de identificação dos medicamentos na urina, verificou que 53% dos pacientes hipertensos resistentes avaliados no estudo não eram aderentes ao tratamento, sendo que, destes, cerca de 30% não tomavam nenhum dos medicamentos prescritos¹³. No ano seguinte, outros autores também empregaram este mesmo método para avaliar a adesão e descobriram que 10,1% dos pacientes eram totalmente não aderentes e 14,9% eram parcialmente não aderentes, sendo que a maior prevalência de não adesão parcial ou total era representada pelos pacientes com controle inadequado de PA (28%) e pacientes encaminhados para denervação renal (23,5%)³⁴.

1.3. Adesão ao tratamento medicamentoso

Embora existam evidências da eficácia do tratamento anti-hipertensivo na diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular, os percentuais de controle

de pressão arterial são muito baixos. Um dos motivos para tal constatação seria à baixa adesão ao tratamento medicamentoso prescrito³⁵.

Em 2001, no encontro da Organização Mundial da Saúde (OMS) para discussão sobre a adesão a tratamentos de doenças crônicas, definiu-se adesão como “a medida com a qual o paciente segue as instruções médicas”³⁶.

Já em 2003, o Projeto Adesão da OMS adotou como definição de adesão a tratamentos crônicos uma síntese de definições anteriores, conceituando-a como “o grau em que o comportamento de uma pessoa, representado pela ingestão de medicação, seguimento de dieta e mudanças no estilo de vida, corresponde e concorda com as recomendações de um médico ou outro profissional de saúde”³⁷.

Um trabalho de revisão concluiu que adesão seria “um processo comportamental complexo, fortemente influenciado pelo meio ambiente, pelos profissionais de saúde e pelos cuidados de assistência médica”. Os conceitos de adesão sempre devem compreender e reconhecer a vontade do indivíduo em participar e colaborar com seu tratamento, o que não é mencionado em diversas definições³⁸.

Alguns autores consideram que o primeiro caso registrado de descumprimento ou falta de adesão do ser humano ocorreu quando Eva comeu a maçã no Jardim do Éden. Posteriormente, Hipócrates (400 AC) foi o primeiro a notar que alguns pacientes não tomavam os medicamentos prescritos, e que mais tarde muitos se queixavam da falta de sucesso de seu tratamento³⁹.

Uma definição atual de adesão abrange o processo pelo qual os pacientes tomam os medicamentos prescritos, dividido em três fases: iniciação, implementação e persistência³⁹.

A iniciação ocorre quando o paciente aceita o tratamento e inicia a primeira dose da prescrição. A aceitação inicial é uma etapa crucial nem sempre cumprida: estima-se que até 5% dos pacientes nunca sequer iniciam seus tratamentos.^{40,41}

A implementação acontece quando a dose real ingerida por um paciente corresponde ao regime de dosagem prescrito, ou seja, à rotina de execução do regime terapêutico proposto³⁹.

A descontinuação da terapia acontece quando o paciente deixa de tomar o medicamento³⁹. Já o termo persistência é utilizado para definir o período de tempo entre a iniciação e a interrupção do tratamento, aparentando ser a fase mais importante no manejo clínico de doenças crônicas, como a hipertensão³⁹.

Um estudo com quase cinco mil pacientes apontou que, no período de um ano, cerca de metade dos indivíduos pararam de tomar os anti-hipertensivos inicialmente prescritos. Pacientes que ainda estavam engajados com o regime terapêutico omitiram cerca de 10% das doses, sendo que 42% dessas omissões eram doses únicas diárias, enquanto 43% das omissões ocorreram em sequências de três ou mais dias, ou seja, "férias" do tratamento. Quase metade dos pacientes tiraram "férias" do tratamento pelo menos uma vez no ano. A probabilidade de que um paciente interrompesse o tratamento precocemente foi inversamente proporcional à qualidade da execução diária do regime de doses⁴⁰.

Outro estudo de corte com 16.907 indivíduos oriundos de 95 ensaios clínicos encontrou resultados semelhantes, onde 20% pararam de tomar seus medicamentos nos 100 primeiros dias de tratamento, 40% abandonaram os medicamentos em um ano e 4% da população nunca sequer iniciou o tratamento medicamentoso⁴¹.

Acredita-se que existam seis padrões gerais de pacientes em tratamentos de doenças crônicas. Cerca de um sexto chega perto da adesão perfeita; um sexto toma quase todas as doses, mas com alguma irregularidade; um sexto perde ocasionalmente uma única dose diária e tem alguma inconsistência no tempo; um sexto tira férias dos medicamentos de três a quatro vezes ao ano, com omissões ocasionais de doses; um sexto tira férias dos medicamentos mensalmente ou mais frequentemente, com omissões frequentes de doses; e um sexto toma poucas ou nenhuma dose enquanto passa impressão de boa adesão^{42,43}.

Embora os dados sobre a adesão muitas vezes sejam descritos como variáveis dicotômicas (adesão *versus* não adesão), a adesão pode variar de 0 a mais de 100%, uma vez que os pacientes às vezes podem tomar mais do que a quantidade prescrita de medicamentos^{44,45}.

As taxas de adesão são geralmente expressas como a percentagem de doses efetivamente tomadas pelo paciente, em relação às prescritas, durante um período específico, sendo muito comum os estudos considerarem aceitáveis as taxas acima de 80%^{44,46}.

Embora a ingestão de 80% das doses prescritas possa não ser suficiente para o benefício terapêutico total⁴⁷, considerando a característica farmacológica de cada medicamento, um estudo mostrou que os benefícios do tratamento anti-hipertensivo estão predominantemente presentes em pacientes com consumo superior a 80%, tanto em termos de controle da PA como na regressão da lesão de órgãos-alvo⁴⁸.

1.4. Prevalência de não adesão

A falta de adesão é mais comum em doenças crônicas^{44,49} e particularmente mais prevalente após seis meses de tratamento⁴⁴.

Segundo a OMS, inúmeros estudos estimam que apenas 50% dos pacientes aderem ao tratamento de doenças crônicas. Nos países em desenvolvimento, estima-se que o impacto e magnitude da baixa adesão sejam ainda maiores, devido à escassez de recursos e desigualdade no acesso aos cuidados à saúde³⁷.

Apesar de a falta de adesão ser comum em qualquer doença crônica, isso se agrava ainda mais na HA, pelo fato de ser assintomática na maioria dos casos. Outro agravante são os sintomas e efeitos adversos apresentados pelos anti-hipertensivos, pois um paciente hipertenso pode questionar seu tratamento, uma vez que não apresentava sintomas anteriormente e após o início do tratamento tem que enfrentar os efeitos indesejáveis dos medicamentos prescritos⁵⁰.

A falta de adesão à terapia, assim como o custo do regime terapêutico e falta de persistência dos pacientes são as principais causas para o controle inadequado da PA, segundo alguns autores^{48,51}.

A adesão ao tratamento com foco na prevenção a eventos cardiovasculares pesquisada em uma meta-análise com mais de 375 mil pacientes foi considerada

baixa, atingindo apenas 57% da população estudada, sendo significativamente maior na prevenção secundária do que na primária - 66% e 50%, respectivamente⁵².

Outros estudos que avaliaram a taxa de adesão ao tratamento anti-hipertensivo encontraram valores entre 50 e 75% de adesão^{53,54}.

Pesquisas realizadas em regiões em desenvolvimento, como as Ilhas Seychelles no Oceano Índico e a África Subsaariana, apresentaram valores de adesão ao tratamento anti-hipertensivo inferiores a 30%.^{55,56} As áreas rurais da Coreia do Sul apresentaram 45% de adesão⁵⁷. Já na China, onde existem mais de 200 milhões de pacientes hipertensos, a estimativa aproximada de prevalência de adesão é de apenas 22% nas áreas rurais⁵⁸.

Um estudo realizado com mais de 24 mil portadores de diferentes doenças crônicas apontou que 62% se esquecem de tomar os medicamentos, 37% estavam com o estoque desabastecido e 23% eram descuidados em relação às ingestões.⁵⁹

Outra pesquisa que analisou 195.930 prescrições eletrônicas ambulatoriais constatou que apenas 78% delas foram atendidas. Contrastando com resultados anteriores, a adesão foi maior nas prescrições da atenção primária, alcançando 84% de atendimento⁴⁹.

Considerando a atenção e o acompanhamento recebidos, além da seleção controlada de voluntários, as taxas médias de adesão observadas em ensaios clínicos são notavelmente mais elevadas. Todavia, até ensaios clínicos controlados já apresentaram taxas médias de adesão variando entre 43% e 71% ao longo do tratamento⁶⁰.

Medidas inadequadas ou inexistentes de adesão podem trazer várias consequências negativas em ensaios clínicos, como falha no tratamento, escalonamento inapropriado de dose, doses superestimadas, diagnóstico errôneo, subestimação da eficácia e dos efeitos adversos dos medicamentos dose-dependentes, além de análises fármaco-econômicas distorcidas⁴¹.

Os pacientes usualmente podem melhorar o seu comportamento de ingestão do medicamento nos cinco dias antes e depois de uma consulta, em comparação com 30 dias após, em um fenômeno atualmente conhecido como "adesão do avental branco"⁶¹.

1.5. Fatores que influenciam a adesão

A adesão é um elemento multidimensional determinado pela interação de cinco fatores, sendo eles: o sistema e equipe de saúde; os fatores socioeconômicos; os fatores relacionados ao tratamento; os fatores relacionados ao paciente e os fatores relacionados à doença³⁷.

Desta forma, o conceito de que os pacientes são unicamente responsáveis por seguir seu tratamento é equivocado, já que outros fatores afetam seu comportamento e sua capacidade de aderir ao tratamento.

Dados coletados em um hospital universitário em São Paulo revelaram que mais de 30% dos pacientes hipertensos afirmaram ter interrompido o tratamento por diversos motivos, como, por exemplo, custo dos medicamentos, falta de orientação quanto à necessidade de uso e crença de que deveriam tomá-los somente se se sentissem mal. Os dados também indicaram que mais de 25% dos pacientes faltaram à consulta médica devido a problemas particulares, como esquecimento, ausência por viagem e para não faltarem ao trabalho⁶².

Outros autores sugerem nove fatores que influenciam na adesão ao tratamento: confiança na equipe; redes de apoio; nível de escolaridade; aceitação da doença; efeito colateral dos medicamentos; falta de acesso aos medicamentos; duração do tratamento; esquema terapêutico complexo e ausência de sintomas⁶³.

Um fator também relevante na adesão é o esquema terapêutico, uma vez que o número prescrito de doses diariamente mostra-se inversamente proporcional ao nível de conformidade na adesão, ou seja, pacientes aderem melhor ao tratamento quando é prescrita uma dose em vez de duas ao dia^{64,65}.

Além da identificação de fatores associados, o reconhecimento da desmotivação do paciente com o tratamento é uma estratégia importante. Neste sentido, a compreensão do processo de não adesão medicamentosa envolve o conhecimento do Modelo Transteórico, o qual descreve as fases necessárias para mudança comportamental do indivíduo⁶⁶.

Na primeira fase segundo esse modelo, denominada pré-contemplação, o indivíduo não tem intenção de mudar seus hábitos. Sendo assim, o médico ou profissional de saúde deve mostrar-se sempre disponível para planos de mudanças no futuro, valorizando as experiências prévias do indivíduo e resgatando sua autoestima. Nas demais fases (contemplação, preparação, ação e manutenção), o papel do médico ou profissional de saúde também é relevante, seja informando ou sugerindo comportamentos facilitadores, bem como reconhecendo os progressos alcançados pelo paciente⁶⁶.

Um estudo com quase 300 pacientes associou os seguintes fatores à baixa adesão ao tratamento anti-hipertensivo: gênero masculino, cor da pele negra e idade inferior a 60 anos⁶⁷. Na contramão em relação à idade, outra pesquisa apontou que menores de 18 anos atendiam mais suas receitas médicas⁴⁹.

Outras variáveis que também podem estar associadas à baixa adesão são: renda familiar, tempo de diagnóstico, frequência diária e número de anti-hipertensivos tomados em cada dose, apoio social⁵⁸, assim como o número de comorbidades, custos e classe medicamentosa⁵⁴.

1.6. A falta de adesão e suas consequências

Uma meta-análise com mais de 45 mil indivíduos concluiu que a boa adesão ao tratamento medicamentoso é associada a resultados positivos na saúde. Além disso, a associação observada entre uma boa adesão e mortalidade suporta a existência do efeito de "aderente saudável", sendo que a adesão pode ser um marcador para o comportamento saudável em geral⁶⁸.

As sérias consequências da não adesão estão relacionadas a baixos resultados terapêuticos e custos preveníveis para o sistema de saúde⁶⁹.

O papel da adesão é particularmente importante quando os medicamentos prescritos não proporcionam os resultados clínicos desejados, como nos casos de pacientes com HR⁷⁰. Acredita-se que a baixa adesão ao tratamento contribui para

a falta do controle adequado da pressão arterial em mais de dois terços dos pacientes hipertensos¹².

Apesar de o aumento da adesão aos medicamentos poder resultar, inicialmente, em uma ampliação nos gastos com saúde, considerando a utilização de maior quantidade de medicamentos, a não adesão pode acarretar maior número de atendimentos de emergência, de internações hospitalares, encaminhamentos para cuidados secundários e investigações por causas secundárias, além de custos atrelados ao gerenciamento de consequências como AVC, IAM e até morte^{30,71,72,73}.

Alguns autores acreditam que a falta de adesão medicamentosa pode ter relação com até 69% das admissões hospitalares, no contexto que engloba os eventos adversos a medicamentos^{74,75}.

Avaliando-se os custos e resultados clínicos da falta de adesão, o número de eventos cardiovasculares pode ser quase 40% maior em relação à adesão ideal, já o custo incremental pode ser de mais de US\$ 20 mil por ano⁷⁶.

Quando um paciente hipertenso se torna aderente, a economia anual chega a alcançar valores em torno de US\$ 4,5 mil. Já os gastos com o hipertenso não aderente atingem quase US\$ 8 mil⁷⁷.

O estabelecimento de um diagnóstico de HR verdadeira pode ter implicações clínicas e financeiras importantes, sobretudo com o atual desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas onerosas, como denervação renal e estimulação barorreceptora^{78,79,80}.

Alguns estudos têm mostrado que cerca de um terço dos pacientes encaminhados para denervação renal na verdade não tomavam os seus anti-hipertensivos de forma adequada, ressaltando a importância da verificação da falta de adesão, antes do encaminhamento ao procedimento^{81,82}.

A Figura 2 apresentada a seguir foi modificada de uma revisão sobre adesão na HR (Burnier, 2014)⁷⁰. Ela ilustra o impacto da adesão medicamentosa sobre o manejo clínico de pacientes hipertensos.

Por exemplo, um paciente aderente que apresenta valores controlados de PA não exige qualquer intervenção. Entretanto, um indivíduo não aderente e controlado levanta a suspeita de dose excessiva ou até da validade do próprio

diagnóstico. Ou seja, se a PA não está controlada, a conduta será diferente dependendo da presença ou não de adesão. Para o autor, essas duas informações (valores da PA e de adesão) permitem ao médico tomar a conduta mais racional, baseada na real necessidade do paciente⁷⁰.

		Metas terapêuticas	
		Alcance	Não alcance
Adesão ao tratamento	Adequada	Sem necessidade de intervenção	Alterar tratamento e/ou realizar investigação
	Baixa	Reduzir tratamento ou verificar diagnóstico	Suporte à adesão Não alterar tratamento

Figura 2. Impacto da adesão medicamentosa sobre o manejo clínico

1.7. Estratégias para melhoria da adesão

Apesar de alguns autores considerarem a falta de adesão uma condição clínica diagnosticável e tratável,⁸³ encontrar a solução definitiva para essa condição não é uma tarefa tão simples.

Alguns caminhos para melhorar a adesão são sugeridos: intenso acompanhamento dos pacientes que faltam às consultas, aumento da supervisão dos não aderentes por meio de agendamentos mais frequentes, encorajamento do paciente a ter uma postura mais ativa no seu tratamento (por exemplo, realizando monitoramento da PA em domicílio) e envolvimento de familiares do paciente e de outros profissionais da área da saúde⁸⁴.

Abordagens complexas e multidimensionais que envolvam educação, monitoramento do histórico de dosagem, aconselhamento, embalagens facilitadoras e lembretes também parecem ajudar na melhora da adesão⁴¹.

No contexto da participação da equipe multidisciplinar, a atuação farmacêutica e da equipe de enfermagem parece melhorar o gerenciamento dos fatores de risco para doenças cardiovasculares^{85,86}.

Uma revisão sistemática mostrou que as intervenções mais promissoras para o melhoramento da adesão em pacientes hipertensos foram aquelas ligadas aos seus comportamentos e hábitos, como o automonitoramento da pressão e a utilização de caixas armazenadoras de medicamentos ou outras embalagens especiais, além da abordagem motivacional nas consultas⁸⁷.

Por outro lado, uma outra revisão abordando doenças crônicas constatou que apenas uma minoria dos estudos apresentou baixo risco de viés no alcance de melhora tanto da adesão quanto dos desfechos clínicos, mostrando que os métodos de intervenção atuais são, em sua maioria, complexos e nem sempre muito eficazes⁸⁸.

É notável que não apenas o paciente, mas também o médico e todo o sistema de saúde têm papéis importantes no alcance e na manutenção da boa adesão. As pesquisas nesse campo precisam de avanços, incluindo a melhoria na concepção das intervenções viáveis a longo prazo, capacidade em detectar tanto métodos objetivos de avaliação, como progressos nos resultados clínicos⁸⁸.

1.8. Avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso

Avaliar a adesão ao tratamento não é uma tarefa fácil. Os pacientes geralmente querem agradar seu médico e muitas vezes irão dizer o que acham que ele gostaria de ouvir. Alguns autores acreditam que possa ser tranquilizador para o paciente quando o médico diz: "Eu sei que deve ser difícil tomar todos os seus medicamentos regularmente. Quantas vezes você se esquece de tomá-los?". Esta abordagem poderia deixar a maioria dos pacientes confortáveis em dizer a verdade e facilitaria a identificação da baixa adesão⁴⁴.

A avaliação da adesão pode ocorrer em diferentes etapas da utilização do medicamento, de acordo com o método empregado: desde o consultório médico,

passando pela aquisição na farmácia, até o domicílio do paciente. Essas diferentes abordagens na avaliação da adesão compreendem duas categorias: os métodos diretos e os indiretos⁸⁹.

Nos métodos indiretos, não há confirmação de que o paciente tenha de fato tomado o medicamento:⁹⁰

- **Autorrelato do paciente e questionários:** obtido por meio da aplicação de questionários ou da atribuição de uma nota à adesão, estabelecida pelo próprio paciente⁹⁰.

- **Impressão ou julgamento médico:** obtido por meio de observações durante a consulta médica, baseadas geralmente no resultado do tratamento⁹⁰.

- **Impressão ou julgamento farmacêutico:** baseia-se na opinião do farmacêutico clínico, mediante a realização de consultas farmacêuticas⁹⁰.

- **Contagem de comprimidos (CTG CP):** método que requer a colaboração do paciente, pois este deve retornar todos os frascos, caixas ou cartelas de medicamentos fornecidos anteriormente. A adesão é definida como a razão entre o número de doses tomadas pelo número de doses prescritas, ao longo de um determinado período de tempo⁹⁰.

- **Reabastecimento de receitas:** método que demanda a utilização de um programa de computador e a escolha de um grupo restrito de farmácias⁹¹.

- **Resposta clínica:** Método muito praticado pela equipe médica, obtido a partir do princípio de que valores controlados de PA são uma variável direta relacionada à adesão ao tratamento⁹⁰.

- **Dispositivos eletrônicos que monitoram a ingestão:** método que requer a utilização de frascos especiais, que contêm na tampa um microprocessador, sendo que cada abertura e fechamento do frasco são memorizados como uma ingestão do medicamento. Vários estudos, inclusive no campo da HR, têm utilizando este sistema^{47,92,93}. Atualmente existem dois tipos, o sistema de monitoramento de eventos de medicação (exemplos: MEMS® e AARDEX Group®), que marca e armazena os horários e datas de cada abertura da embalagem;⁹⁴ e uma recente inovação que incorpora em cada dose de fármaco um microchip especialmente concebido, que, por ingestão e solubilização, emite um sinal de rádio breve e de

baixa resistência, sendo detectado, amplificado e transmitido para um adesivo utilizado pelo paciente. O sinal é então transmitido por *Bluetooth*, por meio de uma ligação telefônica sem fio, que comunica os dados sobre o uso do medicamento para um computador, com taxas de erro de aproximadamente 3%⁹⁵.

Os métodos diretos procuram confirmar se realmente houve a ingestão do medicamento pelo paciente. Entre eles estão:⁹⁶

- **Análise biológica:** avaliação obtida a partir da detecção e análise do medicamento e/ou de seus metabólitos no sangue ou na urina⁹⁰.
- **Adição de um traçador ou marcador:** baseia-se na adição de outra substância ao medicamento utilizado para facilitar o método de análise, por exemplo, o complexo B⁹⁰.
- **Ingestão supervisionada do medicamento:** consiste na observação direta do profissional da saúde em relação ao uso do medicamento pelo paciente. Muito comum em programas assistenciais, como o tratamento da tuberculose⁹⁰.

A tabela 3 a seguir foi adaptada de Osterberg e Blaschke (2005)⁴⁴ e lista algumas vantagens e desvantagens dos métodos descritos:

Tabela 3. Métodos de avaliação da adesão a terapia medicamentosa

MÉTODOS	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Método direto		
Análise biológica	Objetivo. Permite a determinação da concentração do medicamento.	Oneroso. Pode ser afetado por fatores biológicos e pelo efeito do avental branco.
Adição de marcador ou traçador	Objetivo. Pode ser usado no placebo em pesquisa clínica.	Requer ensaios quantitativos onerosos e coleta de amostragem de fluidos corporais.
Tomada supervisionada	Preciso.	Pacientes podem esconder os comprimidos embaixo da língua e depois descartá-los. Impraticável na rotina de doenças crônicas.
Método indireto		
Questionários e autorrelato do paciente	Simple, barato e muito utilizado.	Suscetível a erros com aumentos do tempo de intervalos entre as consultas. Os resultados são facilmente distorcidos pelo paciente.
Impressão do médico	Fácil e barato.	Baixa sensibilidade
Contagem de comprimidos	Objetivo, quantificável e de fácil execução.	Requer a colaboração do paciente em retornar os medicamentos. Dados são facilmente alterados pelo paciente.
Reabastecimento de receitas	Objetivo e de fácil obtenção de dados.	Requer programa de computação e centralização dos registros e das farmácias.
Resposta clínica	Simple e de fácil execução.	Outros fatores, além da adesão, podem afetar a resposta clínica.
Dispositivos eletrônicos que monitoram a ingestão	Preciso. Identifica padrões nas ingestões. Os resultados são facilmente quantificáveis.	Método oneroso, que requer visitas de retorno e processamento dos dados gerados.

1.9. Precisão e aplicabilidade dos métodos de avaliação

As medidas de adesão devem ser avaliadas com base na sua validade (sensibilidade e especificidade ou correlação estatística) e no padrão de referência⁹⁶. A precisão da maioria dos métodos de avaliação é determinada pelo cálculo da sensibilidade e especificidade do método proposto em relação a um padrão ouro⁹⁷.

Abordando mais especificamente a aplicabilidade de cada método, o autorrelato e questionários são métodos simples e fáceis de serem obtidos, entretanto, existe grande possibilidade de o paciente superestimar sua adesão aos medicamentos.^{88,90} Alguns questionários validados podem ser utilizados, porém sua acurácia e confiabilidade são limitadas e dependerão do contexto de utilização⁸⁸.

A impressão do médico apresenta alta especificidade e, aliada aos dados de resposta clínica, é um método simples de obtenção; contudo, a tradução do não controle pressórico como falta de adesão pode ser equivocada, pois outras causas podem ser responsáveis pela falta de controle da PA⁹⁰.

Considerada por alguns autores como padrão ouro dos métodos indiretos⁹⁸, a contagem de comprimidos (CTG CP) é um método trabalhoso e sujeito à manipulação pelo paciente, visto que ele deve retornar todas as embalagens originais dos medicamentos fornecidos anteriormente. O fato de o paciente ser classificado como “aderente” pela contagem de comprimidos não significa necessariamente que ele fez uso dos comprimidos, pois o paciente pode retirá-los da embalagem e oferecê-los a outro hipertenso, guardá-los ou até mesmo descartá-los. Estudos mostram que nesse método existe grande possibilidade de superestimação da adesão^{45,88,90,99}.

O reabastecimento de receitas é um método que demanda um programa de computador, no qual as informações coletadas devem apresentar credibilidade, estando sujeitas a vícios de amostragem⁹⁰. Apesar de esse método depender da suposição de que o paciente está realmente ingerindo o medicamento, para alguns autores ele permite cegueira mais adequada aos avaliadores e resultados confiáveis, aliados a uma execução barata e acessível⁸⁸.

Os dispositivos eletrônicos que monitoram a frequência de ingestão, embora forneçam uma descrição de padrões ao longo do tempo,⁷⁸ são onerosos e, de maneira análoga à CTG CP, podem fornecer resultado equivocado, caso a abertura dos frascos não reflita a real ingestão do medicamento^{88,90}. O paciente pode abrir o dispositivo e não tomar o medicamento, invalidar os dados tomando uma quantidade incorreta ou até colocando o medicamento em outro frasco⁴⁴. Por outro lado, além do emprego como uma ferramenta de medição da adesão, esses dispositivos também parecem ter potencial como ferramenta de intervenção para melhorar a adesão¹⁰⁰ e o controle da pressão arterial⁹².

Entre os métodos diretos, a análise biológica ainda não está amplamente disponível e, embora seja considerado um método padrão ouro, demanda metodologia sofisticada e onerosa^{30,90}. Sua confiabilidade pode ser afetada pelo

fenômeno da adesão do avental branco.^{61,101} Seus resultados também podem ser comprometidos com possibilidade de alterações em razão de fatores biológicos próprios do paciente - absorção, distribuição, metabolismo, entre outros.^{41,90} Segundo alguns autores, idealmente este método deve conciliar os seguintes requisitos para alcançar resultados confiáveis: analisar mais de uma amostra, divulgar os testes aos pacientes e evitar o alto risco de adesão do avental branco.⁷⁸

Neste sentido, informar ou não o paciente sobre o teste é um dilema ético comum enfrentado, particularmente nos métodos diretos, uma vez que o comportamento do paciente pode mudar e sua adesão aumentar⁷⁰.

De uma maneira geral, podemos dizer que os métodos diretos são mais confiáveis e apresentam mais acurácia que os indiretos, porém também são mais onerosos e demandam mais recursos humanos^{34,89}.

Não existe uma unanimidade sobre o melhor método para avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso. Uma das principais razões para que a prática de avaliação da adesão medicamentosa seja ignorada em consultas ambulatoriais de rotina se deve à falta de métodos confiáveis, econômicos e de fácil utilização.^{78,88}

Um trabalho que estudou o emprego de métodos para avaliar a adesão nos últimos 20 anos apontou que menos de 50% dos ensaios clínicos avaliaram a adesão ao tratamento. Os métodos mais utilizados foram CTG CP (33%) e o autorrelato (25%). Análise biológica de medicamentos (14%) e dispositivos eletrônicos (5%) foram métodos menos utilizados. Em 16% dos casos, foi utilizada a combinação de métodos¹⁰².

Outro trabalho que comparou a adesão ao tratamento utilizando diferentes métodos indiretos e diretos apontou que dispositivos eletrônicos e a análise biológica sanguínea apresentaram resultados comparáveis. Neste estudo, utilizou-se a adição de brometo de potássio ao anti-hipertensivo para monitorar a adesão, o que apesar da objetividade, mostrou-se um método oneroso e trabalhoso¹⁰³.

O método de escolha deve permitir que a coleta, o armazenamento e a análise dos dados de adesão sejam obtidos de maneira confiável, tornando difícil sua manipulação pelo paciente ou funcionários envolvidos. O método também deve considerar que a adesão medicamentosa é um processo dinâmico, caracterizado

por períodos de boa e má adesão. Alguns autores sugerem que os métodos que atendem a estes critérios são reabastecimento de receitas, adição de marcadores, análise biológica e dispositivos eletrônicos^{70,78}.

Métodos objetivos são necessários para ajudar a melhorar o controle da pressão arterial e os resultados clínicos de pacientes hipertensos¹⁰³.

Mais esforços devem ser feitos para desenvolver novas ferramentas baratas, confiáveis e de fácil utilização, que possam ser implementadas na prática clínica. Com isso, o monitoramento da adesão medicamentosa poderá encontrar o seu lugar no manejo de pacientes hipertensos⁷⁰.

De acordo com a literatura, os diferentes métodos de avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso possuem vantagens e desvantagens, sejam estas relacionadas à facilidade de aplicação e reprodutibilidade, ou relacionadas aos custos e precisão. Tendo em vista estes fatores e a importância de se garantir a ideal adesão ao tratamento anti-hipertensivo e, conseqüentemente, um melhor controle da PA, entende-se que o desenvolvimento de estudos que avaliem a precisão dos diferentes métodos de verificação da adesão torna-se relevante na área de conhecimento relacionado à assistência prestada ao paciente com HR.

2. OBJETIVOS

Primário

- Comparar os métodos direto e indiretos de avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso prescrito para pacientes com hipertensão resistente.

Secundários

- Avaliar a adesão ao tratamento medicamento prescrito pelo método direto.
- Estimar a prevalência de hipertensão resistente verdadeira.
- Identificar características clinico-demográficas preditoras de adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com hipertensão resistente.

3. MÉTODOS

3.1. Tipo e local do estudo

O estudo apresenta delineamento transversal e foi realizado no Ambulatório do Serviço de Nefrologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP (CAPPesq), tendo sido aprovado sob o número de parecer 448.617, na data de 06/11/2013 (Anexo A).

3.2. Casuística

Foram recrutados pacientes em acompanhamento ambulatorial há pelo menos um ano, com diagnóstico de HR, conforme os critérios de inclusão e exclusão listados abaixo.

3.2.1. Critérios de Inclusão

- Pacientes de ambos os gêneros, com idade entre 30 e 65 anos.
- Pacientes que concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo B).
- Diagnóstico de HR de acordo com a classificação da *American Heart Association*¹⁴:
 - ✓ Pacientes com PA de consultório não controlada (PA Sistólica > 140 mmHg e/ou PA Diastólica > 90 mmHg), com prescrição de três ou mais classes de anti-hipertensivos em doses plenas, sendo um diurético.

- ✓ Pacientes com PA de consultório controlada (PA Sistólica < 140 mmHg e PA Diastólica < 90 mmHg), com a prescrição de quatro ou mais classes de anti-hipertensivos, sendo um diurético.

3.2.2. Critérios de Exclusão

- Obesidade Grau 2 e 3 (Índice de Massa Corpórea $\geq 35 \text{ kg/m}^2$).
- DRC definida pelo ritmo de filtração glomerular estimada pela fórmula do MDRD *Study (Modification of Diet in Renal Disease)* $\leq 60 \text{ ml/min}$.
- Diagnóstico de hipertensão secundária.
- Mulheres grávidas.

3.3. Cronograma geral do estudo

A Figura 3 apresenta de forma esquemática o cronograma geral do trabalho.

Figura 3. Cronograma geral do estudo

3.3.1. Triagem, recrutamento e medidas de PA

Nas consultas médicas de rotina do Ambulatório do Serviço de Nefrologia do Instituto Central do HC-FMUSP, foram analisados o perfil dos pacientes e a possibilidade de elegibilidade para o estudo.

A PA de consultório do paciente foi verificada da seguinte maneira, conforme preconizado pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão¹:

- Paciente sentado, com pernas descruzadas e pés apoiados no chão, após cinco minutos de repouso, com o braço na altura do coração e palma da mão voltada para cima.
- Manguito selecionado de acordo com a circunferência do braço e instalado pela enfermeira ou técnico de enfermagem do serviço, dois a três centímetros acima da fossa cubital e parte compressiva centralizada sobre a artéria braquial.
- Método indireto de medida da PA pela técnica oscilométrica com aparelho automático, devidamente validado e calibrado (modelo DIXTAL DX-2710).
- Realização de três medidas da PA em sequência, sendo que para definição da PA de consultório do paciente eliminava-se o valor da primeira medida e realizava-se a média aritmética das duas últimas.

Os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e não tinham critérios de exclusão foram esclarecidos sobre a pesquisa e convidados a participar. Caso o convite fosse aceito, eram orientados a ler e assinar o TCLE.

Ao final da consulta, o mesmo médico recrutador fornecia sua impressão clínica sobre a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso prescrito.

Os pacientes recrutados eram encaminhados para uma visita posterior ao Laboratório de Hipertensão, onde era realizado o exame de MAPA.

A técnica de instalação da MAPA foi realizada de acordo com a V Diretrizes Brasileiras de MAPA (2011)¹⁰⁴, com aparelho Mobil-O-Graph (modelo I.E.M., Solberg, Alemanha), validado de acordo com o protocolo da *British Hypertension*

Society. O aparelho era programado para realizar medidas por 24 horas, a cada 20 minutos, tanto na vigília como no sono, sendo esses períodos determinados de acordo com o diário de anotações do paciente. Os exames foram considerados válidos para análise quando houve, pelo menos, 16 medidas no período de vigília e oito no sono. Além disso, foi respeitado um tempo mínimo de 22 horas de registro. Caso estes critérios não fossem atingidos, o exame era repetido.

3.3.2. Visita farmacêutica nº 1

Na visita farmacêutica nº 1 foram realizadas as seguintes etapas:

- Coleta de amostra isolada de urina.
- Preenchimento do questionário clínico-demográfico.
- Impressão farmacêutica quanto à adesão do paciente.
- Impressão do paciente quanto à sua adesão.
- Preenchimento do questionário de adesão MMAS-8.
- Fornecimento dos medicamentos anti-hipertensivos prescritos.

A rotina de atendimento das receitas médicas pela Central de Distribuição de Medicamentos (CDM) do HC-FMUSP foi mantida normalmente durante os quatro meses que compreenderam a coleta de dados, com exceção dos casos em que o próprio pesquisador farmacêutico foi responsável pela entrega dos medicamentos prescritos aos pacientes recrutados.

O período de intervalo entre as visitas farmacêuticas foi de cerca de 30 dias. Esse é o tempo padronizado na instituição para realização de um novo fornecimento dos medicamentos, conforme prescrição médica. O paciente foi informado de que não poderia se esquecer de sempre trazer nas visitas farmacêuticas subsequentes as embalagens dos anti-hipertensivos consumidos durante o mês anterior, viabilizando assim a contagem de comprimidos.

No início de cada visita farmacêutica, foi solicitada ao paciente a coleta de uma amostra isolada de urina para investigação da presença dos anti-hipertensivos prescritos.

3.3.3. Visita farmacêutica nº 2, 3 e 4

Foi realizada em cada visita farmacêutica:

- Coleta de amostra isolada de urina para pesquisa dos anti-hipertensivos prescritos.
- Método indireto de contagem de comprimidos, a partir das embalagens de medicamentos retornadas pelo paciente e fornecidas no mês anterior.
- Distribuição de todos os medicamentos prescritos ao paciente, para os próximos 30 dias de tratamento e solicitação do retorno dessas embalagens na visita farmacêutica seguinte, com exceção da última visita farmacêutica, a nº 4.

A partir do final da visita farmacêutica nº 4, o fornecimento dos medicamentos prescritos aos pacientes do estudo retornou à rotina normal de atendimento realizada pelo CDM do HC-FMUSP.

3.3.4. Formulário clínico demográfico

Este formulário (Anexo C) permitiu a coleta das seguintes variáveis: gênero, idade, escolaridade, renda familiar, classe social, prática regular de atividade física, tabagismo, medicamentos e quantidade ingerida diariamente, presença de comorbidades e consumo de bebidas alcoólicas, avaliado por meio da escala AUDIT-C.

3.3.5. Análise biológica de anti-hipertensivos na urina

A pesquisa dos medicamentos anti-hipertensivos prescritos, ou monitoramento terapêutico de medicamentos (do inglês *therapeutic drug monitoring*) é um método direto explorado recentemente com sucesso para se identificar a não adesão^{105,106}, com potencial custo-efetividade¹⁰⁷.

Esta técnica analisa amostras biológicas (urina ou sangue) empregando a cromatografia líquida de alta pressão (do inglês *High Pressure Liquid Chromatography Mass - HPLC*), técnica conhecida por sua aplicabilidade na toxicologia forense¹⁰⁸.

As análises laboratoriais para pesquisa dos medicamentos anti-hipertensivos neste trabalho foram realizadas pelo Centro de Espectrometria de Massa Aplicada (CEMSA), ligado ao CIETEC/IPEN (Centro de Inovação, Empreendedorismo e Tecnologia/Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares) da Universidade de São Paulo, o qual utilizou cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de massas do tipo triplo quádruplo linear 'iontrap'.

Foram padronizados e validados pelo laboratório os métodos de pesquisa dos seguintes anti-hipertensivos, todos eles pertencentes ao elenco de medicamentos disponíveis na Farmácia Central do HC-FMUSP:

- Diuréticos: hidroclorotiazida / clortalidona / espironolactona / furosemida
- Beta-Bloqueadores: propranolol / atenolol
- Bloqueadores de Canais de Cálcio: nifedipina / anlodipina
- Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina: captopril / enalapril
- Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II: losartan
- Simpatolíticos de Ação Central: metildopa
- Vasodilatadores Diretos: minoxidil

Não foi possível padronizar e validar os métodos para identificação dos medicamentos hidralazina e clonidina pelo laboratório CEMSA. Sendo assim, foram

realizadas alterações nas prescrições médicas dos pacientes, quando necessário, pelos equivalentes terapêuticos minoxidil e metildopa, respectivamente.

Para cada análise foi utilizada uma amostra isolada de urina de cada paciente. Em torno de 25 ml de urina foram coletados durante as visitas farmacêuticas, no período entre 7 e 10 horas da manhã, em quatro oportunidades diferentes, com intervalo médio de 30 dias entre as coletas.

Após a coleta, a amostra de urina era encaminhada ao Laboratório de Investigação Médica (LIM) 12 - Pesquisa Básica de Doenças Renais, localizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Neste local, era realizado o processamento da amostra, que consistia na centrifugação e posterior aliquotagem e congelamento do líquido sobrenadante. O precipitado resultante do processo era descartado, pois não continha os componentes alvos de investigação.

O material aliquotado, em torno de cinco ml, era colocado em tubos “*ependorf*”. Esses tubos eram congelados e armazenados em freezer com temperatura controlada, mantida a aproximadamente -20°C, até a data do seu transporte para o laboratório de análise CEMSA.

Após o armazenamento e reunião de um conjunto de amostras, estas eram transportadas até o local de análise pela empresa de transporte SafeLab, sob refrigeração adequada, conforme diretrizes de boas práticas de transporte.

Na análise feita pelo laboratório CEMSA, uma alíquota de 400 µL de urina (matriz) era retirada para realização do processo de extração líquido-líquido dos componentes alvos de investigação (analitos), utilizando 800 µL do solvente acetato de etila. Posteriormente, este preparado era secado e os analitos eram ressuspensores com outro solvente, o acetonitrila. Este processo de secagem e ressusensão foi utilizado para otimizar a concentração dos analitos, o que proporciona maior sensibilidade às análises realizadas.

Após este preparo, cada amostra era analisada duas vezes, sendo que o método cromatográfico era o mesmo nas duas análises, mas o modo de detecção do espectrômetro de massas era diferente, um em modo positivo (para detecção de minoxidil, metildopa, propanolol, atenolol, nifedipina, enalapril, anlodipino,

espironolactona e losartana) e outro em modo negativo (para detecção de hidroclorotiazida, furosemida e clortalidona).

A tabela 4 a seguir descreve o limite passível de detecção em massa (mg/ml) dos medicamentos analisados, conforme processo de validação do Laboratório CEMSA.

Tabela 4. Limite de detecção dos medicamentos pesquisados

Medicamento	Apresentação farmacêutica (mg)	Limite de detecção (mg/L)
Anlodipino	5	0,00762
Atenolol	50	0,01369
Clortalidona	50	0,06691
Enalapril	20	0,00282
Espironolactona	25	0,17647
Furosemida	40	0,02166
Hidroclorotiazida	25	0,02995
Losartana	50	0,0054
Metildopa	250	0,1440
Minoxidil	10	0,00493
Nifedipino	20	0,0059
Propranolol	40	0,00362

Adotando o conceito de que 80% de adesão é suficiente para o alcance de benefício terapêutico^{44,46}, a categorização da adesão dos pacientes, de acordo com este método direto, classificou como aderentes os pacientes em que foram identificados todos os anti-hipertensivos prescritos, em pelo menos três das quatro amostras de urina analisadas. Os pacientes que não atenderam a este critério foram classificados como não aderentes.

3.3.6. Escala de adesão - Questionário MMAS-8

A escala de adesão terapêutica de oito itens MMAS-8 (Anexo D) é um questionário criado com o objetivo de determinar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo de forma indireta. Foi desenvolvido a partir da Escala de Adesão Terapêutica de Morisky de quatro itens¹⁰⁹, validada para o português e complementada com itens adicionais delineados para abordar vários aspectos do comportamento aderente¹¹⁰.

Esse questionário abrange oito perguntas, das quais, conforme classificação de boa adesão, seis devem ser respondidas negativamente, uma deve ser respondida positivamente e a última questão respondida “nunca” de acordo com uma escala de cinco opções: nunca, quase nunca, às vezes, frequentemente e sempre.

O grau de adesão foi determinado conforme padronização da literatura¹¹¹: a pontuação resultante da soma de todas as respostas corretas, sendo o paciente considerado aderente quando apresentava pontuação superior ou igual a sete pontos e não aderente quando obtinha pontuação inferior a sete pontos.

3.3.7. Contagem de comprimidos (CTG CP)

Este método indireto se baseia no conceito de que os comprimidos faltantes na embalagem original foram consumidos pelo paciente. O paciente foi classificado aderente quando o consumo foi maior ou igual a 80% dos comprimidos fornecidos na consulta anterior e não aderente se o consumo foi inferior a 80%^{44,46}.

Este valor foi obtido a partir da divisão do número de comprimidos consumidos (faltantes) pelo número de comprimidos fornecidos, segundo a fórmula: $N^{\circ} \text{ comprimidos ingeridos (faltantes)} / N^{\circ} \text{ comprimidos fornecidos} \times 100$.

3.3.8. Impressão Médica

A classificação da adesão ao tratamento foi avaliada a partir da percepção médica subjetiva na consulta médica de triagem e recrutamento, por meio de uma escala semiquantitativa, que variava de 1 a 5 conforme segue: 1 (péssima adesão), 2 (adesão ruim), 3 (adesão regular), 4 (boa adesão) e 5 (excelente adesão). Pacientes com pontuação ≥ 4 foram considerados aderentes e < 4 não aderentes. Esta categorização foi definida pelos próprios pesquisadores deste estudo, seguindo o mesmo conceito de que a pontuação 4 é proporcional à 80% de adesão, conforme demais métodos utilizados no trabalho.

A fim de evitar viés no processo, a impressão médica foi sempre desempenhada pelo mesmo médico recrutador e avaliador durante todo o estudo.

3.3.9. Impressão Farmacêutica

A classificação da adesão ao tratamento foi avaliada a partir da percepção farmacêutica subjetiva na primeira visita farmacêutica, por meio de uma escala semiquantitativa que variava de 1 a 5 conforme segue: 1 (péssima adesão), 2 (adesão ruim), 3 (adesão regular), 4 (boa adesão) e 5 (excelente adesão). Pacientes com pontuação ≥ 4 foram considerados aderentes e < 4 não aderentes.

A fim de evitar viés no processo, a impressão farmacêutica foi desempenhada pelo mesmo farmacêutico recrutador e avaliador durante todo o estudo.

3.3.10. Impressão do paciente

A classificação da adesão ao tratamento foi avaliada subjetivamente por meio de uma nota dada pelo próprio paciente na primeira visita farmacêutica, seguindo uma escala semiquantitativa que variava de 1 a 5 conforme segue: 1 (péssima adesão), 2 (adesão ruim), 3 (adesão regular), 4 (boa adesão) e 5

(excelente adesão). Pacientes com pontuação ≥ 4 foram considerados aderentes e < 4 não aderentes.

3.4. Cálculo da Amostra e Análise Estatística

Baseado no perfil epidemiológico e clínico, principalmente considerando variáveis que poderiam interferir na adesão à terapia medicamentosa, como por exemplo, idade, escolaridade e comorbidades, calculou-se como 50 pacientes o número amostral que representaria com exatidão todos os pacientes com HR em acompanhamento ambulatorial no momento da coleta dos dados ($n = 149$).

Na análise descritiva dos dados, as variáveis categóricas foram descritas como número absoluto e percentual relativo. As variáveis de distribuição normal foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão e aquelas com distribuição não normal como mediana (1º quartil – 3º quartil).

Para a avaliação da concordância dos métodos indiretos (questionário de adesão MMAS-8, contagem de comprimidos, impressão médica, impressão farmacêutica e impressão do paciente) com o padrão ouro (método direto HPLC) foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Kappa - CCK (Figura 4) e para o cálculo das medidas diagnósticas: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN)¹¹¹:

O CCK foi calculado pela equação:

$$k = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e} = 1 - \frac{1 - p_0}{1 - p_e}$$

Sendo que:

- p_0 é a taxa de aceitação relativa,
- p_e é a taxa hipotética de aceitação
- Quando a concordância é total entre os dois conjuntos $k=1,0$

Figura 4. Análise das concordâncias entre os métodos

Baseado nos valores de CCK encontrados, foi possível verificar a aplicabilidade clínica dos métodos avaliados, de acordo com os níveis de concordância¹¹²:

Tabela 5. Índice de CCK e níveis de concordância

Índice de CCK	Concordância
< 0,00	Não existe concordância
0,00 - 0,20	Concordância mínima
0,21 - 0,40	Concordância pequena
0,41 - 0,60	Concordância moderada
0,61 - 0,80	Concordância substancial
0,81 - 1,00	Concordância quase perfeita

Para todos os coeficientes e medidas diagnósticas foram estimados os intervalos com 95% de confiança.

Para a análise referente aos fatores associados à adesão, foram utilizados na comparação das variáveis qualitativas os testes qui-quadrado, exatos de Fisher

ou razão de verossimilhança, dependendo da indicação. Já nas medidas quantitativas, utilizaram-se testes t-Student ou testes Mann-Whitney, conforme distribuição de probabilidades avaliada pelo teste Kolmogorov-Smirnov¹¹¹.

Foi verificada também a variação da adesão nas visitas iniciais e finais pelos métodos direto HPLC e contagem de comprimidos ao longo do estudo, com uso do teste de McNemar¹¹¹.

Para realização das análises, foi utilizado o *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 20.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4. RESULTADOS

4.1. Amostra do estudo

O período da coleta de dados foi iniciado em agosto de 2014, com o recrutamento do primeiro voluntário, e foi encerrado em dezembro de 2015, com a realização da última visita farmacêutica do estudo.

Os voluntários foram selecionados dentro do universo de 968 pacientes cadastrados no Ambulatório de Hipertensão Arterial do Serviço de Nefrologia do HC-FMUSP. Durante as consultas ambulatoriais de rotina, 149 pacientes foram classificados como hipertensos resistentes, conforme a definição de HR descrita nos critérios de inclusão na metodologia do estudo. No total, foram convidados a participar 57 voluntários, sendo que seis ou se recusaram a participar da pesquisa ou apresentaram incompatibilidade com o cronograma do trabalho. Apenas um voluntário, com intolerância a várias classes de anti-hipertensivos, apresentou efeitos adversos antes da primeira visita farmacêutica e foi excluído da pesquisa. Os demais 50 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão/exclusão concluíram a pesquisa, compondo a casuística final do estudo. A figura 5 a seguir representa o processo de seleção dos pacientes para o estudo.

Figura 5. Seleção dos pacientes para o estudo

4.2. Caracterização da amostra

Na tabela 6 a seguir, estão descritas as características clínico-demográficas da população estudada em nosso trabalho.

Tabela 6. Características clínico-demográficas da amostra

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS (n=50)	
Idade (anos)	55,1 ± 8,2
Gênero M/F n (%)	16 (32) / 34 (68)
Cor da pele n (%)	
Branca	21 (42)
Parda	17 (34)
Preta	12 (24)
Amarela	0
Indígena	0
Possui cuidador n (%)	1 (2)
Renda per capita (R\$)	962 (600 - 1.345)
Índice de massa corpórea (kg/m²)	29 ± 3,3
PAS de consultório (mmHg)	149 ± 26
PAD de consultório (mmHg)	86 ± 15
PAS média de 24h pela MAPA (mmHg)	127 ± 19
PAD média de 24 horas pela MAPA (mmHg)	82 ± 11
Ritmo de filtração glomerular estimado - MDRD (ml/min)	78 ± 14,5
Diabetes n (%)	14 (28)
Dislipidemia n (%)	20 (40)
Doença Cardiovascular Prévia n (%)	10 (20)
Tabagista atual n (%)	10 (20)
Ex-tabagista n (%)	11 (22)
Consumo de Álcool n (%) – Classificação Audit C	8 (16)
Prática de exercício físico n (%)	10 (20)
Escolaridade (anos de estudo)	7±4
Tempo de diagnóstico de hipertensão (anos)	19 ± 10,3
Média de classes de anti-hipertensivo prescrito	4,6 ± 0,7
Média de classes de medicamentos totais prescritos	8 ± 3
Média de unidades posológicas ingeridas diariamente	14 ± 7

Na análise das características clínico-demográficas (tabela 6) não surpreende o perfil de risco cardiovascular elevado apresentado pelos pacientes incluídos no estudo: massa corporal acima do recomendado ($29 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$); percentual significativo de pacientes com diabetes (28%), dislipidemia (40%) e já

com doença cardiovascular estabelecida (20%). Embora já se esperasse um número elevado de classes de anti-hipertensivos prescritas ($4,6 \pm 0,7$ classes), chama atenção também a quantidade de classes total de medicamentos utilizados diariamente (8 ± 3 classes), totalizando consumo médio de 14 ± 7 unidades posológicas dia.

Na figura 6 a seguir, está descrita a frequência de medicamentos anti-hipertensivos prescritos.

Figura 6. Frequência de anti-hipertensivos nas prescrições médicas

Em relação ao esquema terapêutico anti-hipertensivo (Figura 6), chama atenção o percentual elevado de pacientes que faz uso de antagonista de aldosterona: cerca de 60% dos casos.

A Figura 7 classifica os pacientes de acordo com os métodos de medida da pressão arterial (PA de consultório *versus* MAPA), sendo definidos os seguintes limites de normalidade:

- PA de Consultório: PAS <140 e/ou PAD < 90 mmHg;
- Média de Vigília pela MAPA: PAS < 135 e/ou PAD < 85 mmHg.

Figura 7. Classificação dos pacientes de acordo com a PA de consultório e média da PA de vigília pela MAPA

Na análise dos dados da Figura 7, chama atenção a elevada proporção de discrepância entre os valores da PA de Consultório e da MAPA: 50% dos pacientes são classificados de forma distinta ao levarmos em conta os valores de pressão da MAPA, sendo que 26% dos pacientes apresentam efeito do avental-branco e 24% hipertensão mascarada.

4.3. Adesão

Na tabela 7 a seguir, podemos observar a prevalência de adesão, conforme os diferentes métodos (direto e indiretos) de avaliação.

Tabela 7. Adesão à terapia anti-hipertensiva de acordo com os diferentes métodos de avaliação

Métodos	Aderentes	Não Aderentes
Método Direto (HPLC)	17 (34%)	33 (66%)
Questionário MMAS-8	13 (26%)	37 (74%)
Impressão médica	22 (44%)	28 (56%)
Impressão farmacêutica	28 (56%)	22 (44%)
Contagem de comprimidos	31 (62%)	19 (38%)
Impressão do paciente	38 (76%)	12 (24%)

O método indireto questionário de adesão MMAS-8 e o método direto de pesquisa dos anti-hipertensivos na urina encontraram alta prevalência de não adesão: 74% (n=37) e 66% (n=33), respectivamente. Já pelo método contagem de comprimidos, a não adesão atingiu 38% (n=19).

A Figura 8 a seguir associa o controle da PA pela média de 24 horas da MAPA, considerando controle adequado da PAS < 130 e PAD < 80 mmHg, e a adesão à terapia pelo método direto HPLC.

Figura 8. Classificação dos pacientes de acordo com a PA da MAPA 24h e adesão à terapia anti-hipertensiva

Na análise da Figura 8, temos:

- 16% (n=8) de pacientes com PA controlada pela média de 24 horas da MAPA e aderentes pelo método direto, classificados como HR controlada;
- 18% (n=9) de pacientes não controlados pela média de 24 horas da MAPA e aderentes pelo método direto, classificados como HR verdadeira;
- 42% (n=21) de pacientes não controlados pela média de 24 horas da MAPA e não aderentes pelo método direto, grupo de pacientes em que a refratariedade ao tratamento pode ser explicada majoritariamente pela adesão inadequada ao esquema terapêutico prescrito;
- 24% (n=12) de pacientes com PA controlada pela média de 24 horas da MAPA e não aderentes pelo método direto, grupo de pacientes que conceitualmente

não deveriam ser classificados como hipertensos resistentes, sendo melhor classificados simplesmente como “diagnóstico duvidoso de HR”.

4.4. Correlação entre os métodos de medida de adesão

A tabela 8 a seguir contempla o objetivo primário deste trabalho e mostra a correlação, ou seja, o grau de concordância entre o método direto de análise de amostras de urina, utilizando a técnica HPLC, e os demais métodos indiretos aplicados no estudo (impressão do médico, do farmacêutico, do próprio paciente, questionário MMAS-8 e contagem de comprimidos), partindo do princípio de que o método direto é considerado o padrão ouro de avaliação de adesão neste trabalho.

Tabela 8. Concordância entre os métodos direto e indiretos de avaliação de adesão

Método	Adesão global HPLC		Total	CCK (IC 95%)	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
	Não	Sim						
Adesão impressão médica n (%)				0,126	52,9	60,6	40,9	71,4
Não	20 (40)	8 (16)	28 (56)	(-0,143; 0,396)	(27,8; 77,0)	(42,1; 77,1)	(20,7; 63,6)	(51,3; 86,8)
Sim	13 (26)	9 (18)	22 (44)					
Adesão impressão farmacêutica n (%)				-0,040	52,9	42,4	32,1	63,6
Não	14 (28)	8 (16)	22 (44)	(-0,290; 0,211)	(27,8; 77,0)	(25,5; 60,8)	(15,9; 52,4)	(40,7; 82,8)
Sim	19 (38)	9 (18)	28 (56)					
Adesão impressão paciente n (%)				-0,132	64,7	18,2	28,9	50,0
Não	6 (12)	6 (12)	12 (24)	(-0,339; 0,076)	(38,3; 85,8)	(7,0; 35,5)	(15,4; 45,9)	(21,1; 78,9)
Sim	27 (54)	11 (22)	38 (76)					
Adesão MMAS-8 n (%)				0,055	29,4	75,8	38,5	67,6
Não	25 (50)	12 (24)	37 (74)	(-0,220; 0,331)	(10,3; 56,0)	(57,7; 88,9)	(13,9; 68,4)	(50,2; 82,0)
Sim	8 (16)	5 (10)	13 (26)					
Adesão CTG CP n (%)				-0,040	58,8	36,4	32,3	63,2
Não	12 (24)	7 (14)	19 (38)	(-0,278; 0,199)	(32,9; 81,6)	(20,4; 54,9)	(16,7; 51,4)	(38,4; 83,7)
Sim	21 (42)	10 (20)	31 (62)					
Total	33 (66)	17 (34)	50 (100)					

CCK: Coeficiente de Correlação de Kappa; IC: Intervalo de confiança; VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo.

Os métodos impressão do próprio paciente, contagem de comprimidos e impressão farmacêutica não apresentaram qualquer concordância com o método direto, com os respectivos valores do CCK: -0,132, -0,04 e -0,04. Já a impressão

médica e questionário MMAS-8 apresentaram concordância mínima, com os respectivos valores de CCK; 0,126 e 0,055. Considerando estes resultados, nenhum dos métodos utilizados apresentou qualquer grau de concordância satisfatória com método direto, pois os valores do CCK foram próximos de zero ou até negativos.

As medidas diagnósticas [sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN)] também apresentaram valores próximos de 50%, quando o esperado, em caso de concordância, era que as medidas estivessem próximas de 100%.

Considerando que a melhor concordância com o método direto foi a impressão médica, foi avaliada sua correlação com os demais métodos indiretos, conforme tabela 9 a seguir.

Tabela 9. Concordância entre os métodos indiretos de avaliação de adesão: impressão médica *versus* demais métodos

Método	Adesão impressão médica		Total	CCK (IC 95%)
	Não	Sim		
Adesão impressão farmacêutica n (%)				0,448
Não	18 (36)	4 (8)	22 (44)	(0,210; 0,687)
Sim	10 (20)	18 (36)	28 (56)	
Adesão impressão paciente n (%)				0,096
Não	8 (16)	4 (8)	12 (24)	(-0,120; 0,314)
Sim	20 (40)	18 (36)	38 (76)	
Adesão MMAS-8 n (%)				0,278
Não	24 (48)	13 (26)	37 (74)	(0,026; 0,531)
Sim	4 (8)	9 (18)	13 (26)	
Adesão CTG CP n (%)				0,417
Não	16 (32)	3 (6)	19 (38)	(0,185; 0,650)
Sim	12 (24)	19 (38)	31 (62)	
Total	28 (56)	22 (44)	50 (100)	

CCK: Coeficiente de Correlação de Kappa; IC: Intervalo de Confiança

Apenas a impressão do paciente não apresentou nenhuma concordância com a avaliação subjetiva do médico (CCK = 0,096). Já os métodos impressão farmacêutica e contagem de comprimidos apresentaram concordância moderada

(CCK = 0,448 e 0.417) e o questionário de adesão MMAS-8 concordância pequena (CCK = 0,278).

4.5. Fatores preditores de adesão

A tabela 10 a seguir descreve os fatores clínico-demográficos que poderiam estar associados com a adesão à terapia anti-hipertensiva prescrita.

Tabela 10. Características clínico-demográficas preditoras de adesão

Variável	Adesão HPLC		p
	Não (N = 33)	Sim (N = 17)	
Características Demográficas			
Idade (anos), média ± DP	55,7 ± 6,7	54 ± 10,8	0,505
Sexo (masculino), n (%)	11 (33,3)	5 (29,4)	0,778
IMC (Kg/m²), média ± DP	28,7 ± 3,2	29,5 ± 3,6	0,474
Anos de estudo, mediana (mín.; máx.)	7 (0; 18)	8 (4; 12)	0,328
Renda per capita, mediana (mín.; máx.)	910 (250; 10000)	1250 (333,3; 3000)	0,208
Possui cuidador, n (%)	1 (3)	0 (0)	0,836
Estado civil, n (%)			0,667
Solteiro	5 (15,2)	2 (11,8)	
União estável	19 (57,6)	9 (52,9)	
União não estável	0 (0)	1 (5,9)	
Separado/Divorciado	6 (18,2)	3 (17,6)	
Viúvo	3 (9,1)	2 (11,8)	
Cor da pele, n (%)			0,450
Branca	12 (36,4)	9 (52,9)	
Parda	13 (39,4)	4 (23,5)	
Preta	8 (24,2)	4 (23,5)	
Tempo de diagnóstico (anos), mediana (mín.; máx.)	20 (4; 35)	20 (2; 45)	0,773
Pressão Arterial (mmHg)			
PAS Consultório, média ± DP	150,6 ± 28,1	147,5 ± 22,9	0,695
PAD Consultório, média ± DP	85,8 ± 17	88,4 ± 12,8	0,592
PAS MAPA 24h, média ± DP	130,9 ± 19,2	120,8 ± 18,5	0,083
PAD MAPA 24h, média ± DP	83,8 ± 11,6	79,5 ± 9,9	0,197
Comorbidades			
DM, n (%)	9 (27,3)	5 (29,4)	>0,999
AVC, n (%)	5 (15,2)	3 (17,6)	>0,999
DLP, n (%)	14 (42,4)	6 (35,3)	0,626
ICC, n (%)	2 (6,1)	0 (0)	0,542
Doença Coronária, n (%)	4 (12,1)	2 (11,8)	>0,999
Hábitos de Vida			
Pratica exercício físico, n (%)	7 (21,2)	3 (17,6)	>0,999
Tabagismo, n (%)			0,437
Nunca fumou	21 (63,6)	8 (47,1)	
Tabagista atual	5 (15,2)	5 (29,4)	
Ex-tabagista	7 (21,2)	4 (23,5)	
Abuso de álcool, n (%)			0,534
Não	26 (78,8)	15 (88,2)	
Sim	6 (18,2)	2 (11,8)	
Relacionadas ao Tratamento			
Nº Anti-hipertensivos prescritos, mediana (mín.; máx.)	5 (4; 6)	4 (4; 6)	0,070
Nº Classes prescritas, mediana (mín.; máx.)	7 (4; 18)	7 (4; 10)	0,157
Nº unidades diárias, mediana (mín.; máx.)	12 (6; 43)	11 (6; 19)	0,133

Na análise da tabela 10, nota-se que, isoladamente, nenhuma característica clínico-demográfica avaliada associou-se de forma estatisticamente significativa à adesão ao tratamento anti-hipertensivo, sendo $p > 0,05$ para todas as variáveis analisadas.

4.6. Adesão no início e ao final do estudo

A tabela 11 a seguir mostra que a adesão ao longo do estudo não se alterou de forma significativa, de acordo com a avaliação realizada pelos métodos direto e contagem de comprimidos ($p > 0,05$).

Tabela 11. Adesão ao longo do estudo avaliada pelos métodos direto e CTG CP

Inicial	Final		Total	p
	Não	Sim		
Adesão HPLC n (%)				0,118
Não	24 (48,0)	11 (22,0)	35 (70,0)	
Sim	4 (8,0)	11 (22,0)	15 (30,0)	
Total	28 (56,0)	22 (44,0)	50 (100)	
Adesão CTG CP n (%)				>0,999
Não	11 (22,0)	7 (14,0)	18 (36,0)	
Sim	6 (12,0)	26 (52,0)	32 (64,0)	
Total	17 (34,0)	33 (66,0)	50 (100)	

5. DISCUSSÃO

Até onde temos conhecimento, por meio de pesquisa no banco de dados PUBMED de artigos originais publicados na íntegra, a comparação de diferentes métodos de avaliação da adesão em população de hipertensos resistentes por meio de um método direto (HPLC utilizando amostras de urina) e cinco indiretos é inédita.

Os principais resultados do trabalho mostram objetivamente duas impressões clínicas da prática diária no atendimento de pacientes com HR: a adesão ao tratamento prescrito é baixa (apenas 34% dos pacientes foram classificados como aderentes pelo método direto), e os instrumentos utilizados para avaliar a adesão não são confiáveis, em particular quando se pergunta ao paciente se ele está tomando os medicamentos de forma correta (impressão do paciente), apresentando CCK com o método direto de -0,13, ou seja, ausência de concordância.

Dentro do universo dos pacientes classificados como “HR aparente”, que nada mais são do que os 50 pacientes incluídos inicialmente na nossa amostra de estudo, outros resultados chamam a atenção quando se associam aos dados advindos da MAPA e da avaliação de adesão pelo método direto:

- Apenas 18% dos pacientes (n=9) podem ser classificados como HR verdadeira, ou seja, não estão com a PA controlada pela MAPA e são aderentes ao tratamento;
- Um total de 42% dos pacientes (n=21) são pseudo refratários por má adesão, ou seja, não estão com a PA controlada pela MAPA, provavelmente devido ao fato de não serem aderentes ao tratamento;
- Surpreendentemente, 24% dos pacientes (n=12) podem estar classificados de forma equivocada como hipertensos resistentes, uma vez que se apresentam

com a PA controlada pela MAPA apesar da não aderência ao tratamento medicamentoso prescrito.

Quanto ao perfil clínico-demográfico dos pacientes incluídos no estudo, a nossa amostra é comparável a outras séries da literatura: idade avançada, cor da pele parda / preta; alta frequência de obesidade; alta prevalência de comorbidades como diabetes e doença cardiovascular estabelecida; pouca prática de exercício físico; baixa escolaridade e HA de longa duração ^{21,23,25,27,28,113,114}.

Por outro lado, a característica de gênero divergiu de dados publicados, uma vez que homens^{25,27,28} estão mais associados à HR, mas a maior prevalência do gênero feminino em consultórios médicos é muito comum em território nacional (IBGE - Pesquisa Nacional de Saúde de 2013)¹¹⁵. Essa constatação é observada em todos os ambulatorios médicos do Hospital das Clínicas, o que também refletiu no dado encontrado em nosso trabalho.

A frequência de distribuição dos anti-hipertensivos nas prescrições médicas reflete o perfil do grupo de hipertensos resistentes, já que todas as classes tiveram alta frequência de prescrição. Chama atenção o elevado uso de antagonista de aldosterona (espironolactona) em 60% da amostra. Esta classe de anti-hipertensivo tende a ser uma opção de associação mais efetiva em reduzir a pressão arterial em casos resistentes quando comparada a outras classes¹¹⁶.

O presente trabalho também fortalece a importância da aplicação da MAPA de 24h em todos os pacientes com HR, a fim de identificar o efeito do avental branco e de HA mascarada, estratégia de confirmação diagnóstica preconizada na literatura¹¹⁷.

Em relação ao efeito do avental-branco, a prevalência de 26% concorda com os dados observados em algumas séries de casos na literatura que apontam uma prevalência alta em pacientes com HR, de cerca de 30%²⁷.

O percentual de hipertensos resistentes mascarados (24%) também é relevante, uma vez que estes pacientes se apresentam “falsamente controlados” quando medida a PA em consultório. Este dado é um pouco mais elevado que a prevalência encontrada na literatura (13% com intervalo e variação de 10 a 17%).¹

Quanto à adesão ao tratamento medicamentoso prescrito, analisando-se os resultados obtidos, fica evidente a diferença nos valores de prevalência de não adesão encontrados, conforme os diferentes métodos indiretos utilizados. O questionário de adesão MMAS-8 apresentou alta prevalência de não adesão (74%), seguido por impressão médica (56%), farmacêutica (44%), contagem de comprimidos (38%) e impressão do próprio paciente (24%).

O método impressão do paciente é subjetivo e tem grande possibilidade de manipulação¹¹⁸, o que talvez justifique a mais baixa taxa de não adesão observada neste trabalho (24%), sendo este resultado semelhante ao descrito em literatura nacional¹¹⁹.

Surpreende a alta taxa de não adesão de 74% encontrada pelo questionário de adesão MMAS-8, que também é classificado como um auto relato do paciente. Isso talvez possa ser explicado pela estrutura mais complexa do questionário, composto de oito perguntas, que investigam informações sobre as barreiras à adesão medicamentosa, como esquecimento das tomadas, não tomada devido efeito adverso e/ou dificuldades em aderir ao tratamento farmacológico. Este resultado se aproxima com o encontrado na literatura no que se refere a trabalhos utilizando este mesmo questionário de adesão, sendo que dois estudos que avaliaram hipertensos no geral e hipertensos resistentes encontraram taxas de não adesão (englobando baixa e moderada adesão) semelhantes, 64% e 60%, respectivamente^{67,120}.

Por outro lado, trabalhos que utilizaram o questionário de adesão Morisky-Green composto por 4 itens mostraram taxas de adesão bem distintas^{98,117}, o que talvez possa ser explicado devido a sua estrutura mais simples em quatro itens, com importante sensibilidade conforme categorização estabelecida e possibilidade de manipulação pelo paciente.

O método contagem de comprimido, também passível de manipulação pelo paciente^{45,99}, apesar de ser amplamente utilizado em pesquisa clínica como forma de avaliação de adesão ao tratamento medicamentoso prescrito, apresentou relativa baixa prevalência de não adesão (38%), o que pode ser explicado pela possibilidade de o paciente manipular a tomada dos seus medicamentos, retirando-

os da embalagem original sem tomá-los, compartilhando-os com outro hipertenso, ou até mesmo descartando-os. Esse resultado é compatível com outros dois estudos, que encontraram em torno de 37% e 32% de não adesão em pacientes hipertensos resistentes e hipertensos negros com insuficiência renal, respectivamente^{121,122}. Todavia, outro trabalho que comparou vários métodos de avaliação da adesão mostrou taxa de não adesão pela contagem de comprimidos em torno de 68% dos hipertensos de atenção primária acompanhados⁹⁸.

Quanto aos demais métodos, as impressões médica e farmacêutica são conhecidamente subjetivas e insuficientes ao estimar a não adesão do paciente^{123,124}. A impressão médica neste estudo apresentou 56% de não adesão entre os pacientes, resultado semelhante à literatura¹¹⁹. Este método exibiu uma correlação um pouco melhor com o método direto (CCK 0,13) do que a impressão farmacêutica (CCK 0,04), talvez por estar mais associado ao julgamento da resposta clínica apresentada pelo paciente¹²⁵.

A taxa de 66% de não adesão ao tratamento farmacológico medido pelo método direto é alarmante, ainda mais considerando o cenário de acesso integral aos medicamentos fornecidos pela rede pública, além da garantia de abastecimento assegurada neste estudo.

Os estudos disponíveis na literatura, que utilizaram a análise biológica como medida de adesão em população hipertensa resistente, apontam falta de adesão ao esquema anti-hipertensivo prescrito em torno de 23% a 86%^{13,34,81,120,126,127,128,129,130,131,132}.

Os trabalhos que investigaram a adesão em hipertensos resistentes a partir de amostras de sangue encontraram taxas de não adesão de 47% a 86%^{126,120,127,128,132}. Já os trabalhos que partiram apenas de amostras de urina apontam taxas de 23% a 53%^{130,34,81,129,13}. Um único estudo que analisou ambos os tipos de amostras biológicas encontrou taxa de não adesão de 48%¹³¹.

A figura 9, adaptada de Berra E, et al⁸⁹, sumariza estes resultados:

Figura 9. Taxas de não adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com HR pelo método direto HPLC

A heterogeneidade nas taxas de não adesão encontradas pode estar relacionada aos diferentes desenhos, tamanho de amostras e métodos adotados pelos estudos. A maioria destes trabalhos avaliou as amostras em apenas um momento isolado e pontual de coleta, e não em quatro momentos distintos, como realizado em nosso estudo, o que muito dificilmente reproduziu a rotina usual de ingestão dos medicamentos pelos pacientes.

Outro ponto de relevância para reflexão é o dilema ético enfrentado, particularmente nos testes utilizando métodos diretos de avaliação da adesão, sobre informar ou não o paciente a respeito do teste em andamento. Uma vez que o comportamento do paciente pode mudar e sua adesão aumentar, caracterizando o fenômeno já mencionado da adesão do avental branco. Isso pode também justificar a heterogeneidade nos resultados encontrados nos diferentes estudos avaliados.

A alta taxa de não adesão encontrada em nossa amostra (66%) pode ser ainda maior, se refletirmos que aqueles 4% a 5% de pacientes que nunca iniciaram

tratamento ou abandonaram as unidades de saúde não estão contemplados na maioria dos estudos clínicos. Esta forma mais grave de não adesão merece maior investigação em estudos futuros.

Como já destacado anteriormente, de forma inesperada, dos 20 pacientes controlados pela MAPA (40% da amostra total), 12 (60%) não são aderentes ao tratamento, o que nos leva à reflexão sobre a necessidade de reconsiderar o tratamento farmacológico pleno prescrito e a classificação destes pacientes como hipertensos resistentes, sendo estes pacientes melhor classificados como “diagnóstico duvidoso de HR”. Resultado análogo também foi encontrado em estudo com hipertensos em monoterapia com hidroclorotiazida: cerca de 60% dos pacientes não aderentes pela identificação do medicamento na urina apresentavam valores normais de PAD¹³³.

De maneira mais previsível, dos 30 pacientes (60% da amostra total) não controlados no estudo, 21 (70%) igualmente não aderem corretamente ao tratamento e correspondem a 42% da amostra total, sendo considerados pseudo HR por má adesão. Nestes casos, além da necessidade de avaliação do tratamento farmacológico proposto, a elaboração de um plano de intervenção para sensibilização do paciente e alcance da adesão adequada se torna uma conduta imprescindível. Este dado é consistente com a literatura disponível, sendo que por volta de um terço dos pacientes não controlados (intervalo de 28% a 48%) e encaminhados para denervação renal na verdade não tomam os seus anti-hipertensivos de forma adequada^{81,82,131}.

Quanto aos pacientes com HR controlada e aderentes (16%, n=8), nenhuma intervenção se torna necessária, a não ser manter o esquema terapêutico empregado a longo prazo.

Por outro lado, para a minoria dos pacientes incluídos no estudo, com PA média de 24 horas não controlada e aderente (18%, n=9), constituindo hipertensos resistentes verdadeiramente refratários ao tratamento, seria interessante avaliar a possibilidade do emprego de novas abordagens terapêuticas disponíveis para a HR, como denervação renal e estimulação de barorreceptor.

Este dado é um pouco mais elevado que o apresentado por dois trabalhos recentes, um nacional e outro internacional, sendo que cerca de 3% e 10%, respectivamente, dos pacientes com HR verdadeira não estavam controlados, mesmo com o tratamento anti-hipertensivo pleno^{33,19}.

Uma limitação importante constatada ao se analisar estudos de validação de métodos de avaliação de adesão, além das diferentes categorizações utilizadas, é o padrão ouro adotado pelo estudo.

A contagem de comprimidos, por exemplo, apesar de ser muito empregada como padrão ouro, não mostra ter um nível de precisão maior que outros métodos, além de superestimar a adesão, como já foi mencionado^{96,45,134}. Em contraste, um trabalho com objetivo semelhante ao nosso, porém abordando uma população em tratamento de dependência química, encontrou concordância moderada entre o método direto de análise de urina e a contagem de comprimidos¹³⁵.

Estudos mais recentes têm utilizado dispositivos de monitoramento eletrônico como padrão-ouro, principalmente considerando a possibilidade do fornecimento de relatórios com histórico das ingestões de medicamentos. Entretanto, uma questão importante a ser ponderada é o seu potencial como ferramenta de melhora da adesão, além da possibilidade da abertura dos frascos não corresponderem à real ingestão do medicamento e de possíveis falhas no funcionamento do dispositivo^{136,137,138,139}.

Em nosso trabalho encontramos que os métodos impressão médica e questionário de adesão MMAS-8 apresentaram concordância mais satisfatória que os demais, apesar de ainda serem classificados com “concordância mínima”, ou seja, sem qualquer aplicabilidade clínica.

Este resultado vai ao encontro da literatura, sendo que um recente trabalho envolvendo população hipertensa resistente não encontrou concordância entre o método direto HPLC e questionário de adesão MMAS-8¹²⁰. Outro estudo comparativo igualmente não encontrou concordância do método direto com o método de avaliação médica sobre a adesão¹³⁶.

Apesar de não encontrarmos qualquer concordância entre o método direto e impressão de adesão relatada pelo paciente, alguns autores que utilizaram a

identificação da hidroclorotiazida em amostra de urina como padrão ouro acreditam que a abordagem por meio de entrevistas possa ser um método mais sensível e preciso na identificação da adesão, quando comparado à contagem de comprimidos¹³³.

Por outro lado, dados de uma revisão sobre a concordância entre os métodos de auto relato do paciente (questionário, entrevistas ou diários) e outros métodos (contagem de comprimidos, análise biológica do plasma, dispositivos eletrônicos e julgamento médico) encontrou grande variabilidade nos graus de concordância¹⁴⁰.

Inúmeros trabalhos sugerem que a combinação de mais de um método de adesão é recomendada^{44,78,96,137,141}, sendo este talvez o caminho para alcance de uma análise mais fidedigna e precisa de adesão.

Nenhuma das características clínico-demográficas analisadas mostrou qualquer associação com a adesão ao tratamento, em contraste com alguns estudos que concluíram que o gênero masculino, idade, renda familiar, tempo de diagnóstico, número de comorbidades e de anti-hipertensivos ingeridos diariamente, classe e custo medicamentoso podem estar mais relacionados à baixa adesão ao tratamento^{54,58,142,143}. Estes trabalhos, entretanto, contaram em sua maioria com amostras populacionais mais robustas e população de hipertensos no geral (não especificamente HR), além do emprego majoritário de métodos indiretos para determinação da adesão. Estes fatores podem ter colaborado para alcance de resultados discrepantes do nosso trabalho. Entretanto, no que diz respeito ao status socioeconômico, uma revisão sistemática recente¹⁴⁴ constatou fraca influência sobre a adesão à terapia anti-hipertensiva, o que se aproximou de nosso resultado.

Não encontramos também qualquer evidência de modificação da adesão dos pacientes ao longo do estudo, de acordo com o método direto e a contagem de comprimidos, o que contrasta com o resultado do estudo já mencionado abordando dependência química¹³⁵, onde a adesão segundo o método direto diminuiu e na contagem de comprimidos aumentou ao longo do estudo.

Este estudo possui algumas limitações, sendo a principal dela relacionada ao método direto de pesquisa de anti-hipertensivos em amostra de urina por meio

da técnica HPLC. Os resultados dos métodos diretos podem ser influenciados pela adesão do avental branco, ao supor que a boa adesão medida se mantém por um longo período de tempo. Informar ou não explicitamente o paciente sobre o real objetivo da coleta de sua urina foi um dilema ético enfrentado neste trabalho. Considerando que seu comportamento poderia mudar e sua adesão aumentar, optou-se por esclarecer que o escopo principal do trabalho era buscar e compreender as causas e fatores relacionados à sua resistência ao tratamento, que requisitavam o emprego de muitos anti-hipertensivos para alcançar o controle da PA.

Outro limitante no emprego deste método é sua alta sensibilidade na identificação de alguns medicamentos em fluidos biológicos. Ou seja, é possível que uma adesão positiva encontrada reflita uma ingestão antiga do medicamento analisado. Os fatores biológicos próprios do paciente, como polimorfismos genéticos, absorção, distribuição, metabolismo, excreção, entre outros, também podem interferir na detecção pelo método, o que poderia levar a um falso resultado.

No que diz respeito à capacidade de detecção dos princípios ativos pelo método adotado, a qualidade dos medicamentos analisados também é outro fator relevante, não sendo raros os casos divulgados pela mídia sobre interdição de lotes de medicamentos pela Vigilância Sanitária, devido a desvios de qualidade.

Outra limitação encontrada no estudo foi a impossibilidade de padronização do método de detecção para os medicamentos hidralazina e clonidina pelo laboratório contratado, o que foi contornado realizando-se substituições pelos equivalentes terapêuticos disponíveis na instituição.

O perfil da população selecionada neste trabalho, em acompanhamento em um hospital-escola de alta complexidade, talvez não reflita a população hipertensa resistente predominante ao redor do mundo. Mais estudos devem ser realizados a fim de elucidar melhor o processo de adesão farmacológica em pacientes com hipertensão resistente.

6. CONCLUSÕES

- A concordância entre os métodos direto e indiretos de avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com hipertensão resistente é baixa, variando de não existente (métodos contagem de comprimidos, impressão farmacêutica e do paciente) a mínima (questionário MMAS-8, impressão médica), devendo assim, ser questionável sua utilização como ferramenta de medida de adesão na prática clínica.

- A adesão ao tratamento anti-hipertensivo prescrito em pacientes com HR avaliada pelo método direto é baixa (34%).

- Do total de 50 pacientes com HR incluídos no estudo, após a realização da MAPA e avaliação da adesão pelo método direto, apenas 18% foram classificados como hipertensos resistentes verdadeiros. Para este grupo de pacientes, seria interessante avaliar a possibilidade do emprego de novas abordagens terapêuticas disponíveis para HR, como denervação renal e estimulação de barorreceptor.

- Nenhuma das características clínico-demográficas analisadas mostrou qualquer associação com a adesão ao tratamento anti-hipertensivo prescrito, avaliada pelo método direto, nos pacientes com hipertensão resistente deste estudo.

7. ANEXOS

7.1. Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div> HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP </div> <div> </div> </div>																
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP																
<p>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</p> <p>Título da Pesquisa: Avaliação da adesão à terapia anti-hipertensiva na hipertensão resistente pelos métodos diretos e indiretos</p> <p>Pesquisador: Giovania Vieira da Silva</p> <p>Área Temática:</p> <p>Versão: 1</p> <p>CAAE: 22394913.3.0000.0068</p> <p>Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P</p> <p>Patrocinador Principal: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P</p> <p>DADOS DO PARECER</p> <p>Número do Parecer: 448.617</p> <p>Data da Relatoria: 06/11/2013</p> <p>Apresentação do Projeto:</p> <p>Embasado quanto às diretrizes que evidenciam o tratamento anti-hipertensivo, sustentando o estudo proposto.</p> <p>Objetivo da Pesquisa:</p> <p>Comparar os métodos diretos e indiretos de avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso prescrito em pacientes com hipertensão resistente, Estimar a prevalência de hipertensão resistente verdadeira, versus pseudo-resistência, por não adesão; comparar a adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com hipertensão resistente controlada, versus hipertensão resistente não controlada.</p> <p>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</p> <p>Risco mínimo.</p> <p>Auxiliar na busca de alternativas de melhor controle dos pacientes quanto a adesão de medicamentos antihipertensivo</p> <p>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</p> <p>O estudo visa a importância de garantir a ideal adesão ao tratamento anti-hipertensivo e</p>																
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="4">Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Cerqueira Cesar</td> <td colspan="3">CEP: 05.403-010</td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: SAO PAULO</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)2661-7585</td> <td>Fax: (11)2661-7585</td> <td colspan="2">E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br</td> </tr> </table>	Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar				Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-010			UF: SP	Município: SAO PAULO			Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br	
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar																
Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-010															
UF: SP	Município: SAO PAULO															
Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br														

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 448.617

consequentemente melhor controle da PA, avaliando a precisão dos diferentes métodos de avaliação da adesão com foco na assistência médica e farmacêutica prestada ao paciente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE esclarece a participação dos pacientes

Recomendações:

nada a declarar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12, cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 448.617

SAO PAULO, 06 de Novembro de 2013

Assinador por:
Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

7.2. Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL NATUREZA
 (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

“Avaliação da adesão à terapia anti-hipertensiva na hipertensão resistente pelos métodos direto e indiretos”.

2. PESQUISADOR PRINCIPAL: Giovanio Vieira da Silva

CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL CRM Nº 95417

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Nefrologia

PESQUISADOR EXECUTANTE: Patricia Cardoso Alarcon Hori

CARGO/FUNÇÃO: Farmacêutica

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL CRF Nº 48200

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Nefrologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 18 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1. Desenho do estudo e objetivo(s)

O (a) Sr.(a) está sendo convidado para participar de uma pesquisa que deseja comparar diferentes métodos de avaliação da adesão medicamentosa, ou seja, verificar se a pessoa toma corretamente os medicamentos prescritos pelo médico.

2. Procedimentos que serão realizados e propósitos

O (a) senhor (a) participará de uma consulta médica e de quatro entrevistas com o farmacêutico. Algumas perguntas serão feitas nestes encontros com o objetivo de conhecer melhor seu estado de saúde e avaliar o uso de seus medicamentos. Em cada entrevista farmacêutica será solicitada uma coleta de amostra de 20 ml (1 e meia colher de sopa) de sua urina, totalizando quatro amostras ao final do estudo.

Com os resultados deste estudo, será possível sabermos se o paciente está tomando corretamente seus medicamentos.

3. Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

Também serão solicitados outros exames de rotina, como Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). O (a) senhor (a) utilizará um aparelho automático e portátil para medir sua pressão arterial durante 24 horas. Com isso será possível avaliar sua pressão arterial durante o dia, enquanto realiza suas atividades diárias, e durante a noite, enquanto dorme.

4. Desconfortos e riscos esperados

Os exames desta pesquisa são seguros e não apresentam desconforto ou risco ao paciente.

5. Benefícios para o participante

Não há benefício direto para o participante, trata-se de um estudo observacional que visa comparar a adesão medicamentosa obtida com a aplicação de diferentes métodos disponíveis de medição. A rotina de assistência farmacêutica prestada pela Central de Distribuição de Medicamentos (CDM) será mantida normalmente, com exceção de que o próprio pesquisador será o responsável pela distribuição dos medicamentos durante o estudo.

6. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar.

Não há.

7. Garantia de acesso

Essa pesquisa será supervisionada pela equipe de Hipertensão do Serviço de Nefrologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Em qualquer etapa do estudo, você poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador principal que conduz a pesquisa se chama Giovanio Vieira da Silva e a pesquisadora executante é Patricia Cardoso Alarcon Hori, que podem ser encontrados no endereço: Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 7º andar, sala 7114 – Instituto Central e nos telefones: (11) 98911-8558 e (11) 2661-7686. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8. Liberdade da retirada de consentimento

A qualquer momento, independentemente do motivo e sem a necessidade de fornecer maiores explicações a estes pesquisadores, o (a) senhor (a) poderá recusar-se a continuar participando do estudo, sem que isto altere a continuidade de seu tratamento na instituição.

9. Direito de confidencialidade

Apenas o (a) senhor (a), os médicos e os membros do Comitê de Ética e autoridades regulatórias terão acesso às informações deste estudo. Os resultados dos seus exames serão analisados em conjunto com os exames de outros pacientes, não sendo divulgado seu nome ou seus dados pessoais durante todo o estudo e também na publicação dos resultados.

10. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas

O (a) senhor (a) terá acesso a todos os resultados dos exames realizados e, caso haja qualquer alteração, será encaminhado para o serviço responsável.

11. Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa

Os pesquisadores comprometem-se em utilizar os dados coletados durante este estudo (dados eletrônicos impressos, sua identificação, sua ficha clínica ou prontuário, os resultados de exames etc.) somente para fins da pesquisa aqui proposta.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação da adesão à terapia anti-hipertensiva na hipertensão resistente pelos métodos diretos e indiretos”.

Discuti com o Dr. Giovanio Vieira da Silva (Pesquisador Responsável) e/ou com Patricia Cardoso Alarcon Hori (Pesquisadora Executante) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de

confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido durante meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

_____ Data ____/____/____

Assinatura da testemunha*

_____ Data ____/____/____

*Para casos de pacientes analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

_____ Data ____/____/____

7.3. Anexo C - Formulário Clínico Demográfico

1. Nome: _____ RGHC: _____

Endereço _____ TEL _____

Idade (anos) ____ Data de nascimento ____/____/____ Gênero F ☐ M ☐

Atividade profissional _____ Naturalidade _____

2. Estado civil

- ☐ Solteiro
- ☐ União Estável
- ☐ União Não Estável (< 5 anos)
- ☐ Separado/Divorciado
- ☐ Viúvo

3. Cor da pele

- ☐ Branca
- ☐ Parda
- ☐ Preta
- ☐ Amarela
- ☐ Indígena

4. Índice de massa corpórea (IMC) _____

Peso (Kg) _____ Altura (m) _____

5. Comorbidades

- ☐ Diabetes mellitus (DM)
- Usa Insulina ☐ Sim/☐ Não
- ☐ Acidente vascular cerebral (AVC)
- ☐ Dislipidemia
- ☐ Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
- ☐ Doença Coronariana (Angina/IAM/RM)

Outras Doenças Crônicas:

- ☐ Doença Tireoidiana
- ☐ Asma / DPOC
- ☐ Hepatopatia Crônica
- ☐ Doenças Reumatológicas

6. Hábitos de vida

Tabagismo

- ☐ Não
- ☐ Sim ____ cigarros/dia há ____ anos
- ☐ Ex ____ cig/dia por ____ , parou há ____ anos

Prática de exercícios físicos

- ☐ Sim (pelo menos por 30 minutos 3 vezes por semana)
- ☐ Não

Álcool (Audit C):

1. Com qual frequência você consome bebidas alcoólicas?

- ☐ Nunca
- ☐ Mensalmente ou menos
- ☐ 2 a 4 vezes ao mês

- ☐ 2 a 3 vezes por semana
- ☐ 4 ou mais vezes por semana

2.Quantas doses que contenham álcool você bebe em um dia típico?

(1 dose= 120ml vinho, 350ml de cerveja ou 36ml de destilado)

- ☐ 1 ou 2
- ☐ 3 ou 4
- ☐ 5 ou 6
- ☐ 7 a 9
- ☐ 10 ou mais

3.Com qual frequência você bebe 6 ou mais doses em uma ocasião?

- ☐ Nunca
- ☐ Menos que mensalmente
- ☐ Mensalmente
- ☐ Semanalmente
- ☐ Diariamente ou quase diariamente

7. Tempo de diagnóstico de HA (anos) _____

8. Tratamento anti-hipertensivo em uso

Medicamento e dose	Posologia	Total

Outros Medicamentos:

Medicamento e dose	Posologia	Total

9. Grau de escolaridade

- ☐ Não alfabetizado
- ☐ Ensino Fundamental Completo /☐ Incompleto
- ☐ Ensino Médio Completo /☐ Incompleto
- ☐ Ensino Superior Completo /☐ Incompleto Anos de estudo: _____

10. Renda per capita

Renda Familiar Total (Reais) _____ Número de pessoas na casa _____

11. Classe social (classificação ABEP)

Possui automóvel: ☐ Sim/☐ Não Quantos _____

Possui aparelho de TV em cores: ☐ Sim/☐ Não Quantos _____

Possui rádio: ☐ Sim/☐ Não Quantos _____

Possui banheiro: ☐ Sim/☐ Não Quantos _____

Possui empregada doméstica: ☐ Sim/☐ Não Quantos _____

Possui máquina de lavar roupa: ☐ Sim/☐ Não Quantos _____

Possui geladeira: ☐ Sim/☐ Não Quantos _____

Possui freezer: ☐ Sim/☐ Não Quantos _____

Possui vídeo cassete/DVD/blu-ray: ☐ Sim/☐ Não Quantos _____

Nível de instrução do chefe da família (anos) _____

☐ Não alfabetizado

☐ Ensino Fundamental Completo/☐ Incompleto

☐ Ensino Médio Completo/☐ Incompleto

☐ Ensino Superior Completo/☐ Incompleto

7.4. Anexo D - Escala de adesão– Questionário MMAS-8

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

Questões 1 a 4, 6 e 7: para resposta Não, 01 ponto cada

Questão 5: para resposta Sim, 01 ponto

Questão 8: para resposta Nunca, 01 ponto

8. REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107 (3Supl.3):1-83.
2. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(10):e48255.
3. Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sá Carvalho M, Duncan BB, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127382.
4. World Health Organization. World health statistics 2012. Geneva: World Health Organization; 2012.
5. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment and control rates in the USA adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension.* 2008;52:818-27.
6. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a crosssectional study. *BMJ Open.* 2013;3:e003423.
7. World Health Organization. A global brief on Hypertension: silent killer, global health crisis. World Health Day 2013. Disponível em: http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf Acesso em Set 2017.

8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
9. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, Dagostinho RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle aged women and men the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003-1010.
10. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009;27:963–975.
11. Lessa I. Impacto social da não adesão ao tratamento da hipertensão arterial. *Rev Bras hipertens*. 2006;13(1):39-46.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
13. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertension*. 2013;31:000–000.
14. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51:1403-19.
15. Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):576-85.

16. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, Cofield SS, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(1):7-12.
17. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451-8
18. European Society of Hypertension Guidelines. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;31:1281–1357.
19. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(8):463-8.
20. Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: why not the same? *J Am Soc Hypertens*. 2013 Nov-Dec;7(6):509-11.
21. Persell SD. Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57:1076-80.
22. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA*. 2010;303:2043–2050.
23. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and Apparent Treatment Resistant Hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124:1046-58.
24. Smith SM, Gong Y, Handberg E, Messerli FH, Bakris GL, Ahmed A, Bavry AA, Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):635-43.
25. Roberie DR, Elliott WJ. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? *Curr Opin Cardiol*. 2012;27(4):386-91.

26. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DM, Krieger JE, Pereira AC, Barreto-Filho JA, da Rocha Nogueira A, Mill JG. Resistant hypertension optimal treatment trial: a randomized controlled trial. *Clin Cardiol.* 2014 Jan;37(1):1-6. Erratum in: *Clin Cardiol.* 2014 Jun;37(6):388.
27. de la Sierra, A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, et al. Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension.* 2011;57:898-902.
28. Irvin MR, Shimbo D, Mann DM, Reynolds K, Krousel-Wood M, Limdi NA, Lackland DT, Calhoun DA, Oparil S, Muntner P. Prevalence and Correlates of Low Medication Adherence in Apparent Treatment-Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14:694-700.
29. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J of Hypertension.* 2015 Mar;28(3):355-61.
30. Bunker J, Callister W, Chang CL, Sever PS. How common is the true resistant hypertension? *J Hum Hypertens.* 2011;25:137–140.
31. Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007 Jan;9(1 Suppl 1):7-12
32. Grigoryan L, Pavlik VN, Hyman DJ. Characteristics, drug combinations and dosages of primary care patients with uncontrolled ambulatory blood pressure and high medication adherence. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7:471–6.
33. Massierer D, et al. Prevalência de hipertensão Resistente em Adultos não Idosos: Estudo Prospectivo em Contexto Ambulatorial. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):630-5.

34. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to Antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014;0:1–7.
35. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95 (1):30-1.
36. Sabate E. WHO Adherence Meeting Report. Geneva: World Health Organization; 2001.
37. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
38. Gusmão JL, Mion Júnior D. Adesão ao tratamento – conceitos. *Rev Bras Hipert*. 2006;13(1): 23-5.
39. Vrijens B, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705.
40. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008 May 7;336(7653):1114-7.
41. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:275–301.
42. Urquhart J. The electronic medication event monitor: lessons for pharmacotherapy. *Clin Pharmacokinet* .1997;32:345-56.
43. Urquhart J. The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't working: non-compliance, non-absorption, non-response. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54: 212-20.

44. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-497.
45. Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting the tablets? *Clin Pharmacol Ther*. 1989 Aug;46(2):163-8.
46. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RS, Johnson AL. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet*. 1975 May 31;1(7918):1205-7.
47. Burnier M, Schneider MP, Chioléro A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens*. 2001;19:335-341.
48. Beaussier H, Boutouyrie P, Bobrie G, Frank M, Laurent S, Coudoré F, Azizi M. True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence. *J Hypertens*. 2015 Dec;33(12):2526-33.
49. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, Weissman JS. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med*. 2010 Apr;25(4):284-90.
50. Benseñor IM, Lotufo PA. A hipertensão arterial no contexto nacional e internacional. In: Pierin AMG, et al. Hipertensão arterial: uma proposta para o cuidar. São Paulo: Manole; 2004. p. 22.
51. Campos K, Sheth S, Coulter SA. Hypertension Treatment ACCORDing to SPRINT. *Tex Heart Inst J*. 2016 Aug 1;43(4):324-7.
52. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to Drugs That Prevent Cardiovascular Disease: Meta-analysis on 376,162 Patients. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(9):882-7.

53. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, Issue 1.
54. Karakaya G, Van Tienen R, Umbach I. Risk factors associated with medication non-compliance in arterial hypertension. *J Hypertens*. 2016 Sep;34 Suppl 2:e72.
55. Bovet P, Burnier M, Medeleine G, Waeber B, Paccaud F. Monitoring one-year compliance to antihypertension medication in the Seychelles. *Bulletin of the World Health Organization*. 2002;80(1):33-9.
56. Addo J, Smeeth L, Leon DA. Hypertension In Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *Hypertension*. 2007;50:1012-18.
57. Bae SG, Kam S, Park KS, Kim KY, Hong NS, Kim KS, Lee YM, Lee WK, Choe MS. Factors related to intentional and unintentional medication nonadherence in elderly patients with hypertension in rural community. *Patient Preference and Adherence*. 2016. Sep 29;10:1979-1989.
58. Ma C. A cross-sectional survey of medication adherence and associated factors for rural patients with hypertension. *Applied Nursing Research*. 2016 Aug;31:94-99.
59. Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res*. 2012 Jun 14;12:98.
60. Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health*. 2003;6:566-73.
61. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med*. 1990;150:1509-1510.

62. Jesus ES, Augusto MAO, Gusmão J, Mion Júnior D, Ortega K, Pierin AMG. Perfil de um grupo de hipertensos: aspectos biossociais, conhecimentos e adesão ao tratamento. *Acta Paul Enferm.* 2008;21(1):59-65.
63. Maldaner CR, Beuter M, Brondani CM, Budó MLD, Pauletto MR. Fatores que influenciam a adesão ao tratamento na doença crônica. *Rev Gaucha Enferm.* 2008;29(4):647-53.
64. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23:1296-310.
65. Winkler A, Teuscher AU, Mueller B, Diem P. Monitoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Swiss Med Wkly.* 2002 Jul 13;132(27-28):379-85.
66. Khouri DG, Santos CB, Tunala RG, et al. Aconselhamento em promoção de saúde. In: Nunes MPT, Lin CA, Bricola SAPC, et al. *Clínica Médica: Grandes Temas na Prática.* São Paulo: Atheneu; 2010. p. 44-6.
67. Hyre AD, Krousel-Wood MA, Muntner P, Kawasaki L, DeSalvo KB. Prevalence and predictors of poor antihypertensive medication adherence in an urban health clinic setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007 Mar;9(3):179-86.
68. Simpson SH, urich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006 Jul 1;333(7557):15.
69. Hill MN, Miller NH, DeGeest S. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2011;5(1):56-63.
70. Burnier M. Managing 'resistance': is adherence a target for treatment? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014 Sep;23(5):439-43.

71. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005. Jun;43(6):521-30.
72. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood)*. 2011 Jan;30(1):91-9.
73. Dragomir A, Côté R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Bérard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*. 2010;48:418–425.
74. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, Raybon SJ, Bates DW. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm*. 2001 Jun 15;58(12):1126-32.
75. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*. 2002 Sep;36(9):1331-6.
76. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SSK, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value in Health*. 2009;12(4):489-497.
77. Kymes SM, Pierce RL, Girdish C, Matlin OS, Brennan T, Shrank WH. Association among change in medical costs, level of comorbidity, and change in adherence behavior. *Am J Manag Care*. 2016 Aug 1;22(8):e295-301.
78. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;62:00-00.

79. Krum H, Schlaich M, Sobotka P, Scheffers I, Kroon AA, Leeuw PW. Novel procedure- and device-based strategies in the management of systemic hypertension. *European Heart Journal*. 2011;32:537–544.
80. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment resistant hypertension. *Hypertension*. 2014; 63:991–999.
81. Patel P, Gupta PK, White CM, Stanley AG, Williams B, Tomaszewski M. Screening for non-adherence to antihypertensive treatment as a part of the diagnostic pathway to renal denervation. *J Hum Hypertens*. 2016;30:368–73.
82. Elmula FEMF, et al. Renal Sympathetic Denervation in Patients With Treatment-Resistant Hypertension After Witnessed Intake of Medication Before Qualifying Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension*. 2013;62:526-32.
83. Marcum ZA, Sevik MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA*. 2013;309(20):2105-6.
84. Sackett DL, Haynes RB, Taylor DW. The Problem of Compliance with Antihypertensive Regimens. *Drugs*. 1983;25:12.
85. Santschi V, Chiolerio A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2011 Sep 12;171(16):1441-53.
86. Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health*. 2010;13(6):685-94.

87. Morrissey EC, Durand H, Nieuwlaat R, Navarro T, Haynes RB, Walsh JC, et al. Effectiveness and content analysis of interventions to enhance medication adherence in hypertension: a systematic review and meta-analysis protocol. *Systematic Reviews*. 2016 Jun 7;5:96.
88. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Nov 20;(11): CD000011.
89. Berra E, Azizi M, Capron A, Hoieggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2016;68(2):297-306.
90. Oigman W. Método de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1):30-4.
91. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(1):105–116.
92. Christensen A, Osterberg LG, Hansen EH. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. *J Hypertens*. 2009 Aug;27(8):1540-51.
93. Nuesch R, Schroeder K, Dieterle T, Martina B, Battegay E. Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. *BMJ*. 2001;323:142–146.
94. Vrijens B, Tousset E, Rode R, Bertz R, Mayer S, Urquhart J. Successful projection of the time course of drug concentration in plasma during a 1-year period from electronically compiled dosing-time data used as input to individually parameterized pharmacokinetic models. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:461–467.

95. Belknap R, Weis S, Brookens A, Au-Yeung KY, Moon G, DiCarlo L,Reves R. Feasibility of an ingestible sensor-based system for monitoring adherence to tuberculosis therapy. *PLoS One*. 2013;8:e53373.
96. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Therapeutic*. 1999 Jun;21(6):1074-90.
97. Weinstein S, Obuchowski NA, Lieber ML. Clinical evaluation of diagnostic tests. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Jan;184(1):14-9.
98. Prado Júnior JC, Kupek E, Mion Júnior D. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21:579–84.
99. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Mitchell WD, Titus C, Marshall G. Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. *Am J Hypertens*. 1988 Jul;1(3 Pt 1):309-12.
100. Wetzels GE, Nelemans PJ, Schouten JS, et al. Electronic monitoring of adherence as a tool to improve blood pressure control. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 2007; 20:119–125.
101. Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med*. 1990;150:1377–1378.
102. Jayaraman S, Rieder MJ, Matsui DM. Compliance assessment in drug trials: has there been improvement in two decades? *Can J Clin Pharmacol*. 2005;12(3):251-3.
103. Braam RL, van Uum SHM, Lenders JWM, Thien T. Bromide as a marker for drug adherence in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(5):733–6.
104. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA V) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial

- (MRPA III). Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 97(3 Supl 3):1-24.
105. Fitzgerald RL, Rivera JD, Herold DA. Broad spectrum drug identification directly from urine, using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 1999;45:1224–34.
 106. Lawson AJ, Shipman KE, George S, Dasgupta I. A novel ‘diluteand-shoot’ liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the screening of antihypertensive drugs in urine. *J Anal Toxicol.* 2016;40:17–27.
 107. Chung O, Vongpatanasin W, Bonaventura K, Lotan Y, Sohns C, Haverkamp W, et al. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2014;32:2411–21.
 108. Grebe SK, Singh RJ. LC-MS/MS in the clinical laboratory—where to from here? *Clin Biochem Rev.* 2011;32:5–31.
 109. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74.
 110. Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJF, Lyra Junior DP. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) e o Controle da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):649-658.
 111. Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2006. p.502.
 112. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977 Mar;33(1):159-74.
 113. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, De La Cruz JJ; Armario P, Ruilope LM. Clinical differences between resistant hypertensives and

patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*. 2012;30:1211–16.

114. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, Cifkova R, Laurent S, Narkiewicz K, Grassi G. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertension*. 2013;31(10), 2018-2024.
115. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde (2013): acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. 100 p.
116. Liu G, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Hui RT, Huang XH. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015 Mar;29(3):159-66.
117. Burnier M, Wuerzner G. Ambulatory blood pressure and adherence monitoring: diagnosing pseudoresistant hypertension. *Semin Nephrol*. 2014;34(5):498-505.
118. Park LC, Lipman RS. A comparison of patient dosage deviation reports with pill counts. *Psychopharmacologia*. 1964 Oct 14;6(4):299-302.
119. Bloch KV, Melo AN, Nogueira AR. Prevalência da adesão ao tratamento anti-hipertensivo em hipertensos resistentes e validação de três métodos indiretos de avaliação da adesão. *Cad. Saúde Pública*. 2008;4(12):2979-84.
120. Pandey A, Raza F, Velasco A, Brinker S, Ayers C, Das SR, Morisky DE, Halm EA, Vongpatanasin W. Comparison of Morisky Medication Adherence Scale with therapeutic drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015 Jun;9(6):420-426.e2.

121. de Souza WA, Sabha M, de Faveri Favero F, Bergsten-Mendes G, Yugar-Toledo JC, Moreno H. Intensive monitoring of adherence to treatment helps to identify "true" resistant hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2009;11(4):183-91.
122. Lee JY, Kusek JW, Greene PG, Bernhard S, Norris K, Smith D, Wilkening B, Wright JT Jr. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Am J Hypertens*. 1996 Aug;9(8):719-25.
123. Clyne W, Mshelia C, McLachlan S, Jones P, de Geest S, Ruppar T, Siebens K, Dobbels F, Kardas P. A multinational cross-sectional survey of the management of patient medication adherence by European healthcare professionals. *BMJ Open*. 2016 Feb 1;6(2):e009610.
124. Meddings J, Kerr EA, Heisler M, Hofer TP. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res*. 2012 Aug 21;12:270.
125. Strelec MA, Pierin AM, Mion D Jr. The influence of patient's consciousness regarding high blood pressure and patient's attitude in face of disease controlling medicine intake. *Arq Bras Cardiol*. 2003 Oct;81(4):349-54, 343-8.
126. Strauch B, Petrák O, Zelinka T, Rosa J, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens*. 2013 Dec;31(12):2455-61.
127. Brinker S, Pandey A, Ayers C, Price A, Raheja P, Arbique D, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:834–5.
128. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum

antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*. 2011 Jan;34(1):87-90.

129. Schmieder RE, Ott C, Schmid A, Friedrich S, Kistner I, Ditting T, Veelken R, Uder M, Toennes SW. Adherence to antihypertensive medication in treatment resistant hypertension undergoing renal denervation. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 12;5(2).
130. Hamdidouche I, Jullien V, Billaud EM, Boutouyrie P, Azizi M, Laurent S. 7B.06: Routine urinary detection of antihypertensive drugs for estimation of adherence to treatment: a cross sectional study. *J Hypertens*. 2015 Jun;33 Suppl 1:e93.
131. Ewen S, Meyer MR, Cremers B, et al. Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:1097–1105.
132. Florczak E, Tokarczyk B, et al. Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):65-72.
133. Craig HM. Accuracy of indirect measures of medication compliance in hypertension. *Res Nurs Health*. 1985 Mar;8(1):61-6.
134. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, et al. The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts. *Clin Pharmacol Ther*. 1989; 46: 169-76.
135. McRae-Clark AL, Baker NL, Sonne SC, DeVane CL, Wagner A, Norton J. Concordance of Direct and Indirect Measures of Medication Adherence in A Treatment Trial for Cannabis Dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2015;57:70-4.
136. Hamilton GA. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003 Sep;2(3):219-28.

137. Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *J Clin Pharmacol*. 1994 Sep;34(9):944-9.
138. Brain C, Sameby B, Allerby K, et al. Twelve months of electronic monitoring (MEMS®) in the Swedish COAST-study: a comparison of methods for the measurement of adherence in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Feb;24(2):215-22.
139. El Alili M, Vrijens B, Demonceau J, Evers SM, Hiligsmann M. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;82(1):268-79.
140. Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence JB. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care*. 2004 Jul;42(7):649-52.
141. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047.
142. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(4):e5641.
143. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017 Jun;69(6):1113-1120.
144. Alsabbagh MH, Lemstra M, Eurich D, Lix LM, Wilson TW, Watson E, Blackburn DF. Socioeconomic status and nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):288-96.