

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

Farmacoterapia com Anti-Hipertensivos:

Proposta de Método para Análise da Efetividade

Juliana Ellwanger

Porto Alegre, 2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

Farmacoterapia com Anti-Hipertensivos:

Proposta de Método para Análise da Efetividade

Dissertação apresentada por Juliana  
Ellwanger para obtenção de GRAU DE  
MESTRE em Assistência Farmacêutica

Orientador: Prof. Dr. Mauro Silveira de Castro

Porto Alegre, 2019

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 11/10/2018, aprovada pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dr. Isabela Heineck Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dr. Leila Beltrami Moreira Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Juliane Fernandes Monks da Silva Universidade Federal de Pelotas

#### CIP - Catalogação na Publicação

Ellwanger, Juliana  
Farmacoterapia com Anti-Hipertensivos: Proposta de  
Método para Análise da Efetividade / Juliana  
Ellwanger. -- 2019.  
144 f.  
Orientador: Mauro Silveira de Castro.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de  
Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto  
Alegre, BR-RS, 2019.

1. hipertensão. 2. efetividade. 3. adesão à  
medicação. 4. controle de qualidade. I. Silveira de  
Castro, Mauro, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. O autor recebeu bolsa de estudos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), oriundo de demanda social do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica (PPGASFAR), no período de outubro de 2016 a julho de 2017. O trabalho teve financiamento próprio e do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do HCPA.

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, à Faculdade de Farmácia, ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela ambiência, formação e aprimoramento profissional.

Ao Prof. Dr. Mauro S. de Castro pela oportunidade, confiança, compreensão, orientação e ensinamentos ao longo desta jornada, inspirando a sermos profissionais cada vez melhores, empáticos e disseminadores de conhecimento.

Ao Prof. Dr. Flávio D. Fuchs pela concepção da temática, oportunidade e confiança para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Martin Steppe pelo abertismo em aceitar participar deste estudo e pela sua colaboração e da equipe do Laboratório de Controle de Qualidade nas análises dos medicamentos.

Ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia por ofertar local para realização dos encontros.

Aos sujeitos da pesquisa por se disponibilizarem e aceitarem participar deste trabalho.

À Bruna Coelho e Naiara Jaques que foram minhas parceiras na etapa de coleta de dados. Agradeço por toda dedicação, responsabilidade e comprometimento.

Ao Grupo de Pesquisa e Desenvolvimento em Atenção Farmacêutica (GPDAF) por me acolher tão bem, por poder reconhecer amigos e parcerias. Muito obrigada por todas as trocas de experiências e ensinamentos.

Aos meus amigos e familiares pela convivência e possibilidade de crescimento pessoal. Em especial, aos meus pais Cristina e Eduardo, por me gerarem a vida, por sempre me apoiarem e acreditarem em mim.

## RESUMO

**Introdução:** Hipertensão arterial é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares representando altas taxas de morbimortalidade. O não alcance do controle pressórico reflete na dificuldade de manejo clínico.

**Objetivo:** Analisar efetividade da farmacoterapia em hipertensos aparentemente resistentes a partir de nova abordagem.

**Método:** Trata-se de uma série de ensaios de N-de-1 modificado, realizado em hipertensos aparentemente resistentes atendidos em ambulatório especializado. A abordagem envolveu avaliação de adesão medicamentosa por meio de autorrelatos e avaliação da resposta anti-hipertensiva da farmacoterapia prescrita por meio de medidas da pressão arterial (PA) antes e após administração de anti-hipertensivos em uso pelo paciente. Participantes sem resposta anti-hipertensiva tiveram seus medicamentos avaliados quanto ao teor de princípio ativo e repetição da avaliação da PA. O artigo 1 apresenta a descrição do protocolo e os principais resultados quanto à avaliação da PA e adesão medicamentosa pelo método revisão da farmacoterapia Brow-bag (BB). O artigo 2 traz os dados de adesão medicamentosa e comparação dos métodos BB e Brief Medication Questionnaire (BMQ).

**Resultados:** Dos 83 participantes, 69 tiveram análise da farmacoterapia por meio da abordagem proposta. Diferentes responsividades perante a PA foram observadas (responsivo controlável, não controlável e não-responsivo), assim como adesão medicamentosa (adesão presumida, não-adesão primária, secundária ou combinada). A partir da triangulação dos métodos, as possíveis causas para o descontrole pressórico dos hipertensos aparentemente resistentes foram: não-adesão medicamentosa, inércia terapêutica, inadequação da prescrição, medicamentos com baixa qualidade e indicativos de verdadeiros resistentes. Características distintas entre os grupos de responsividade perante a PA também foram observados, como: etnia, idade e número de medicamentos anti-hipertensivos prescritos. Os métodos indiretos de aferição da adesão, BB e BMQ, apresentam boa concordância, porém diferem quanto às dimensões analisadas.

**Conclusão:** O método proposto analisou a efetividade da farmacoterapia anti-hipertensiva e identificou alguns fatores envolvidos na dificuldade de manejo destes pacientes, podendo servir de subsídio para futuros estudos na área.

**Palavras-chave:** Hipertensão, efetividade, anti-hipertensivos, pressão arterial, adesão à medicação, pacientes ambulatoriais, autorrelato, controle de qualidade.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hypertension is an important risk factor for cardiovascular diseases representing high rates of morbidity and mortality. The non-achievement of pressure control reflects the difficulty of clinical management.

**Objective:** To analyze the effectiveness of pharmacotherapy in apparently resistant hypertensives from a new approach.

**Method:** This is a series of modified N-de-1 trials performed on apparently resistant hypertension patients seen at a specialized outpatient clinic. The approach involved evaluation of drug adherence through self-reports and evaluation of the antihypertensive response through blood pressure (BP) measurements before and after antihypertensives administration. Participants without antihypertensive response had their medications evaluated for active substance content and repetition of BP assessment. Article 1 presents the description of the protocol and the main results regarding the evaluation of BP and drug adherence by medication review Brow-bag (BB). Article 2 provides data on drug adherence and comparison of BB and Brief Medication Questionnaire (BMQ).

**Results:** Of the 83 participants, 69 had an analysis of pharmacotherapy through the proposed approach. Different responsiveness to BP was observed (responsive controllable, non-controllable and nonresponsive), as well as drug compliance (presumed adherence, primary, secondary or combined noncompliance). From the triangulation of the methods, the possible causes for the uncontrolled pressure of apparently resistant hypertensive patients were: medication non-adherence, therapeutic inertia, inadequacy of prescription, drugs with low quality and indicative of true resistant. Distinct characteristics among BP responsiveness groups were observed, such as: ethnicity, age and number of prescribed antihypertensive drugs. The indirect methods of measuring adherence, BB and BMQ, show good agreement, but differ in the dimensions analyzed.

**Conclusion:** The proposed approach analyzed the effectiveness of antihypertensive pharmacotherapy and identified some factors involved in managing difficulty of these patients and could serve as a subsidy for future studies in the area.

**Key- words:** Hypertension, effectiveness, antihypertensive agents, blood pressure, medication adherence, outpatients, self-report, quality control

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	12
2.1	HIPERTENSÃO.....	12
2.1.1	Conceito .....	12
2.1.2	Epidemiologia.....	12
2.1.3	Hipertensão resistente e refratária.....	13
2.2	EFETIVIDADE DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO .....	16
2.2.1	Conceito .....	16
2.2.2	Meta terapêutica e tratamento .....	16
2.2.3	Escolha terapêutica.....	20
2.2.4	Qualidade do medicamento .....	21
2.2.5	Adesão ao tratamento farmacológico.....	22
2.3	ENSAIO DE N DE 1 .....	27
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	31
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	33
4.1	GERAL.....	33
4.2	ESPECÍFICOS .....	33
<b>5</b>	<b>ARTIGO 1</b> .....	34
<b>6</b>	<b>ARTIGO 2</b> .....	75
<b>7</b>	<b>ARTIGO 3</b> .....	96
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO GERAL</b> .....	107
<b>9</b>	<b>LIMITAÇÕES</b> .....	114
<b>10</b>	<b>PONTOS POSITIVOS</b> .....	115
<b>11</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	116
<b>12</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	118
<b>13</b>	<b>APÊNDICE</b> .....	126
13.1	Material informativo entregue aos participantes antes da realização dos testes para análise da efetividade da farmacoterapia.....	126
<b>14</b>	<b>ANEXOS</b> .....	129
14.1	Questionário BMQ .....	129
14.2	Parecer de aprovação do CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) do HCPA .....	132
14.3	Comprovante de submissão de artigo.....	146

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma enfermidade clínica multifatorial, caracterizada por níveis pressóricos constantes acima de 140/90mmHg - conforme diretrizes europeia e brasileira - ou ainda 130/80mmHg - segundo último consenso *American Heart Association* (AHA) - constituindo-se em fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) (WHELTON et al., 2017; WILLIAMS et al., 2018). A HAS e DCV apresentam prevalências importante no Brasil e no Mundo e constituem um importante problema de saúde pública tendo em vista os desfechos de morbimortalidade associados. Estima-se que 20 a 30% da população brasileira seja hipertensa, e que cerca de 30% dos óbitos no país sejam decorrentes de DCV (MALACHIAS et al., 2016; PICON et al., 2012). Mundialmente, 40% da população com mais de 25 anos vive com HAS e 9,4 milhões de óbitos por ano são atribuídos a complicações causadas pela doença (LEUNG et al., 2017; WHO, 2013).

O controle de níveis pressóricos previne os desfechos indesejáveis. Calcula-se que a cada diminuição de 20mmHg de pressão arterial sistólica (PAS) e 10mmHg de pressão arterial diastólica (PAD) se reduza pela metade o risco de desenvolvimento de DCV, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE) (VII JNC, 2004). Para seu tratamento, medidas não-farmacológicas e farmacológicas são adotadas. Dentre medidas farmacológicas, há uma série de agentes anti-hipertensivos com diferentes mecanismos de ação; seu uso em monoterapia ou combinado, a partir do sinergismo dos efeitos, são indicados. Diferentes abordagens existem quanto ao início do tratamento, quais associações de medicamentos utilizar e que valores pressóricos alvo são adotadas em diretrizes clínicas (KJELDSEN et al., 2014).

O cenário epidemiológico indica dificuldades no tratamento da enfermidade. Estudos apontam que apenas 35% dos hipertensos tratados apresentam bom controle de pressão arterial (PA) (WILLIAMS et al., 2018). Hipertensos sem controle de PA, utilizando mais de três fármacos, incluindo um diurético ou mais de quatro fármacos

anti-hipertensivos - dependendo da definição utilizada – podem ser denominados hipertensos resistentes (HR). Alguns estudos estimam que estes representem 20% do total de hipertensos, outros com taxas menores de 5% (DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2015; PIMENTA; CALHOUN, 2012). A diferença dos índices se justifica pela dificuldade de distinguir aqueles de difícil manejo dos verdadeiramente resistentes.

Estima-se que cerca de 40% dos pacientes abandonam tratamento regular no primeiro ano (OLIVEIRA et al., 2017). A adesão medicamentosa considerada como atitude do paciente frente à terapia acordada com profissional de saúde implica, em se tratando de doenças crônicas, mudanças de hábitos de vida. Ela envolve tanto a motivação pessoal quanto o processo medicamentoso, desde acesso ao insumo e serviços de saúde até seu uso adequado e racional.

A identificação da adesão medicamentosa e seus determinantes é de extrema importância para auxiliar no alcance de metas almejadas. Diferentes métodos e combinações destes podem ser adotados para sua aferição, mesmo não existindo “padrão-ouro” (SABATÉ, 2003). Além da adesão, a observância de efetividade - considerando medida da probabilidade da tecnologia em funcionar positivamente conforme esperado - é essencial no monitoramento de qualquer tratamento (CAPUCHO, 2016). No caso da hipertensão, a efetividade pode ser medida por meio de valores pressóricos (desfecho intermediário) e sua análise é essencial no acompanhamento clínico, na medida em que há variabilidade de tratamentos disponíveis, bem como as respostas individuais, o que influencia no manejo clínico.

Além das melhores evidências científicas disponíveis, experiência clínica, individualidades do paciente e ambiente (OPAS/OMS, 2015), a qualidade do medicamento utilizado pode influir na conduta terapêutica e seu resultado. Mesmo com raciocínio lógico de que a qualidade de qualquer insumo é característica base para resposta almejada, pouco se aborda este aspecto em estudos sobre hipertensão. Medicamentos com pouca qualidade e falsificados ainda são problemas presentes na realidade nacional e internacional, mesmo na existência de políticas de assistência farmacêutica, destacando-se a questão da vigilância sanitária (BARATA-SILVA et al.,

2017). Este cenário, atualmente, pode ser ainda mais desafiador, a partir da revogação da obrigatoriedade do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle em processos de compra e licitações de medicamentos no âmbito privado e público (BRAZIL, 2018). Vários fatores, incluindo a questão da qualidade dos medicamentos, portanto, podem influir no controle da HAS. Novas abordagens que venham a contribuir para a resolução desse problema são necessárias.

A utilização do ensaio de N-de-1, conduzido em um único paciente que serve como seu próprio controle, vem sendo discutida não só como modelo de estudo, mas também na prática clínica médica, a fim de melhor guiar a escolha terapêutica de maneira personalizada (SCHORK, 2015). É ainda pouco disseminado, entretanto, há algumas pesquisas utilizando tal método para comparação entre duas classes de medicamentos, genéricos e referência, medicina tradicional e convencional, entre outros (ALEMAYEHU; NIKLES; MITCHELL, 2018). O ensaio N-de-1 ou ensaio de paciente único objetiva justamente avaliar a efetividade de tratamentos e individualizar a terapia, sendo aplicável para investigação de tratamentos de efeitos rápidos, sem efeito residual, em doenças crônicas, com sintomas estáveis ou frequentes, de progressão lenta e com possibilidade de medição de resultados sistemáticos (KRAVITZ; DUAN, 2014). Dado suas características e alguns benefícios associados, como engajamento do paciente quanto seu tratamento, por exemplo, tal modelo pode servir para pesquisas na área de hipertensão, visto diferentes alternativas de tratamento e determinantes para desfechos clínicos.

A presente dissertação apresenta-se dividida em revisão bibliográfica, justificativa, objetivos, três artigos científicos, discussão e considerações finais. No primeiro artigo, descreve-se o método desenvolvido e utilizado para análise da farmacoterapia anti-hipertensiva em hipertensos de difícil controle e os principais resultados a partir do método proposto. No segundo artigo, se aborda a avaliação da adesão medicamentosa por meio de dois métodos indiretos. O terceiro artigo trata de uma revisão da literatura acerca dos ensaios N-de-1.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 HIPERTENSÃO**

#### **2.1.1 Conceito**

A HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de PA acima de 140mmHg de sistólica e 90mmHg de diastólica (WILLIAMS et al., 2018) ou ainda acima de 130/80 mmHg segundo última diretriz da AHA (WHELTON et al., 2017). Assintomática, esta enfermidade produz uma variedade de alterações metabólicas, estruturais ou funcionais em órgãos-alvo, como: cérebro, coração, rins e vasos sanguíneos. Trata-se de um importante fator de risco para DCV, como isquemia, infarto do miocárdio, falência renal, doença renal crônica, declínio cognitivo e acidente vascular encefálico (AVE). Agrava-se com a presença de outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (DM) (MALACHIAS et al., 2016; WHELTON et al., 2017; WILLIAMS et al., 2018).

#### **2.1.2 Epidemiologia**

No mundo estima-se que há cerca de 1,13 bilhões de hipertensos, afetando mais de 40% da população com mais de 25 anos de idade e mais da metade daqueles acima de 60 anos (LEUNG et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017). Cerca de 9,4 milhões de óbitos são atribuídos a complicações causadas pela hipertensão por ano, 7,1 milhões de mortes prematuras e 13% do total de óbitos no mundo (OLIVEIRA et al., 2017; WHO, 2013). Em países em desenvolvimento aponta-se para prevalência de 37,3%, e projeta-se que 75% dos hipertensos estarão vivendo em nações emergentes, tendo um crescimento de mais de 500 milhões em 2025 (TIBAZARWA; DAMASCENO, 2014).

No Brasil, a prevalência de HAS (PA  $\geq$  140/90 mm Hg) oscila entre 20 e 30% da população adulta. Em meta-análise com estudos da década de 2000, com dados de PA aferidas, aponta para uma prevalência de 28,7% (PICON et al., 2012). O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA), ano base de 2008-2010, cujo objetivo era estimar a prevalência e associação entre HAS e educação, renda e etnia, a partir de

aferição da PA por método oscilométrico, aponta para prevalência um pouco maior de 35% (CHOR et al., 2015). Já dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) e Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL), que consideram hipertensos aqueles autorreferidos sob tratamento, para o ano de 2014, calculou prevalência de 22,3% e 25%, respectivamente (ANDRADE et al., 2015). No estudo Prevenção de eventos cardiovasculares em pré-hipertensão e hipertensão arterial (PREVER), etapa prevenção, ensaio clínico randomizado realizado em 21 centros acadêmicos brasileiros para avaliar efetividade de clortalidona + amilorida na prevenção de hipertensão em pacientes com PA entre 120-139/80-89mmHg, estimou incidência de HAS em 11,7% para o braço tratamento e 19,5% para o braço placebo em 18 meses (FUCHS et al., 2016b).

Mortalidade decorrente de DCV é a principal causa de morte no país, representando 30,69% dos óbitos no ano de 2011 e 29,8% no ano de 2013, com taxa de mortalidade específica de 174,2 óbitos/100.000 habitantes para o país, chegando a 221,8 óbitos/100.000 habitantes no estado do Rio Grande do Sul. Somando as taxas de hospitalização por doença hipertensiva, doença isquêmica do coração, acidente vascular cerebral e outras doenças cerebrovasculares, são cerca de 43,5 internações/10.000 habitantes somente no ano 2012 (MALACHIAS et al., 2016; DATASUS, 2018). De 1990 a 2015, o Brasil teve aumento na porcentagem anual de mudança nas taxas de mortalidade para doenças hipertensivas, isquêmica do coração e AVE (OLIVEIRA et al., 2017).

A HAS é um importante fator de risco global de morbimortalidade, gerando custos humanos e para a saúde que muitos países não podem sustentar (VAN DER GIET; TÖLLE, 2015). O descontrole dos níveis pressóricos associado ao envelhecimento, aumenta o risco de morte por DCV em até 10% a cada 2 mmHg de elevação da PA (OLIVEIRA et al., 2017).

### **2.1.3 Hipertensão resistente e refratária**

Quando não existe êxito no controle da PA sob farmacoterapia anti-hipertensiva pode se estar diante de casos de: hipertensão resistente (HR), hipertensão refratária,

hipertensão aparentemente resistente (HAR), hipertensão de difícil controle ou hipertensão pseudo-resistente. Estas três últimas nomenclaturas (HAR, hipertensão de difícil controle e hipertensão pseudo-resistente) são utilizadas como sinônimos, quando variáveis confundidoras não são controladas (MALACHIAS et al., 2016). De modo geral, considera-se HR quando a PA segue não controlada, mesmo com associação de três agentes anti-hipertensivos, incluindo um diurético (VII JNC, 2004). Em 2008, a AHA inclui nesta classificação os casos de hipertensos que utilizam quatro ou mais anti-hipertensivos, independentemente de seu controle pressórico (CALHOUN et al., 2008).

A prevalência de HR é ainda desconhecida, estima-se que cerca de 10 a 20% dos hipertensos apresentem a forma resistente, a partir da classificação de no mínimo três fármacos anti-hipertensivos, incluindo um diurético (ARMARIO; OLIVERAS; DE LA SIERRA, 2014; SIDDIQUI; DUDENBOSTEL; CALHOUN, 2016). No entanto, os índices de HR podem ser superestimados, uma vez que para seu diagnóstico se deve descartar outras causas que justifiquem a falta de controle pressórico, como, por exemplo, não-adesão ao tratamento e regime terapêutico inadequado (CALHOUN et al., 2008; PIMENTA; CALHOUN, 2012). Alguns estudos indicam taxas inferiores de HR ou até mesmo HAR, citam-se dois estudos brasileiros. Oliveira-Filho e colaboradores estimam 2,3% de HAR a partir da observação de falha no controle da PA causada por farmacoterapia anti-hipertensiva inapropriada, não adesão aos anti-hipertensivos, medida inadequada da PA ou efeito do jaleco branco (DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2015). Massierer e colaboradores verificam taxas de 3% de HR em não-idosos a partir de presença de  $PA \geq 140/90$  mmHg em duas visitas consecutivas, usando três de fármacos anti-hipertensivos, incluindo um diurético, e excluindo o fenômeno do jaleco branco, insuficiente adesão ao tratamento e hipertensão secundária (MASSIERER et al., 2012).

Cabe salientar que HR não é sinônimo de hipertensão não controlada, pois o difícil controle nestes pacientes - além de problemas de adesão e inadequação terapêutica - pode estar sendo influenciado por outros fatores, como: ingestão excessiva de sal, álcool, obesidade, uso de fármacos com potencial de elevar a PA, síndrome de apneia obstrutiva do sono, formas secundárias de hipertensão, efeito do jaleco branco e doença renal crônica (DE SOUZA et al., 2007; SMITH et al., 2016). Para tanto, a

diferenciação de hipertensos pseudo-resistentes daqueles verdadeiramente resistentes é necessária. Em artigos predomina a realização de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) para verificar efeito de jaleco branco e a investigação de adesão ao tratamento (DE LA SIERRA, 2013; DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2015; DE SOUZA et al., 2009; MASSIERER et al., 2012).

Mesmo com diferentes classificações e fatores confundidores para diagnóstico, idosos, obesos, negros, mulheres, pacientes com DM, isquemia cardíaca, doença cerebrovascular e DRC são apontados como mais prevalentes para terem HR (CALHOUN et al., 2008; SIDDIQUI; DUDENBOSTEL; CALHOUN, 2016). Por se tratarem de pacientes que não alcançam controle da PA, estes estão mais vulneráveis a desenvolvimento de desfechos indesejáveis da doença, merecendo um olhar atento para seu tratamento.

O termo hipertensão refratária vem sendo aplicado a um sub-grupo de hipertensos resistentes, cujo fenótipo é caracterizado por falha no controle da PA com máximo uso de terapia anti-hipertensiva em no mínimo 3 meses de acompanhamento com especialista. Para tanto, devem estar utilizando  $\geq 5$  anti-hipertensivos, incluindo – para a classificação mais rigorosa – prescrição de espironolactona e clortalidona (DUDENBOSTEL et al., 2016). Como de se esperar, este subgrupo é bem menos frequente do que o de HR. O estudo REGARDS (*REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*) calcula que 3% dos hipertensos resistentes - correspondente a 30% do total de hipertensos - são refratários, representando 0,5% do total de hipertensos (CALHOUN et al., 2014). Já estudo realizado em Campinas, São Paulo, verificou índices maiores, estimando que um terço dos hipertensos resistentes são refratários. Ainda nesta pesquisa, se identificou que efeito do jaleco branco, população negra e aumento da massa ventricular são preditores independentes de refratariedade (MODOLO et al., 2015).

## 2.2 EFETIVIDADE DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

### 2.2.1 Conceito

Efetividade de um tratamento medicamentoso pode ser entendida como “a medida da probabilidade do medicamento funcionar positivamente conforme esperado no paciente” (WHO, 2018). No sentido oposto, inefetividade é quando o medicamento não cumpre com o efeito esperado em condições reais de uso (CAPUCHO, 2016).

Sendo assim, a efetividade do tratamento anti-hipertensivo tem como desfecho primordial a redução da morbimortalidade cardiovascular. Entretanto, na prática clínica a efetividade é medida por desfecho intermediário por ser mais factível. No caso da HAS, valores de PA no alvo terapêutico indicam a efetividade de um determinado tratamento. O sucesso terapêutico para HAS, apesar de ser expresso por meio de desfecho intermediário (PA), é dependente de características do paciente, ambiente (incluindo sistema de saúde), medicamento, prescritor e enfermidade (ARMARIO; OLIVERAS; DE LA SIERRA, 2014; CAPUCHO, 2016), abrangendo desde diagnóstico, anamnese e escolha terapêutica até adesão medicamentosa.

### 2.2.2 Meta terapêutica e tratamento

Valores para meta terapêutica, início do tratamento e escolha do fármaco anti-hipertensivo ainda são divergentes entre as diretrizes clínicas até o momento. Por exemplo, AHA recomenda início de tratamento farmacológico a partir de 130/80mmHg enquanto diretriz europeia recomenda a partir de 140/90mmHg, salvo casos de alto risco cardiovascular (WHELTON et al., 2017; WILLIAMS et al., 2018). De maneira geral em estudos sobre HAS a meta terapêutica é de valores <140/90mmHg para HAS sem agravamento por outros fatores de risco e <130/80mmHg para pacientes com diabetes, nefropatia, alto risco cardiovascular e prevenção secundária de AVE (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; OLIVEIRA et al., 2017). Para idosos, algumas diretrizes preconizam metas mais brandas <150/90mmHg (KJELDSEN et al., 2014) ou mais rigorosas <130/80mmHg (CAREY; WHELTON, 2018). A Sociedade Brasileira de Cardiologia até estipula meta <130/80mmHg, porém somente para pacientes de alto risco cardiovascular e idade de até 75 anos (MALACHIAS et al., 2016). Por outro lado,

revisão da literatura sobre o tema aconselha meta <130/80mmHg não ficando inferior a 60mmHg de diastólica para idosos (CAO; TRAN, 2018). Achados do estudo SPRINT demonstram que a meta mais exigente de PA <120/80mmHg é mais segura e agrega maior proteção para AVE. Já estudo ACCORD com diabéticos, metas mais agressivas como valores <120/80mmHg não demonstraram superioridade (MARGOLIS et al., 2014; WRIGHT et al., 2015).

Além do valor de PA alvo, a escolha do tratamento e quando iniciá-lo são essenciais. Primeiramente se preconizam medidas não farmacológicas que envolvem mudança de hábitos de vida, como: exercício, dieta, restrição salina, cessação tabágica e diminuição do consumo de álcool. Na ausência de resposta, é indicado adoção de tratamento medicamentoso. A opção de tratamento para pacientes com PA de 130-139/80-89 mmHg ainda não está sendo amplamente utilizada. No entanto, dados dos estudos SPRINT e PREVER-prevenção apontam para esta direção. Diuréticos tiazídicos, bloqueadores de canal de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), beta-bloqueadores e bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) são relatados como fármacos de primeira escolha (KJELDSEN et al., 2014; MALACHIAS et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Em estudo comparativo de diretrizes europeia, americana, canadense, francesa, do Reino Unido, chinesa e tailandesa, o início do tratamento indicado oscila entre diurético tiazídico, IECA, BRA e BCC, ou ainda sem apontamento de classe medicamentosa (KJELDSEN et al., 2014), como é o caso das diretrizes brasileiras (MALACHIAS et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Em revisão sobre o tema, a clortalidona parece se sobressair como primeira opção, podendo ser substituída por hidroclorotiazida e indapamida em associação ou não de diuréticos poupadores de potássio; e BB e IECA para os casos de insuficiência cardíaca e prevenção de IAM (FUCHS, 2016). No estudo PREVER, na etapa de tratamento, envolvendo 655 participantes com PA 140-159/90-99mmHg, verificou-se superioridade no braço clortalidona + amilorida versus losartana, com maior redução dos níveis pressóricos, menos necessidade de aumento de doses e adição de outros anti-hipertensivos (FUCHS et al., 2016a).

A associação de medicamentos, tendo como base o sinergismo dos mecanismos de ação, é recomendada quando não há alcance de controle pressórico, bem como aumento de dose dos fármacos já em uso. O período para adotar novas estratégias terapêuticas alterna de 2 a 4 semanas, e combinação dos fármacos é variável, não tendo um único padrão de combinação farmacológica mais efetivo. A Figura 1 resume as possíveis combinações, salvo a associação de IECA e BRA que é contraindicada (MALACHIAS et al., 2016). O esquema triplo mais citado envolve diurético tiazídico + BCC + IECA ou BRA (KJELDSEN et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2017). Para casos de hipertensão resistente em que a terapia tríplice não seja efetiva, se indica associar espironolactona - antagonista de receptor mineralocorticóide, também denominado como diurético poupador de potássio – ou clonidina (FUCHS, 2017). Outras classes farmacológicas, como alfa e beta-bloqueadores e agonistas centrais de receptores alfa também são utilizados para tratamento de HR (EIRIN; TEXTOR; LERMAN, 2016). Cabe ressaltar a observação de situações clínicas específicas que indicam ou contraindicam a adoção de determinado medicamento; por exemplo, IECA ou BRA contraindicado para estenose bilateral de artéria renal, beta-bloqueador não seletivo contraindicado para asmáticos, etnia/cor preta preferível não adoção de IECA, entre outros (OLIVEIRA et al., 2017).

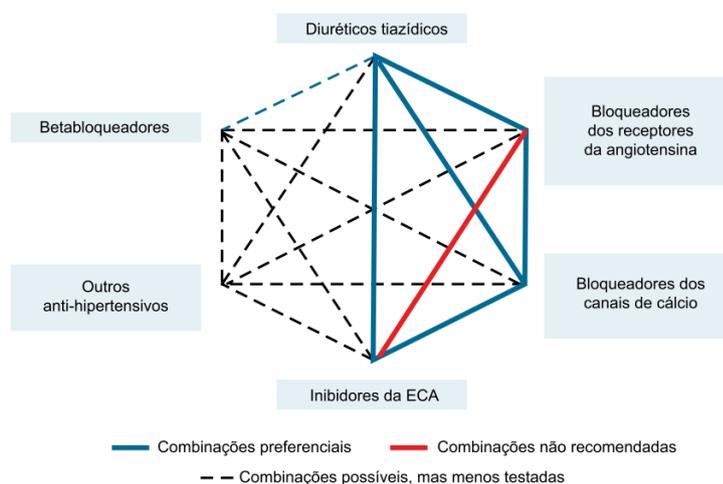


Figura 1. Relação de classes farmacológicas de anti-hipertensivos e suas possíveis associações. Fonte: (MALACHIAS et al., 2016)

A Tabela 1 apresenta alguns anti-hipertensivos de acordo com classe farmacológica, dose, intervalo de dose, tempo de início do efeito, pico de resposta, pico sérico e tempo de meia vida plasmático. O intervalo de dose varia de 8 a 24 horas, tendo em vista a duração do efeito, onde o tempo de meia vida biológico não é necessariamente proporcional ao tempo de meia vida plasmático (FUCHS, 2017). Alguns estudos com pacientes considerados hipertensos resistentes dosam a presença dos fármacos ou seus metabólitos no sangue, no entanto, não analisam concentração plasmática perante valor de PA. A individualidade da resposta a cada medicamento pode justificar algumas alterações compatíveis com resistência (AVATANEO et al., 2018; CERAL et al., 2011; FEYZ et al., 2018).

Tabela 1. Principais anti-hipertensivos com dose, intervalo de dose, tempo de pico de resposta, tempo de início de efeito e tempo de pico sérico.

Medicamentos	Dose diária (miligramas)	Intervalo de dose (horas)	Tempo de pico resposta (horas)	Tempo de início efeito (horas)	Tempo de pico sérico (horas)	Tempo de meia vida (horas)
<b>Diurético tiazídico</b>						
clortalidona	12,5 -50	24-48	2-6	2,6	1,5 -6	40
indapamida	1,5-5,0	24	nd	1-3	0,5-2	14-25
hidroclorotiazida	12,5-50	24	3-6	2	1-5	6-15
<b>Diurético de alça</b>						
furosemida	20-320	24	1-2	30min - 1	1,5	0,5-2
<b>Diurético poupadores de K</b>						
amilorida	2,5-5,0	24	6-10	2-3	3-4	6-8
espironolactona	12,5-100	24	6-8	2-4	1-3	1,4-13,8*
<b>Inibidores adrenérgicos centrais</b>						
clonidina	0,1-1,2	12	2-4	0,5-1	2-5	12-16
<b>Beta-Bloqueadores</b>						
atenolol	25-100	24	3-6	3	2-4	6-7
metoprolol	100-400	12	1-2	1	1,5-2	3-4
propranolol	40-240	12	nd	1-2	1,5-2	3-6
<b>Vasodilatador direto</b>						
hidralazina	50-250	8-12	nd	1	1-2	3-7
<b>BCC</b>						
anlodipino	2,5-10	24	nd	10-48	6-12	30-50
<b>IECA</b>						
captopril	25- 150	12	1-1,5	15- 30min	1-2	1,7
enalapril	10-40	12-24	4-6	1	0,5-4,5*	2-35*
<b>BRA</b>						
losartana	25 -100	12-24	nd	6	1-3,5*	1,4-9,8*

K: potássio; BB: beta-bloqueador; BCC: bloqueador de canal de cálcio; IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina; min: minutos; nd: não descrito; \* considerado fármaco e seus metabólitos ativos

Fonte: Elaboração própria, bases de dados consultadas UpToDate e Micromedex, 2018

### 2.2.3 Escolha terapêutica

Diferentes fármacos e metas terapêuticas são descritos para o tratamento da HAS, e ainda assim dados epidemiológicos demonstram que a hipertensão é um importante problema de saúde mundial. Inércia terapêutica e adesão ao tratamento são dois assuntos correntemente relatados a fim de se tentar explicar a falta de sucesso no tratamento anti-hipertensivo. A inércia terapêutica - e suas variações de terminologia - é comumente utilizada para definir quando há falha do profissional da saúde em iniciar ou intensificar a terapia quando metas terapêuticas não estão sendo atingidas (LEBEAU et al., 2014). Neste sentido, pode se dizer que tal definição abarca a escolha do tratamento adequado.

A escolha de tratamento anti-hipertensivo deve ser guiada pela eficácia, segurança, tolerabilidade, capacidade de redução da morbimortalidade cardiovascular, menor número de administrações ao dia, possibilidade de uso em associação, apresentar controle de qualidade em sua produção, presença de comorbidades, análise da condição socioeconômica e mecanismo fisiopatogênico (MALACHIAS et al., 2016). Sob a ótica do cuidado centrado na pessoa, esta escolha também deve ser realizada mutuamente com o paciente a partir de suas expectativas individuais (STARFIELD, 2011). O grande desafio é integrar evidência científica, julgamento clínico e preferência do paciente na adoção de condutas terapêuticas, maximizando benefícios e minimizando agravos (KRAVITZ; DUAN, 2014). A Figura 2 sumariza os aspectos que fundamentam as condutas terapêuticas com base em evidências.

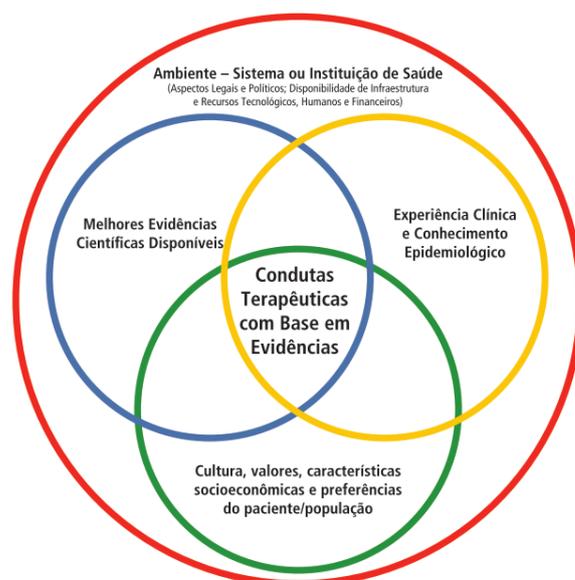


Figura 2. Esquema ilustrativo com fatores relacionados às condutas terapêuticas com base em evidências. Fonte: OPAS/OMS, 2015

#### 2.2.4 Qualidade do medicamento

A qualidade técnica do medicamento anti-hipertensivo pouco é explorada em estudos clínicos, embora seja um fator a ser analisado na seleção do tratamento e na avaliação da farmacoterapia. O uso de insumos de baixa qualidade pode expor seus usuários a riscos, como intoxicações, efeitos colaterais e inefetividade terapêutica. Pesquisa realizada em município catarinense avaliou a qualidade de anti-hipertensivos distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e verificou que, do total de 7 lotes dos medicamentos enalapril e propranolol, 5 apresentavam desvio de qualidade. Tais achados são preocupantes e indicativos da necessidade de maiores estudos na área, de estratégias para qualificação de fornecedores no processo de aquisição de medicamento e de ações de farmacovigilância (BIANCHIN et al., 2012).

Ampliando a questão para medicamentos em geral, mesmo com a existência de política nacional de regulamentação de medicamentos que visa ampliar monitoramento da qualidade dos medicamentos comercializados e sistema de notificação para reações adversas, queixas técnicas e falta de eficácia (ANVISA, 2004), o panorama de medicamentos falsificados, contrabandeados e com qualidade desconhecida ainda é preocupante no país (BARATA-SILVA et al., 2017; HURTADO; LASMAR, 2014).

Mundialmente, o panorama também não é muito animador, o número de medicamentos falsificados e com pouca qualidade vem aumentando. Só no ano de 2017, estima-se que ocorreram 3.509 incidentes criminais relacionados a medicamentos falsificados com aumento de mais de 11% em comparação com ano anterior (PHARMACEUTICAL SECURITY INSTITUTE, 2018). Alguns obstáculos para enfrentamento do cenário atual apontados são a escassez de tecnologia confiável e aplicável para detecção de falsificações, deficiências no processo de fabricação, desafios regulatórios e falta de rede articulada de controle (NAYYAR et al., 2015).

### **2.2.5 Adesão ao tratamento farmacológico**

Mesmo com grande arsenal existente para tratamento da HAS, estudos estimam que apenas 35% dos pacientes hipertensos tratados apresentam bom controle de PA e que, em 50% em que não há controle, a principal causa está relacionada a não-adesão ao tratamento (BARBOSA; LIMA, 2006; DE CASTRO; SIMONI, 2017; WILLIAMS et al., 2018). Também estima-se que cerca de 40% dos pacientes abandonam tratamento regular no primeiro ano da doença (OLIVEIRA et al., 2017).

A adesão ao tratamento é essencial principalmente no tratamento de enfermidades crônicas que exigem persistência de comportamento e mudanças de hábitos de vida. É definida como a concordância entre as recomendações acordadas com o profissional de saúde e o comportamento do paciente frente à tomada de medicamentos, seguimento de uma dieta ou modificações de hábitos de vida (SABATÉ, 2003).

A temática é bastante ampla e complexa. Possui diferentes classificações (intencional ou não intencional, primária ou secundária), métodos de aferição (diretos e indiretos) e diversos fatores associados a sua causalidade (JACKEVICIUS; LI; TU, 2008; LEITE; VASCONCELLOS, 2003; TRAUTHMAN et al., 2014).

A falta de adesão pode ser motivada por diferentes razões, sendo estas relativas à vontade individual, caracterizando-se como não-adesão intencional, ou por motivos alheios, não-intencional (DE CASTRO; SIMONI, 2017; VON DIEMEN; WALTER

BESSESTIL; SILVEIRA DE CASTRO, 2012). Ainda, pode acontecer em diferentes pontos no processo de uso de medicamentos. A não-adesão primária é definida quando não há aviamento da receita, ou seja, o paciente não adquire ou não busca retirar o medicamento prescrito no sistema de saúde ou, ainda, não possui acesso ao mesmo; ao passo que na secundária há o aviamento, no entanto, a forma correta de uso não é seguida. Em uma coorte canadense envolvendo mais de 4 mil pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, se verificou que 20% não retiravam todos os medicamentos receitados em 120 dias, e que esta não-adesão primária aumentava risco de mortalidade em 80% para aqueles que não tomavam nenhum medicamento e em 44% para aqueles que aviavam parcialmente seus medicamentos (JACKEVICIUS; LI; TU, 2008).

Algumas variáveis apontadas na literatura que influenciam a adesão são referentes a aspectos comportamentais, crenças, aceitação da doença, esquema terapêutico, relação com equipe de saúde, cultura, contexto social, econômico e acesso a serviços de saúde (LEITE; VASCONCELLOS, 2003; VON DIEMEN; WALTER BESSESTIL; SILVEIRA DE CASTRO, 2012). A ampla gama pode ser categorizada por domínios: paciente, profissional de saúde, condição da doença, complexidade do tratamento, serviços prestados pela farmácia e sistema e políticas de saúde (DE CASTRO; SIMONI, 2017; NCPIE, 2007).

O acesso a serviços de saúde e ao medicamento, bem como adequação destes às necessidades da população são bastante pertinentes quando se trata de adesão, principalmente, a primária. Em revisão sistemática sobre influência dos sistemas de saúde na hipertensão, a melhora nos desfechos está associada a menos co-pagamento de sistema de saúde e medicamentos (MAIMARIS et al., 2013). No Brasil, a Política Nacional de Medicamentos (Port. 3.916/1998) visa assegurar medicamentos essenciais gratuitamente, no entanto, o acesso ainda é limitado, cerca de 20 a 26% dos medicamentos essenciais ainda são pagos pelos usuários (PANIZ et al., 2010). Em estudo retrospectivo para analisar uso de medicamentos anti-hipertensivos e antidiabéticos após mudanças no programa Farmácia Popular, os dados brasileiros corroboram dados internacionais e verifica-se que o pagamento de medicamentos é uma barreira importante para adesão em doenças crônicas (EMMERICK et al., 2017).

Para abranger os demais domínios, cita-se estudo realizado em Porto Alegre, em que se verificou que o déficit cognitivo aumenta o risco em seis vezes de não-adesão medicamentosa em pacientes hipertensos (JACOBS et al., 2011). Outro estudo realizado em Blumenau- SC aponta para variáveis sócio-econômicas (baixa renda), assistenciais (necessidade de compra de medicamento) e características individuais e do tratamento (interrupção prévia do tratamento e transtorno mental) interferindo na adesão de hipertensos (SANTA-HELENA; NEMES; ELUF NETO, 2010). Em escala internacional, pesquisa multinacional envolvendo Áustria, Bélgica, Inglaterra, Alemanha, Grécia, Hungria, Amsterdã, Polônia e País de Gales, identificou auto-eficácia, crenças sobre a doença e barreiras percebidas para uso dos medicamentos como determinantes para não-adesão a anti-hipertensivos (MORRISON et al., 2015). A complexidade do esquema terapêutico também é apontada como uma causa de menores taxas de adesão, o aumento do número de anti-hipertensivos utilizados aumenta a não-adesão, em cerca de 10% em monoterapia para 40% com uso de mais três fármacos (GUPTA et al., 2017).

Portanto, diversas variáveis influenciam adesão e interferem diretamente nos desfechos clínicos, o que torna a temática bastante desafiadora. Para sua aferição, também existem diferentes métodos, divididos em diretos e indiretos. Os diretos são aqueles onde há identificação de metabólitos, marcadores químicos ou do próprio fármaco nos fluídos corporais ou ainda observação direta do uso do medicamento (DE CASTRO; SIMONI, 2017). Já os indiretos envolvem normalmente autorrelato, questionários estruturados, contagem de comprimidos (de forma eletrônica ou não), acompanhamento de registro de dispensação de medicamentos, resposta clínica e percepção do prescritor. Os métodos indiretos costumam ser mais aplicáveis e menos onerosos, no entanto, podem superestimar a adesão por não terem comprovação quanto à tomada do medicamento (LEITE; VASCONCELLOS, 2003)

Os questionários estruturados baseados no autorrelato são bastante utilizados para aferição em hipertensos no contexto nacional (CORRÊA et al., 2016; DE SOUZA; BORGES; MOREIRA, 2016; DE SOUZA et al., 2009; OLIVEIRA-FILHO et al., 2012; SANTOS et al., 2014). Em tais pesquisas, predomina a utilização do Teste de *Morisky*–

*Green–Levine* (TMG) ou *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS), este último já validado para versão brasileira (DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2014a). No entanto, em estudo realizado em Porto Alegre que analisa a confiabilidade entre *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) e TMG para adesão a anti-hipertensivos frente a controle pressórico e retirada de medicamentos em unidade básica de saúde, se verifica que o instrumento BMQ apresenta melhor desempenho do que TMG, possuindo maior sensibilidade e especificidade (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012). Há uma variedade de questionários para medir adesão em hipertensos; por exemplo, artigo de revisão copila seis questionários validados para esta realidade, são eles: TMG; BMQ; *Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale*; MMAS; *Treatment Adherence Questionnaire for Patients with Hypertension* (TAQPH); e *Martín–Bayarre–Grau* (FRANCO-TRIGO; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ; GARCÍA-CORPAS, 2015).

A revisão da farmacoterapia *Brown-bag* (BB), embora não seja um método exclusivo, pode aferir adesão medicamentosa de maneira indireta a partir da identificação de problemas relacionados à farmacoterapia, como os de ordem de necessidade, efetividade, segurança e também adesão. Conforme descrito por Nathan e colaboradores, neste método, os pacientes trazem todos os medicamentos próprios em uso (sacola de medicamentos) para análise de farmacêutico clínico. Na consulta farmacêutica se revisa, portanto, os medicamentos e se identificam os problemas para intervir de maneira mais assertiva (NATHAN et al., 1999). Alguns estudos na literatura utilizando tal método abordam algumas temáticas pertinentes à adesão medicamentosa, como letramento em saúde, por exemplo (O’CONNELL et al., 2015; WEISS et al., 2007). Até o momento, se desconhecem trabalhos científicos que relatam o uso de tal método exclusivamente para aferir adesão medicamentosa em hipertensos.

Nas investigações específicas para a população com HAR, a determinação da adesão medicamentosa é bastante crucial, principalmente pela necessidade de distinguir hipertensos pseudo-resistentes dos verdadeiramente resistentes. Duas revisões demonstram grande heterogeneidade nos métodos de aferição e conseqüentemente nos seus achados, variando de 3 a 86% ou de 7 a 66% a taxa de não-adesão em HAR

(DURAND et al., 2017; HYMAN; PAVLIK, 2015). Os índices de não-adesão parecem ainda muito condicionados aos locais e métodos de aferição; maiores valores foram encontrados em estudos realizados em clínicas especializadas (35% de não-adesão) ou aqueles que utilizam métodos diretos (em torno de 50% de não-adesão), como *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) e *Drug Observational Therapy* (DOT) (DURAND et al., 2017).

Embora os dados mais expressivos dos métodos diretos, as pesquisas brasileiras publicadas realizadas em clínicas especializadas envolvendo exclusivamente a população de HAR utilizam métodos indiretos. Citam-se os questionários TGM, MMAS ou contagem de comprimidos, com resultados variando quanto ao número de não-adesão de 24 a 87% (DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2015; DE SOUZA et al., 2009; MASSIERER et al., 2012).

O método DOT, citado em estudos de adesão para HAR, vem sendo utilizado principalmente em países europeus (BERRA et al., 2016; BUNKER et al., 2017; FADL ELMULA et al., 2013; HAMEED et al., 2016; RUZICKA et al., 2013). Em português, a sigla DOT é traduzida como Tratamento Diretamente Observado (TDO). Tanto as denominações inglesa e portuguesa foram inicialmente utilizadas para descrever uma forma de terapia compulsória, pertinente para casos críticos de tuberculose e HIV que exigem adesão medicamentosa. Portanto, a DOT/TDO tradicionalmente é uma forma de garantir a adesão a partir da oferta e acompanhamento diário da administração dos medicamentos (BRASIL, 2011). No entanto, a DOT para HAR se diferencia da DOT/TDO tradicional. Ao passo que na DOT/TDO convencional se faz um acompanhamento diário da administração do medicamento a partir da observação direta e oferta do medicamento ao usuário, na DOT para HAR se realiza a observação direta de apenas uma administração de anti-hipertensivos associando medidas de PA antes e após administração testemunhada dos medicamentos. Em alguns estudos ainda se acopla o exame de MAPA para análise de resposta posterior a 24 horas da administração dos medicamentos anti-hipertensivos. Tendo o entendimento convencional de que a DOT/TDO é um ato continuado, observando a terapia ao longo do tempo, a utilização deste termo nos estudos supra-citados não parece ser o mais adequado.

De maneira resumida, os estudos de DOT para HAR consideram hipertensos pseudo-resistentes em função de não-adesão medicamentosa aqueles hipertensos antes descontrolados, mas que após a administração de anti-hipertensivos apresentam níveis de PA mais baixos que anteriormente. O efeito anti-hipertensivo, representado pela diminuição da PA, entretanto, difere entre os estudos, variando como ponto de corte diminuição de 5mmHg, 10mmHg ou alcance de controle pressórico <140/90mmHg (BUNKER et al., 2017; FEYZ et al., 2018; HAMEED et al., 2016; HJØRNHOLM et al., 2018). Análises mais detalhadas do descenso pressórico são necessárias, principalmente no que tange à farmacocinética, conforme discutido por Hameed e colaboradores (HAMEED et al., 2016). Alguns pesquisadores propõem o uso de TDM associado ao que denominam de DOT para HAR como estratégia de maior precisão para investigação de HR; no entanto, não relacionam a magnitude do efeito com valores séricos dos fármacos (FEYZ et al., 2018; LINICUS et al., 2015).

De fato, cada método de aferição de adesão tem suas especificidades e aplicabilidade a diferentes realidades. Os métodos indiretos, apesar de apresentarem vieses no autorrelato, por exemplo, são importantes para entendimento de possíveis causas para não-adesão; enquanto os métodos diretos, por sua vez, podem representar apenas uma fotografia situacional e não responder a questões ao longo do tempo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), não existe um método “padrão-ouro” para medir adesão medicamentosa; a combinação dos instrumentos pode ser uma estratégia útil no estudo da mesma (SABATÉ, 2003).

### 2.3 ENSAIO DE N DE 1

Ensaio N-de-1 ou ensaio de paciente único trata-se de um estudo *crossover* com atribuição de sequência de tratamento equilibrada ou randomizada, cegada ou não e conduzido em único paciente que serve como seu próprio controle. Possui maior força de evidência para decisões individuais e surge como alternativa aos ensaios clínicos randomizados, muitas vezes com pouca capacidade de generalização em função dos critérios rígidos de elegibilidade. Tal modelo objetiva avaliar a efetividade de tratamentos e individualizar a terapia a ser adotada, como, por exemplo: comparação de

duas classes de medicamentos, de medicamentos genéricos versus referência ou até mesmo de medicina tradicional versus convencional (ALEMAYEHU; NIKLES; MITCHELL, 2018). É aplicável para investigação de tratamentos de efeitos rápidos, sem efeito residual, em doenças crônicas, com sintomas estáveis ou frequentes, de progressão lenta e com possibilidade de medição de resultados sistemáticos (KRAVITZ; DUAN, 2014).

Vem sendo discutida sua utilização, não só em pesquisa, mas também como modelo de prática médica a fim de guiar a escolha terapêutica (LARSON, 2010; SCHORK, 2015). A variabilidade de resposta terapêutica entre os pacientes, influenciado por fatores genéticos, ambientais, entre outros, dificulta a precisão da farmacoterapia em alguns casos. Neste sentido, é visto crescimento de interesse no cuidado centrado no paciente, com avanços da farmacogenômica, e em estudos pragmáticos, que a priori seriam mais condizentes com a prática clínica. No entanto, tais estratégias nem sempre são aplicáveis, visto alto custo – no caso da farmacogenômica – ou nos casos individuais específicos que não são abrangidos nos estudos pragmáticos, em que se apresentam resultados de pacientes “na média” (SACRISTÁN; DILLA, 2018).

Uma característica importante no ensaio N-de-1 é a apropriação do paciente: o conhecimento, o entendimento e a participação do manejo clínico, uma vez que o paciente pode avaliar de maneira mais objetiva benefícios e malefícios dos tratamentos testados (JULL; BENNETT, 2005). Como é possível o paciente expressar suas preferências e aplicação no seu estilo de vida, a decisão terapêutica é compartilhada e fica menos dependente de critérios arbitrários, sendo assim maiores as chances de adesão ao tratamento escolhido (AVINS; BENT; NEUHAUS, 2005). Tal ideia vai de encontro com princípios do cuidado centrado na pessoa, em que as vontades individuais são priorizadas (STARFIELD, 2011). A personalização do tratamento, respeitando as múltiplas características de cada pessoa, possibilita melhora nos fatores que contribuem para adesão, como: relacionamento entre profissional de saúde e paciente, entendimento sobre a doença e tratamento e forma de pactuação do tratamento (NCPIE, 2007; SABATÉ, 2003; SACRISTÁN; DILLA, 2018)

Embora promissor, o modelo ainda é pouco familiar para profissionais de saúde e pacientes; um estudo sobre percepção sobre ensaio N-de-1 entre médicos e pacientes demonstra que, embora haver desconhecimento inicial do método, houve compreensão de sua lógica fundamental e apreciação de seus benefícios científicos. Médicos apontaram o ensaio N-de-1 como um excitante e ameaçador promotor de mudança do paradigma médico-paciente, enquanto pacientes viam como modestas as consequências relacionais (KRAVITZ et al., 2009).

Os relatos na literatura científica ainda são singelos, existindo estudos que descrevem a utilização do ensaio N-de-1 em casos de cuidado paliativo (NIKLES et al., 2011), integrado em ensaio clínico randomizado como maneira de aumentar a adesão (AVINS; BENT; NEUHAUS, 2005), no tratamento anti-hipertensivo em crianças e adolescentes (SAMUEL et al., 2016), no tratamento de diabetes (TSAPAS; MATTHEWS, 2008) e no tratamento de hipertensão com auto-monitoramento da PA (CHATELLIER et al., 1995). Este último descreve a realização dos ensaios com enalapril e placebo em pacientes hipertensos sem complicações; devido à modesta reprodutibilidade individual nos dois tratamentos sucessivos, o estudo conclui que os dados não são suficientes para justificar o emprego do método analisado.

Revisão sistemática sobre uso de ensaios N-de-1 em países em desenvolvimento incluiu apenas 6 estudos, sendo estes comparativos entre medicina tradicional chinesa, acupuntura e placebo ou cuidado convencional; um estudo brasileiro para tratamento de tosse é registrado (ALEMAYEHU; NIKLES; MITCHELL, 2018). Outra revisão sistemática analisa a qualidade dos estudos publicados entre os anos 1985 e 2013 e verifica variabilidade e necessidade de aprimoramento da qualidade, ainda verifica que a maioria dos estudos são sobre farmacologia e terapêutica e poucos relacionados à diagnóstico e comportamento (LI et al., 2016).

A característica primordial do modelo é a capacidade de personalização. Sua aplicação envolve, entre outros aspectos, a investigação de tratamentos de efeito rápido em doenças crônicas a partir de medição de resultados sistemáticos. Tendo em vista a variabilidade individual de tratamentos anti-hipertensivos e respostas em termos de

valores de PA, o ensaio N-de-1 parece adequado para analisar a efetividade de tratamentos anti-hipertensivos - diferentemente do DOT para HAR. A descrição do método relatado por Bunker e colaboradores (BUNKER et al., 2011) difere do entendimento de DOT/TDO adotado em outras patologias que envolve continuidade do cuidado (BRASIL, 2011), sendo mais uma estratégia para aumentar adesão e garantir efeito terapêutico do que propriamente para aferi-las ou analisá-las.

### 3 JUSTIFICATIVA

O contexto epidemiológico da hipertensão e suas complicações tem impacto importante nacional e mundialmente. Embora a existência de diferentes tecnologias para seu tratamento, a hipertensão é um grande problema de saúde global (WHO, 2013).

Para possibilitar o sucesso terapêutico, tanto no início como no decorrer da terapia, a escolha terapêutica e sua adesão são fundamentais. Neste sentido, estratégias que trabalhem com a lógica da personalização, respeitando especificidades pessoais, podem ser úteis no manejo da hipertensão. Para tanto, é primordial a verificação da efetividade das tecnologias adotadas, bem como fatores relacionados, caso a caso, para, a partir da identificação situacional, poder se desenhar estratégias de intervenção para maximizar resultados.

Tendo em vista características e benefícios, o modelo de ensaio de N-de-1 pode servir como embasamento teórico para elaboração de método para verificação e análise da efetividade de anti-hipertensivos em hipertensos aparentemente resistentes. Ao utilizar-se da individualização da farmacoterapia, considerar a pronta resposta dos fármacos prescritos e a capacidade de aferição desta resposta com base nos valores de PA, torna-se possível verificar o efeito anti-hipertensivo do medicamento a ser analisado. Assim, após administração de um medicamento anti-hipertensivo, a PA pode chegar em nível abaixo do basal, manter-se estável ou acima do registrado anteriormente. A partir das diferentes respostas, deve-se analisar possíveis causas que justifiquem os achados, desde a qualidade do medicamento até adesão medicamentosa e idiosincrasias.

A ideia motriz é que, a partir da identificação das especificidades de cada paciente em relação a diferentes respostas terapêuticas, se possa auxiliar no manejo de intervenções mais individualizadas e efetivas. Por outro lado, a associação com métodos de autorrelato podem contribuir para a identificação de causas para a não-adesão de casos de pessoas com hipertensão pseudo-resistente. No presente estudo o método proposto pretende justamente explorar o efeito anti-hipertensivo dos tratamentos de uso contínuo prescritos e os possíveis fatores relacionados. Em outras palavras, pretende-se

utilizar o embasamento teórico dos ensaios de N-de-1 para elaboração de método denominado “Teste Personalizado da Farmacoterapia Anti-hipertensiva” para avaliar a existência de efetividade da farmacoterapia em hipertensos aparentemente resistentes e, a partir desta avaliação, tentar identificar as causas dos problemas relacionados à farmacoterapia nos pacientes estudados.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 GERAL

Avaliar a efetividade de farmacoterapia anti-hipertensiva em pacientes hipertensos aparentemente resistentes.

### 4.2 ESPECÍFICOS

- ✓ Identificar possíveis fatores relacionados à inefetividade da farmacoterapia anti-hipertensiva.
- ✓ Estimar taxas de não-adesão medicamentosa em hipertensos aparentemente resistentes.
- ✓ Estimar taxas de controle pressórico em hipertensos aparentemente resistentes.
- ✓ Estimar taxas de hipertensos resistentes.

## 5 ARTIGO 1

### **Teste Personalizado da Farmacoterapia Anti-Hipertensiva: Análise da Efetividade de Farmacoterapia em Hipertensos Aparentemente Resistentes de Ambulatório Especializado**

Juliana Ellwanger, Bruna Teixeira Coelho, Naiara Dall’Agnol Jacques, Martin Steppe, Flávio Danni Fuchs, Mauro Silveira de Castro

Autor para correspondência: Mauro Silveira de Castro

Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga 2752, sala 603, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel.: +55 51 33085414; fax: +55 51 33085437. Endereço de e-mail: mauro.silveira@ufrgs.br.

#### RESUMO

**Introdução:** Hipertensão arterial não controlada representa importante fator de risco para doenças cardiovasculares, com altas taxas de morbimortalidade. A dificuldade de alcance de metas terapêuticas abrange uma complexidade de fatores envolvidos, necessitando análise da efetividade das condutas adotadas. **Objetivo:** Propor método e apresentar resultados de análise da farmacoterapia anti-hipertensiva em hipertensos aparentemente resistentes (HAR). **Método:** Série de ensaios N-de-1 modificados, com amostragem por conveniência de HAR atendidos em clínica especializada. O protocolo envolveu abordagem multi-método com medida da pressão arterial (PA) antes e após administração de medicamentos anti-hipertensivos em uso prescritos e dois métodos indiretos de aferição de adesão. Para aqueles que não apresentaram descenso pressórico após administração dos medicamentos anti-hipertensivos, análises de adequabilidade

quanto ao teor do princípio ativo dos medicamentos foram realizadas e testes para avaliação da PA após administração dos medicamentos repetidos. Os participantes foram categorizados perante a responsividade à PA em controlados, responsivos (controláveis e não controláveis) e não-responsivos. Os dados de adesão medicamentosa a partir do autorrelato Brow-Bag (BB) foram divididos em adesão presumida, não-adesão primária, não-adesão secundária e não-adesão combinada (primária +secundária) e triangulados com as categorias de responsividade. **Resultados e Discussão:** Os 83 participantes se dividiram em 14 controlados, 52 responsivos (30 controláveis e 22 não controláveis), 3 não-responsivos confirmados, 8 não-responsivos com mudança de fenótipo de responsividade e 6 não-responsivos ausentes na segunda avaliação. As variáveis distintas entre os grupos de responsividade ( $p < 0,05$ ) foram: etnia preta/parda nos não-responsivos; menor número de anti-hipertensivos prescritos, menor valor de PA sistólica de consultório, menor número de consultas apresentando PA descontrolada nos controlados versus responsivos; e maior valor de PA sistólica basal, menor número de anti-hipertensivos prescritos e idade maior nos responsivos não controláveis versus responsivos controláveis. Dos 17 participantes elegíveis para análise de qualidade dos medicamentos, 14 tiveram seus medicamentos analisados e 10 apresentaram pelo menos uma amostra inadequada quanto ao teor de princípio ativo. Dos 69 participantes elegíveis para esta aferição da adesão pelo autorrelato BB, 19 foram classificados com adesão presumida e 50 com não-adesão (14 com não-adesão primária, 22 com não-adesão secundária e 14 com não-adesão combinada). A partir da triangulação dos grupos de responsividade e adesão autorrelatada BB, se propôs interpretações para os resultados e causas para HAR, como não-adesão medicamentosa prévia, inércia terapêutica, problemas de qualidade dos medicamentos de uso contínuo, efeito do jaleco branco, prescrição anti-hipertensiva inadequada e combinação de mais de um destes fatores. **Conclusões:** A abordagem multi-método com princípios dos ensaios N-de-1 é inovadora e trouxe uma riqueza de achados e detalhes a serem observados no manejo clínico de HAR. Mais estudos são necessários para comprovação das hipóteses levantadas.

**Palavras-chave:** Hipertensão, pressão arterial, anti-hipertensivos, efetividade, controle de qualidade, pacientes ambulatoriais

ABSTRACT –

**Introduction:** Uncontrolled hypertension represents an important risk factor for cardiovascular diseases, with high morbidity and mortality rates. The difficulty of reaching therapeutic goals encompasses a complexity of factors, necessitating an effectiveness analysis of the therapy adopted. **Objective:** To propose method and present results of effectiveness analysis of antihypertensive therapy in hypertensive apparently resistant (HAR). **Method:** A series of modified N-de-1 trials, with convenience sampling of HAR attended at a specialized clinic. The protocol involved a multi-method approach with blood pressure (BP) measurement before and after administration of prescribed antihypertensive drugs and two indirect methods of adherence measurement. For those who did not present pressure drop after administration of the antihypertensive drugs, analyzes of active principle of the medicines were performed and retests of BP after drug intake. Participants were categorized for BP responsiveness in controlled, responsive (controllable and non-controllable) and nonresponsive. Drug-adherence data from the Brow-Bag self-report (BB) were divided into presumed adherence, non-adherence, nonadherence and non-adherence combined (primary + secondary) and triangulated with responsiveness categories. **Results and Discussion:** The 83 participants were divided into 14 controls, 52 responsive (30 controllable and 22 non-controllable), 3 non-responsive confirmed, 8 nonresponsive with change in responsiveness phenotype and 6 nonresponsive absent in the second test. The distinct variables between the responsiveness groups ( $p < 0.05$ ) were black / brown ethnicity in nonresponsive groups; lower number of antihypertensive drugs prescribed, lower number of office systolic BP, fewer consultations presenting uncontrolled BP in the controlled versus responsive ones; and higher baseline systolic BP, fewer prescribed antihypertensive and greater age in non-controllable versus responsive controllable. Of the 17 participants eligible for quality analysis, 14 had their medicines analyzed and 10 had at least one inadequate active substance content. Of the 69 participants eligible for adherence assessment by the self-report BB, 19 were classified with presumed

adherence and 50 with non-adherence (14 primary, 22 secondary and 14 combined non-adherence). Based on the triangulation of methods, different interpretations were proposed: prior non-adherence, therapeutic inertia, drug quality problems, white coat effect, inadequate prescription and combination of those factors. **Conclusion:** The multi-method approach with the principles of the N-de-1 trials is innovative and has brought a wealth of findings and details in the clinical management of HAR. More studies are needed to prove the hypotheses raised

**Key-words:** Hypertension, arterial pressure, antihypertensive agents, effectiveness, quality control, outpatients

## 5.1 INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica e suas complicações cardiovasculares representam um cenário de problemas de saúde pública em nível mundial. Estima-se que cerca de 1,13 bilhões de pessoas sejam hipertensas e 9,4 milhões de óbitos são atribuídos a suas complicações a cada ano, representando 45% das mortes por doença cardíaca e 51% por acidente vascular encefálico (MALACHIAS et al., 2016; WHO, 2013). Cerca de 35% dos hipertensos tratados conseguem atingir metas terapêuticas adequadas, acompanhadas por meio de valores da pressão arterial (PA) (WILLIAMS et al., 2018).

Aqueles sem controle de PA a níveis desejados e que utilizam mais de três fármacos, incluindo um diurético, podem ser considerados hipertensos resistentes ou hipertensos aparentemente resistentes (HAR) (MALACHIAS et al., 2016; WHELTON et al., 2017; WILLIAMS et al., 2018). Alguns estudos estimam que hipertensos resistentes representem 20% do total de hipertensos, já outros com taxas menores de 5% (DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2015; PIMENTA; CALHOUN, 2012), justamente pela dificuldade de seu diagnóstico. A identificação de fatores que influenciam o manejo clínico nesta população é importante, não somente para distinguir casos verdadeiramente resistentes, mas também para se desenhar intervenções.

A adesão medicamentosa e efeito do jaleco branco são temas estudados em HAR, utilizando a monitorização ambulatorial da PA (MAPA) e aferindo a adesão medicamentosa por métodos diretos ou indiretos (BUNKER et al., 2017; DE LA SIERRA, 2013; DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2015; DE SOUZA et al., 2009; HAMEED et al., 2016; MASSIERER et al., 2012). Pela heterogeneidade dos estudos, os índices de não-adesão medicamentosa em HAR variam bastante, de 3 a 86% (DURAND et al., 2017; HYMAN; PAVLIK, 2015). Segundo a Organização Mundial da Saúde, não existe nenhum método padrão-ouro para medida da adesão medicamentosa e que abordagem multi-método é uma estratégia útil (SABATÉ, 2003). O princípio da triangulação de métodos é promissor em virtude da possibilidade de contribuir com diferentes dimensões para melhor compreensão do objeto de estudo.

A adequabilidade do tratamento prescrito, qualidade dos medicamentos em uso e adesão primária, referente ao acesso ao medicamento ou serviço, são aspectos não tão disseminados em pesquisas clínicas, mas sua observância no manejo clínico é recomendada (CAPUCHO, 2016; JACKEVICIUS; LI; TU, 2008; LEBEAU et al., 2014; MALACHIAS et al., 2016). Um estudo realizado em município brasileiro, por exemplo, verifica que, do total de sete lotes de medicamentos anti-hipertensivos disponibilizados pelo sistema público de saúde, cinco apresentavam desvio de qualidade (BIANCHIN et al., 2012). Tal dado corrobora com apontamento para o desconhecimento do panorama da qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil (BARATA-SILVA et al., 2017).

Em razão dos diferentes aspectos que influenciam o resultado terapêutico, perpassando aspectos individuais e comunitários, cada vez mais a personalização do cuidado em saúde se torna necessária e apresenta maior potencial de êxito (OPAS/OMS, 2015). O crescimento do interesse pela farmacogenômica, estudos pragmáticos e ensaios de N-de-1 demonstra justamente isso (SACRISTÁN; DILLA, 2018). Particularmente se tratando do ensaio N-de-1, este é um modelo de estudo, mas também de prática, que vem sendo discutido para a finalidade de individualizar a escolha terapêutica a partir da avaliação da efetividade de tratamentos (LARSON, 2010; SCHORK, 2015). Algumas vantagens apontadas, como participação do paciente no seu manejo clínico, melhor

entendimento e expressão de suas preferências, tornam este um modelo promissor, embora pouco disseminado (KRAVITZ et al., 2009).

Considerando o risco de morbimortalidade e a complexidade de fatores que podem influenciar o tratamento em HAR, a análise da efetividade da farmacoterapia anti-hipertensiva nesta população utilizando uma abordagem multi-método e embasadas no modelo de ensaio N-de-1 pode ser útil para melhor compreensão de fatores que justifiquem a dificuldade de controle pressórico. Este estudo tem como objetivo principal propor forma de analisar a efetividade da farmacoterapia de HAR. Como objetivos secundários, apresentar resultados provenientes do método proposto e analisar variáveis que possam influenciar diferentes responsabilidades quanto à efetividade dos anti-hipertensivos.

## 5.2 MÉTODO

Trata-se de uma série de ensaios clínicos de N-de-1 modificados dentro da família dos delineamentos de experimentos de caso único (KRAVITZ; DUAN, 2014). Os princípios do ensaio N-de-1 serviram como base para o desenho experimental. Em função do objetivo do estudo, se modificou a estrutura do ensaio N-de-1. Não se testou diferentes tratamentos como em um ensaio N-de-1 convencional, mas sim, se analisou a efetividade do tratamento anti-hipertensivo prescrito em uso. Para tanto, foi desenvolvido protocolo para a realização de teste de efetividade terapêutica em HAR.

O teste triangulou diferentes métodos de aferição de adesão medicamentosa e efetividade do tratamento farmacológico anti-hipertensivo (Figura 1). Foram realizados dois métodos indiretos de aferição de adesão baseados no autorrelato e um método direto com medida do desfecho intermediário (PA) a partir da administração supervisionada dos medicamentos anti-hipertensivos em uso contínuo prescritos. Nos casos de não responsividade perante ao desfecho intermediário após administração de medicamentos, o protocolo previu coleta de amostras de medicamentos para avaliação do teor de princípio ativo e realização de nova rodada de avaliação da PA após administração de medicamentos anti-hipertensivos. O detalhamento do teste encontra-se em apêndice do artigo.

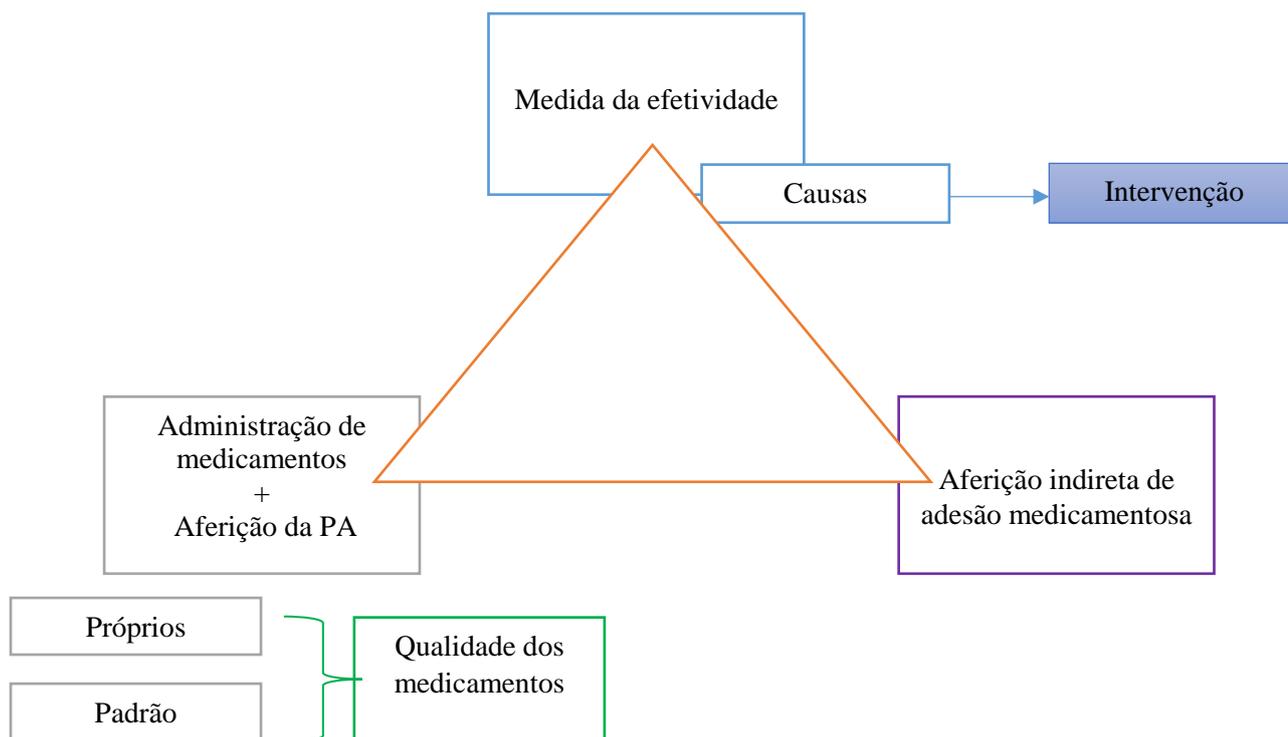


Figura 1. Esquema de triangulação de métodos proposta para medida da efetividade do tratamento anti-hipertensivo.

Os métodos indiretos para aferição da adesão foram *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012) e revisão da farmacoterapia Brown Bag (BB) (NATHAN et al., 1999). A partir da identificação dos problemas relacionados à farmacoterapia realizada durante a revisão da farmacoterapia BB, se aferiu a adesão medicamentosa de anti-hipertensivos, denominado como autorrelato BB. O instrumento BMQ foi utilizado para propiciar a comparação entre os métodos indiretos (dados não publicados). A escolha se baseou na melhor especificidade e sensibilidade deste instrumento em relação ao *Teste de Morinsky-Green* em hipertensos (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012; OLIBONI; DE CASTRO, 2017).

Foi realizado um piloto com 5 pacientes para revisão, adequação dos procedimentos e treinamento dos envolvidos na aplicação do método; os dados obtidos

não estão contabilizados nos resultados. O presente estudo demonstra os dados oriundos da avaliação do desfecho após administração dos medicamentos anti-hipertensivos, autorrelato BB e análises de princípio ativo dos medicamentos que inicialmente não apresentaram efeito hipotensor.

### **5.2.1 População em estudo**

A população em estudo são adultos hipertensos com controle inadequado de PA atendidos no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O Ambulatório de Hipertensão atende pacientes hipertensos não controlados do município de Porto Alegre e outras cidades do Estado do Rio Grande do Sul (MASSIERER et al., 2012; RODRIGUES; MOREIRA; DE CASTRO, 2015).

A amostra foi constituída por conveniência, por meio de encaminhamento da equipe assistencial de pessoas que cumpriram os critérios de inclusão: estar há pelo menos três consultas consecutivas com níveis de  $PA \geq 140/90$  mmHg e utilizando pelo menos três medicamentos anti-hipertensivos prescritos, incluindo um diurético. Não se incluíram pacientes com distúrbios cognitivos ou psiquiátricos que não permitiam respostas a comandos verbais, dificuldades de locomoção e com HAS secundária já diagnosticada no momento do encaminhamento.

As pessoas que preencheram os critérios de inclusão foram convidadas para participar da pesquisa e os que aceitaram foram orientados em como proceder para o dia da realização do teste, sendo o mesmo agendado. Os testes foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Contatos telefônicos prévios para confirmação de presença foram realizados, tendo como regra para os ausentes, a realização de três tentativas de contato; caso não houvesse sucesso nestas tentativas, estes pacientes não foram incluídos no estudo. A realização dos testes ocorreu entre os meses de março e outubro de 2017.

### 5.2.2 Análise Estatística

As informações de interesse foram digitadas em banco de dados e analisados no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 18.0. Foi utilizada estatística descritiva com análises de frequências, médias e desvio padrão. Se realizou teste de qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para variáveis categóricas e teste *t-student* ou ANOVA para variáveis quantitativas, a fim de se analisar diferenças estatísticas das variáveis entre os diferentes grupos de respostas (controlado, responsivo e não-responsivo). As diferenças com valor de  $p \leq 0,05$  foram consideradas significativas. Os resultados do teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) inicialmente significativos, passaram por análise de resíduo ajustado, e o valor de  $p$  calculado pelo teste *Fisher's Exact*. Para as variáveis com valor de  $p$  significativo no teste ANOVA, foi realizado o teste de *Tukey HSD* para identificar entre qual grupo estaria a diferença.

### 5.2.3 Aspectos Éticos

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi apresentado no dia do encontro agendado e a partir da concordância em participar o mesmo foi firmado pelo participante e por um dos pesquisadores. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, sob número CAEE 61281816.2.0000.5327, obedecendo os critérios éticos estabelecidos na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

## 5.3 RESULTADOS

Cento e noventa e três pessoas foram encaminhadas pela equipe assistencial as quais preenchem os critérios de inclusão; inicialmente 136 aceitaram participar, sendo que 83 participantes compareceram para realização do teste (Figura 2). Dos 17 não-responsivos, 11 realizaram o segundo teste terapêutico e 6 não compareceram (percentual de desistência=7,2%), 14 tiveram seus medicamentos analisados quanto ao teor do fármaco e 3 não possuíam quantidade amostral suficiente para análise. Os teores

de princípio ativo estavam adequados para os medicamentos de apenas 4 participantes; 10 participantes possuíam pelo menos um medicamento com teor inadequado.

As características basais dos participantes estão apresentadas segundo responsividade ao teste e valores de p de acordo com análise estatística inicial (Tabela 1). Após segunda análise estatística, verificou-se que o grupo dos controlados em relação ao grupo dos responsivos possui menos anti-hipertensivos prescritos ( $p=0,04$ ), menor valor de PAS referência (PAS de consultório no dia do recrutamento para participar da pesquisa) ( $p=0,03$ ) e menor percentual de consultas médicas com PA fora do alvo nos últimos 3 anos ( $p=0,02$ ). O grupo dos controlados também apresentou menor número de exames de MAPA em prontuário em relação aos demais grupos ( $p=0,02$ ). O grupo dos não-responsivos apresentou maior frequência preto/pardo do que os demais ( $p=0,05$ ).

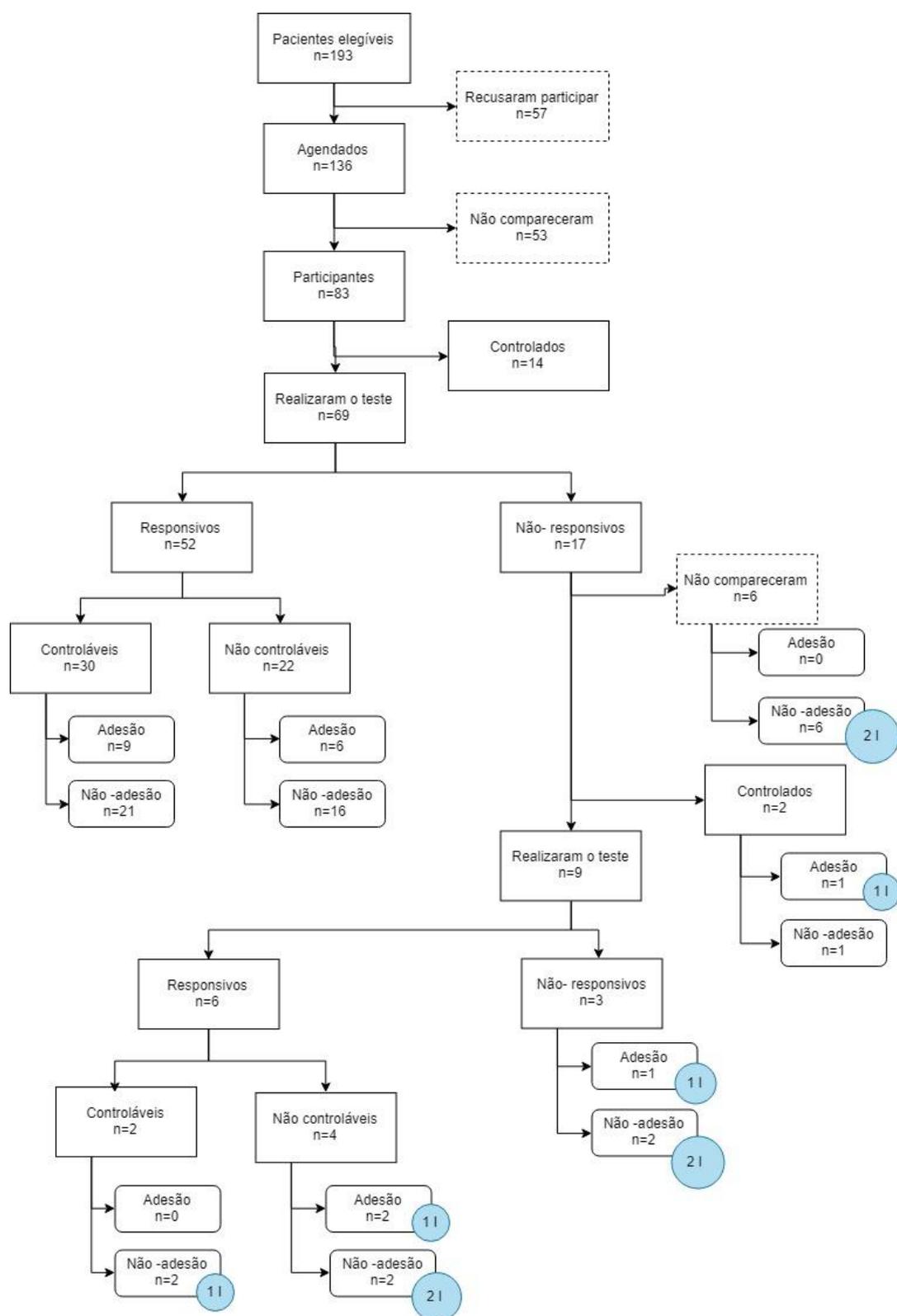


Figura 2. Fluxograma dos principais resultados. Círculos azuis indicam número de pacientes com inadequações dos medicamentos próprios utilizados no primeiro teste. I: presença de inadequações quanto ao princípio ativo dos medicamentos utilizados no primeiro teste.

Tabela 1. Características da amostra de acordo com grupo de responsividade ao primeiro teste

Características	Grupos			Total	p-valor
	Controlados	Responsivos	Não-responsivos		
	n=14	n=52	n=17	n=83	
Idade (anos)					
média ± dp	61,8 ±16,2	65,8 ± 10,3	60,0 ± 11,8	64,0 ±11,9	0,16 *
Gênero - n (%)					
Feminino	8 (57,1)	30 (57,7)	11 (64,7)	49 (59,0)	0,87 **
Etnia- n (%)					
Branco	11 (78,6)	43 (82,7)	9 (52,9)	63 (75,9)	0,04 **
Preto/pardo	3 (21,4)	9 (17,3)	8 (47,1)	20 (24,1)	
Estado civil - n (%)					
Casado	8 (57,1)	25 (48,1)	8 (47,1)	41 (49,4)	0,82 **
Não-casado	6 (42,9)	27 (51,9)	9 (52,9)	42 (50,6)	
Escolaridade - n (%)					
Ensino fundamental incompleto	7 (50,0)	22 (42,3)	6 (35,3)	35 (42,2)	0,80 **
Ensino médio incompleto	5 (35,7)	20 (38,5)	9 (52,9)	34 (41,0)	
Ensino médio completo/Superior	2 (14,3)	10 (19,2)	2 (11,8)	14 (16,8)	
Ocupação- n (%)					
Em atividade	11 (78,6)	41 (78,9)	15 (88,2)	67 (80,7)	0,68 **
Aposentado	3 (21,4)	11 (21,1)	2 (11,8)	16 (19,3)	
Local de Moradia - n (%)					
Porto Alegre	10 (71,4)	23 (44,2)	5 (29,4)	38 (45,8)	0,31 **
Região Metropolitana	3 (21,4)	23 (44,2)	11 (64,7)	37 (44,6)	
Interior do Rio Grande do Sul	1 (7,2)	5 (11,6)	1 (5,9)	7 (8,4)	
Número de comorbidades					
média ± dp	4,4 ±1,8	4,4 ± 1,9	3,7 ± 1,0	4,2 ±1,8	0,41 *
Número de medicamentos prescritos					
média ± dp	7,9 ±3,2	9,65 ± 2,7	8,8 ± 2,0	9,2 ±2,7	0,08 *

Número de anti-hipertensivos prescritos					
média ± dp	4,2 ± 0,9	5,1 ± 1,3	5,1 ± 1,1	4,9 ± 1,2	0,05 *
Relato de evento adverso à anti-hipertensivos - n (%)					
	4 (28,6)	20 (38,5)	5 (29,4)	29 (34,9)	0,68 **
Tempo acompanhamento médico (anos)					
média ± dp	9,4 ± 7,1	7,8 ± 4,9	6,4 ± 4,4	7,7 ± 5,3	0,29 *
Tempo acompanhamento farmacêutico (anos)					
média ± dp	4,0 ± 1,4	4,1 ± 2,6	2,9 ± 2,2	3,8 ± 2,5	0,48 *
Atendimento farmacêutico/ atendimento médico – n (%)					
	2/14 (14,3)	25/52 (48,1)	7/17 (41,2)	34/83 (41,0)	0,07 **
Número de consultas médicas nos últimos 3 anos					
média ± dp	9,6 ± 3,9	10,4 ± 3,3	9,7 ± 3,7	10,1 ± 3,5	0,61 *
Número de consultas farmacêuticas nos últimos 3 anos•					
média ± dp	14,0 ± 1,4	6,9 ± 4,0	7,0 ± 6,2	7,3 ± 4,8	0,12 *
Número de presenças em consultas médicas nos últimos 3 anos					
média ± dp	8,5 ± 3,8	8,9 ± 3,0	7,7 ± 3,7	8,6 ± 3,3	0,41 *
Número de presenças em consultas farmacêuticas nos últimos 3 anos •					
média ± dp	13,5 ± 0,7	5,8 ± 3,6	5,4 ± 5,1	5,0 ± 4,2	0,04 *
PA>140/90 mmHg nas consultas médicas nos últimos 3 anos (%)					
Média (IC 95%)	69,5 (57,4- 81,6)	85,1 (80,0- 90,2)	84,2 (73,9- 94,4)	82,3 (78,0- 86,6)	0,03 *
PA>140/90 mmHg nas consultas farmacêuticas nos últimos 3 anos (%) •					
Média (IC 95%)	52,2 (42,9- 61,5)	71,0 (57,6- 84,4)	79,6 (50,5- 100)	71,6 (60,7- 82,6)	0,56 *

Realização de MAPA - n (%)						0,01
Sim	5 (35,7)	40 (76,9)	13 (76,5)	58 (69,9)		**
Exame de MAPA- n (%)						0,87
Normal	1 (20,0)	8(20,0)	3 (23,1)	11 (18,9)		**
Hipertensão ambulatorial	4 (80,0)	32 (80,0)	10 (76,9)	47 (81,0)		

dp: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; MAPA: monitoramento ambulatorial de pressão arterial; \* ANOVA, \*\* qui-quadrado

• corresponde a 34 participantes em acompanhamento farmacêutico

### 5.3.1 Avaliação da adesão por autorrelato BB

A Tabela 2 apresenta os resultados de adesão medicamentosa a anti-hipertensivos segundo autorrelato BB, não estando incluídos os participantes do grupo dos controlados em virtude de não continuarem a realização do teste conforme protocolo de pesquisa. Para os participantes com não-adesão primária isolada ou combinada, os medicamentos prescritos que os participantes não possuíam consigo não foram administrados. Entre os participantes com não-adesão secundária, dois indivíduos se negaram a administrar conforme prescrito, sendo administrados os medicamentos conforme uso habitual divergente ao preconizado. Estes dois participantes, conforme classificação do desfecho, tiveram como responsividade responsivo controlável e outro como não-controlável.

Tabela 2. Adesão medicamentosa pelo autorrelato BB segundo os grupos de responsividade ao primeiro teste

	Responsivos n=52			Não- responsivos n=17	Total n=69	p- valor
	Controláveis n=30	Não- controláveis n=22	Total dos responsivos n=52			
<b>Adesão presumida – n (%)</b>	9 (30)	6 (27,3)	15 (28,8)	4 (23,5)	19 (27,5)	0,76*
<b>Não-adesão – n (%)</b>	21 (70)	16 (72,7)	37 (71,2)	13 (76,5)	50 (72,5)	

- Não-adesão primária	6 (20)	4 (18,2)	10 (19,2)	4 (23,5)	14(20,3)	0,05* *
- Não-adesão secundária	13 (43,3)	7 (31,8)	20 (38,5)	2 (11,8)	22 (31,9)	
- Não-adesão combinada	2 (6,7)	5 (22,7)	7 (13,5)	7(41,2)	14 (20,3)	

\*\* qui-quadrado

### 5.3.2 Avaliação de responsividade conforme desfecho intermediário após administração de medicamentos anti-hipertensivos

O resultado do desfecho intermediário para o primeiro teste encontra-se exposto na Tabela 3.

Tabela 3. Valores de pressão de acordo com grupos de responsividade

	Grupos				p valor
	Controlados n=14	Responsivos n=52	Não-responsivos n=17	Total n=83	
<b>PAS</b>					
média ± dp					
Referência	154,6 ± 12,8	170,3 ± 21,6	166,2 ± 17,5	166,9 ± 20,3	0,03*
Basal	126,5 ± 8,4	166,13 ± 20,5	151,7 ± 12,5	156,49 ± 22,82	<0,01*
1h	Na	141,63 ± 23,5	154,35 ± 16,5	144,77 ± 22,6	0,04▪
2h	Na	137,6 ± 22,8	160,41 ± 14,3	143,2 ± 23,2	<0,01▪
<b>PAD</b>					
média ± dp					
Referência	87,4 ± 9,6	89,75 ± 15,2	92,6 ± 12,8	89,9 ± 13,8	0,59*
Basal	77,9 ± 5,6	88,4 ± 14,7	83,5 ± 14,5	85,7 ± 14,0	0,03*
1h	Na	76,1 ± 13,1	85,2 ± 12,9	78,32 ± 13,5	0,02▪
2h	Na	73,4 ± 12,6	86,2 ± 13,5	76,54 ± 13,9	<0,01▪
<b>Número de anti-hipertensivos testados</b>					
média ± dp	Na	4,5 ± 1,3	3,8 ± 1,1	4,3 ± 1,3	0,04▪

na: não se aplica/ dp: desvio padrão/ PAS: pressão arterial sistólica/PAD: pressão arterial diastólica/ ▪t-student/ \* ANOVA. Referência: PA média de consultório referente ao dia do recrutamento para pesquisa, registrada no prontuário. Basal: antes da

administração dos medicamentos, no dia do teste. 1h: medida da PA 1 hora após a administração dos medicamentos. 2h: medida da PA 2 horas após a administração dos medicamentos.

A fim de excluir possíveis confundidores nos valores de PA após administração dos medicamentos anti-hipertensivos, analisou-se o perfil de medicamentos anti-hipertensivos prescritos e administrados. Foram identificadas 66 tipos de prescrições de medicamentos anti-hipertensivos e 57 associações de medicamentos anti-hipertensivos administradas, com repetições entre os participantes de 11 prescrições e cinco associações de medicamentos administradas. Em continuidade, não se identificou nenhuma associação de medicamentos prescrita contraindicada, nem contendo interações medicamentosas relevantes que influenciasses nos valores de PA.

No grupo dos responsivos, se identificaram 30 participantes controláveis e 22 não-controláveis, onde o subgrupo dos não-controláveis apresentou idade mais avançada, PAS basal mais elevada e menos anti-hipertensivos prescritos (Tabela 5).

Tabela 5 Características estatisticamente significativas entre os subgrupos responsivos controláveis e não-controláveis do primeiro teste

<b>Características</b>	<b>Controláveis n=30</b>	<b>Não controláveis n=22</b>	<b>Total n=52</b>	<b>p-valor</b>
média ± dp				
Idade (anos)	63,4 ± 10,0	69,1 ± 9,9	65,8 ± 10,3	0,05
PAS basal	156,9 ± 17,9	178,7 ± 17,0	166,13 ± 20,5	<0,01
Número de anti-hipertensivos prescritos	5,4 ± 1,2	4,6 ± 1,0	5,1 ± 1,3	0,01

Considerando todos os participantes (n=83), se identificou delta de diminuição 9,2/4,3mmHg (p<0,05) entre PA referência (a de consultório) e basal (nos dias dos testes, antes da administração dos medicamentos anti-hipertensivos). Em 62 casos o delta de PAS referência e basal foi  $\geq 20$ mmHg. Excluindo-se destes casos os controlados (n=14), cuja PAS basal é inferior a 140mmHg, o delta médio entre PAS referência e basal é de 17mmHg. No entanto, em 21 casos houve o contrário, a PAS basal teve um aumento médio de 18,6mmHg em comparação à PAS referência. Estes 21 casos estão

distribuídos nos grupos de responsividade ao primeiro teste, sendo 3 participantes não-responsivos, 9 responsivos controláveis e 9 responsivos não controláveis.

### 5.3.3 Proposta de resultado padrão

O resultado padrão com base na avaliação da adesão pelo autorrelato BB e desfecho após administração de medicamentos anti-hipertensivos está na Tabela 6.

Tabela 6. Resultado padrão considerando classificação de adesão pelo autorrelato BB e responsividade da PA após administração dos medicamentos anti-hipertensivos, conforme delta pressórico entre pressão arterial basal e após duas horas de administração dos medicamentos

Responsivos controláveis (n=30)				
Classificação adesão	N	PA Basal (mmHg)	Sistólica $\Delta$ (%)	Diastólica $\Delta$ (%)
Adesão presumida	9	163,4 / 92,0	24,3 (4,2 44,3)	24,4 (5,4 49,6)
Não-adesão primária	6	155,8 / 89,3	19,1 (10,6 33,0)	14,9 (0 28,2)
Não-adesão secundária	13	154,9 / 86,7	21,7 (8,7 41,9)	21,8 (4,2 41,0)
Não-adesão combinada	2	143,5 / 93,5	13,4 (2,0 24,0)	13,4 (5,3 21,5)
Responsivos não controláveis (n=22)				
Classificação adesão	N	PA Basal (mmHg)	Sistólica $\Delta$ (%)	Diastólica $\Delta$ (%)
Adesão presumida	6	178,3 / 89,7	8,5 (1,0 13,9)	8,7 (1,3 14,4)
Não-adesão primária	4	170,8 / 86,5	8,6 (4,5 19,2)	11,3 (0 20,2)
Não-adesão secundária	7	179,9 / 83,4	13,8 (5,3 28,1)	12,1 (1,7 21,7)
Não-adesão combinada	5	184,0 / 90,6	10,1 (2 23,3)	9,3 (3,8 14,3)
Não responsivos (n=17)				
Classificação adesão	N	PA Basal (mmHg)	Sistólica $\Delta$ (%)	Diastólica $\Delta$ (%)

<b>Adesão presumida</b>	4	145,2 / 77,8	-8,6 (-15,3 - 2,3)	-9,1 (-25,9 - 2,1)
<b>Não-adesão primária</b>	4	150,7 / 84,5	-4,3 (-7,3 0)	-5,7 (-13,6 - 4,7)
<b>Não-adesão secundária</b>	2	165,0 / 84,5	-7,5 (-15,1 0)	-0,2 (-2,5 2,0)
<b>Não-adesão combinada</b>	7	152,1 / 86,0	-4,5 (-9,2 0)	-0,7 (-8,3 2,9)

N: número de participantes.

PA basal= pressão arterial média basal, no dia do teste antes da administração dos medicamentos.

Sistólica  $\Delta$  (%) = delta médio de pressão arterial sistólica (PAS). (PAS basal – PAS 2 horas após administração de medicamentos/ PAS basal) \*100. Entre parênteses, faixa de percentual de diminuição/aumento da PA. Valores negativos de delta representam aumento de PA.

Diastólica  $\Delta$  (%) = delta médio de pressão arterial diastólica (PAD). (PAD basal – PAD 2 horas após administração de medicamentos/PAD basal) \*100. Entre parênteses, faixa de percentual de diminuição/aumento da PA. Valores negativos de delta representam aumento de PA.

### **5.3.4 Grupo dos não-responsivos: Análise de qualidade dos medicamentos do primeiro teste e realização do segundo teste**

#### *5.3.4.1 Análise de qualidade dos medicamentos*

Dos 17 participantes do grupo dos não-responsivos, 14 submeteram seus medicamentos, administrados no primeiro teste, ao controle de qualidade. Dos pacientes que tiveram seus medicamentos analisados, dez tinham pelo menos um medicamento com teor do princípio ativo inferior ao preconizado nas farmacopeias. Quatro participantes estavam com besilato de anlodipino inadequados; dois com besilato de anlodipino e tartarato de metoprolol; dois com espironolactona; um com maleato de enalapril; e um com maleato de enalapril e besilato de anlodipino inadequados. O besilato de anlodipino foi o medicamento que apresentou maior problema quanto ao teor, de 10 análises, 7 estavam com teor abaixo da faixa de aceitabilidade. Os medicamentos maleato de enalapril, espironolactona e tartarato de metoprolol, apresentaram as proporções de 2:5, 2:5 e 2:8 (número de inadequações: número de

análises realizadas) de inadequações para análises, respectivamente. Os medicamentos hidroclorotiazida, propranolol, furosemida, losartana, atenolol, captopril e clortalidona com 6, 3, 2, 2, 1, 1 e 1 análises, respectivamente, apresentaram teores aceitáveis de princípio ativo.

#### 5.3.4.2 Avaliação de responsividade conforme desfecho intermediário após administração de medicamentos anti-hipertensivos – Segundo teste

O protocolo previa realização de segundo teste para os não-responsivos ao primeiro. Dos 17 participantes não-responsivos, 11 compareceram ao segundo teste, sendo que dois participantes se encontravam controlados antes mesmo da administração dos medicamentos, ou seja, apresentaram PA basal no segundo teste <140/90mmHg, e nove realizaram o segundo teste por estarem inicialmente com PA descontrolada. O intervalo de tempo entre os testes variou de uma semana a dois meses, tendo média de intervalo de tempo de um mês entre testes. Foi administrado a cada paciente os medicamentos adquiridos pelo Hospital, o qual controla a qualidade dos fornecedores. A administração dos medicamentos seguiu conforme a prescrição médica. O comportamento do desfecho intermediário no segundo teste está disposto na Tabela 8.

Tabela 7. Valores de pressão de acordo com grupos de responsividade no segundo teste

	Grupos				p valor
	Controlados n=2	Responsivos n=6	Não- responsivos n=3	Total n=11	
<b>PAS</b>					
média ± dp					
Basal	117,5 ± 5,5	154,3 ± 11,4	152,7 ± 10,2	147,2 ± 13,7 144,77 ±	0,03*
1h	na	142,8 ± 11,5	166,3 ± 8,4	22,6	0,07▪
2h	na	141,2 ± 5,8	166,0 ± 7,3	143,2 ± 23,2	<0,01▪
<b>PAD</b>					
média ± dp					
Basal	71,0 ± 10,0	83,2 ± 13,9	76,3 ± 16,2	79,1 ± 12,8	0,72*
1h	na	80,8 ± 20,4	76,6 ± 13,8	78,32 ± 13,5	0,80▪
2h	na	75,3 ± 15,4	76,6 ± 10,4	76,54 ± 13,9	0,92▪

Número de anti-hipertensivos testados  
 média  $\pm$  dp na 4,3  $\pm$  1,0 4,7  $\pm$  0,7 4,4  $\pm$  1,6 0,71<sup>▪</sup>

Participante com medicamento inadequado no primeiro teste terapêutico  
 n (%) 1(50) 4 (66,7) 3(100) 8 (72,7) 0,22<sup>\*\*</sup>

na: não se aplica/ dp: desvio padrão/ PAS: pressão arterial sistólica/PAD: pressão arterial diastólica/ <sup>▪</sup>t-student/ <sup>\*\*</sup> qui-quadrado

Basal: antes da administração dos medicamentos, no dia do teste.

1h: medida da PA 1 hora após a administração

2h: medida da PA 2 horas após a administração.

#### 5.3.4.3 Combinação dos resultados do primeiro teste, análise de qualidade dos medicamentos e segundo teste

Os resultados dos testes do grupo dos não-responsivos considerando análises dos medicamentos encontram-se dispostos na Tabela 9:

Tabela 8 Combinação dos resultados do segundo e primeiro testes e análises de qualidade dos medicamentos

Responsividade primeiro teste	Autorrelato BB	Análise de qualidade	Responsividade segundo teste	$\Delta$ (mmHg)
<b>Não responsivos</b> <b>n=17</b>	Adesão presumida n=4	inadequação anlodipino	Controlado	
		inadequação anlodipino	Responsivo não controlável	3/8
		sem análise	Responsivo não controlável	39/10
		inadequações anlodipino e metoprolol	Não-responsivo	-17/-9
		Adequados	Não compareceu	

Não-adesão primária n=4	inadequações anlodipino e enalapril	Responsivo não controlável	5/6
	inadequação espironolactona sem análise	Não compareceu	
		Não compareceu	
Não-adesão secundária n=2	inadequações anlodipino e metoprolol	Não-responsivo	- 14/-1
	inadequação anlodipino	Responsivo não controlável	12/7
Não-adesão combinada n=7	Adequados	Não compareceu	
	inadequação enalapril	Não compareceu	
	inadequação espironolactona	Não-responsivo	-9/+9
	inadequação anlodipino	Responsivo controlável	6/3
	Adequados	Não compareceu	
	Adequados sem análise	Controlado	
		Responsivo controlável	

$\Delta$ : delta pressórico. PA basal – PA 2h após administração dos medicamentos, no segundo teste. Valores apresentados como delta de PA sistólica/diastólica. Valores negativos indicam aumento da PA após administração dos medicamentos.

### 5.3.5 Interpretação dos resultados

A partir do resultado padrão do teste, envolvendo etapa de avaliação do desfecho após administração dos medicamentos e autorrelato BB, se propôs interpretação para as possíveis causas para dificuldade de alcance de metas terapêuticas em hipertensos aparentemente resistentes (Figura 3).

	Interpretação	Comentários
--	---------------	-------------

Resultado padrão do teste		
Controlado n=14	Tratamento efetivo Adesão medicamentosa Efeito do jaleco branco	Efeito do jaleco branco nas consultas médicas não pode ser descartado Mudança no comportamento para adesão medicamentosa e/ou qualidade dos medicamentos em uso contínuo entre o período do convite de participação e realização da pesquisa
Adesão presumida n=9	Tratamento efetivo Não-adesão medicamentosa prévia	Falsa adesão medicamentosa no autorrelato BB
Responsivo controlável Não-adesão primária n=6	Inércia terapêutica (hiperprescrição)	Prescrição além do necessário provavelmente influenciada por percepção equivocada de adesão medicamentosa prévia
Não-adesão secundária n=13	Tratamento efetivo Não-adesão medicamentosa prévia	
Não-adesão combinada n=2	Não-adesão medicamentosa prévia e/ou	

		Inércia terapêutica (hiperprescrição)	
Responsivo não controlável	Adesão presumida n=6	Não-adesão medicamentosa prévia ou Inércia terapêutica (hipoprescrição)	Falsa adesão medicamentosa no autorrelato BB no caso de confirmação de não-adesão ou Prescrição aquém do necessário provavelmente influenciada por percepção equivocada de não-adesão medicamentosa prévia
	Não-adesão primária n=4	Não-adesão medicamentosa prévia	
	Não-adesão secundária n=7	Não-adesão medicamentosa prévia	
	Não-adesão combinada n=5	Não-adesão medicamentosa prévia e/ou Inércia terapêutica (hipoprescrição)	

<p>Confirmado n=3</p>	<p>Tratamento inefetivo Inadequação da prescrição</p>	<p>Independentemente dos resultados do autorrelato BB e qualidade dos medicamentos de uso contínuo prévio, a prescrição encontra-se inadequada por confirmar não responsividade. Possibilidades de idiosincrasias ou hipertensão verdadeiramente resistente.</p>
<p>Não responsivo</p>	<p>Mudança de fenótipo Análise caso a caso. É necessário considerar autorrelato BB e qualidade dos medicamentos em uso contínuo, referentes ao primeiro teste.</p>	
<p>Responsivos controlável n=2</p>	<p>Tratamento efetivo Problemas de qualidade do medicamento de uso contínuo prévio e/ou Não-adesão medicamentosa prévia</p>	
<p>Responsivo não controlável n=4</p>	<p>Problemas de qualidade do medicamento de uso contínuo prévio e/ou</p>	

	<p>Não-adesão medicamentosa prévia</p> <p>e/ou</p> <p>Inércia terapêutica (hipoprescrição)</p>	
<p>Controlado</p> <p>n=2</p>	<p>Tratamento efetivo</p> <p>Problemas de qualidade dos medicamentos de uso contínuo prévio</p> <p>e/ou</p> <p>Não-adesão medicamentosa prévia</p>	<p>Houve mudanças no período entre os testes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Na qualidade dos medicamentos testados e em uso contínuo entre primeiro e segundo teste</li> </ul> <p>e/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No comportamento de adesão medicamentosa entre o primeiro e segundo teste</li> </ul>

Figura 3. Quadro explicativo do resultado padrão do teste e interpretação.

#### 5.4 DISCUSSÃO

O teste proposto, a partir do princípio de personalização do ensaio N-de-1 e triangulação de métodos, permitiu identificar uma série de situações que podem ser úteis para fundamentar intervenções propositivas para alcance de melhores desfechos clínicos em hipertensos aparentemente resistentes. Os resultados encontrados, somados à análise pormenorizada de suas causas, permite melhor compreensão do caso clínico de cada paciente. A personalização do manejo clínico já é apontada como estratégica de grande capacidade de êxito (NCPIE, 2007; SABATÉ, 2003). A partir do teste, se conseguiu identificar a efetividade da farmacoterapia anti-hipertensiva, bem como alguns fatores relacionados, como a não-adesão medicamentosa e qualidade dos medicamentos em uso. Destacam-se a qualidade dos produtos farmacêuticos como um fator que necessita ser levado mais em consideração no acompanhamento clínico, principalmente quando

houver oscilações em pacientes antes controlados, e a não-adesão primária em virtude de falta de acesso.

Com base nas variáveis analisadas de acordo com grupo de responsividade a partir da avaliação do desfecho intermediário se desenharam algumas características nos controlados, nos não-responsivos e entre os subgrupos dos responsivos. A etapa do autorrelato BB fornece informações para discussão mais detalhada. Ainda, a estratégia de repetição do teste alinhada à análise de qualidade dos medicamentos utilizados pelos não-responsivos demonstra uma variabilidade ainda maior de possibilidades sobre efetividade do tratamento.

Os controlados, que não necessitaram realizar o teste em virtude de já chegarem com a PA <140/90mmHg antes mesmo da administração dos medicamentos, apresentaram menores taxas de descontrole pressórico no histórico de consultas médicas, PAS referência (de consultório) menor, menos anti-hipertensivos prescritos e menos exames de MAPA descritos em prontuário, desenhando um quadro de menor gravidade. Embora a observância dos critérios iniciais de inclusão, ou seja, rotulados como hipertensos aparentemente resistentes, estes participantes apresentaram um comportamento distinto da PA em consultas ambulatoriais e na pesquisa, visto que já chegaram controlados ao teste. Portanto, levanta-se a hipótese de efeito do jaleco branco. Outras hipóteses para justificar o controle antes mesmo da realização do teste seriam que, entre o período da consulta e início da pesquisa, houve modificação da qualidade dos medicamentos em uso, melhora da adesão em função da participação no teste, mudança quanto ao acesso aos medicamentos, passando a ter o insumo para seu tratamento, ou ainda previamente nas últimas consultas ambulatoriais não estavam tendo adesão medicamentosa por algum fator comportamental que foi modificado antes do teste. Uma limitação foi não terem sido aferidas a adesão ao tratamento e a qualidade dos medicamentos neste grupo, uma vez que como já estavam controlados no início do experimento, não foi realizada administração dos medicamentos nem a revisão da farmacoterapia com autorrelato BB. Ainda, os exames de MAPA são relativos aos já realizados na rotina.

O comportamento distinto da PA não foi exclusivo do grupo dos controlados, foi também significativo em toda a amostra, inclusive na análise sem considerar o grupo dos controlados, em que a PA basal foi inferior à referência, medida em consultório, fora do ambiente de pesquisa. A exceção fica em 21 participante cuja PAS basal foi superior à referência. O efeito do jaleco branco, portanto, ainda é uma possibilidade. Outras investigações com hipertensos aparentemente resistentes também verificaram esta variabilidade entre medidas de consultório e basais da pesquisa, com até 25% dos pacientes controlados antes dos procedimentos (BUNKER et al., 2011, 2017; GRASSI et al., 2008). Bunker e colaboradores, que descrevem estudo com semelhanças ao aqui adotado, justifica que esta diferença entre a PA do consultório e do experimento pode ser devido à regressão à média ou a mudanças de comportamento dos pacientes a partir do momento que entendem a natureza da pesquisa, passando a ser mais aderentes ao seu tratamento (BUNKER et al., 2017). De fato, orientações prévias ao teste foram realizadas e reforçadas aos possíveis participantes da pesquisa, o que pode ter criado este senso de maior autocuidado.

Entre os responsivos, sem considerar a adesão medicamentosa relatada, os não controláveis distinguiram quanto a PAS basal maior, idade mais avançada e menos anti-hipertensivos prescritos. Tais variáveis podem se justificar devido à dificuldade no manejo com o avançar da idade, principalmente em função de mudanças fisiológicas, como por exemplo, a PAS isolada ser mais elevada na população idosa (WAISMAN, 2017). Como limitação, entretanto, não se pode afirmar que estes fatores distintos entre os subgrupos sejam causas ou efeitos perante à responsividade observada no teste.

No grupo dos responsivos, independente das diferenças de idade, número de anti-hipertensivos prescritos e PAS basal entre os subgrupos, quando se triangulam as informações do autorrelato BB e responsividade, há situações de controle e não-controle pressórico com e sem adesão medicamentosa. A partir destes casos, é possível levantar a hipótese de inércia terapêutica e confirmação de não-adesão medicamentosa. Por exemplo, confirma-se a não-adesão medicamentosa entre os responsivos não controláveis sem adesão primária, isolada ou combinada, em razão não testarem a totalidade da prescrição, visto que não possuíam todo arsenal terapêutico para seu

tratamento no momento da realização do teste. É de se esperar, portanto, um descenso pressórico que não atinja o controle nestes casos. Da mesma forma, se confirma não-adesão medicamentosa no único caso de responsivo não controlável com não-adesão secundária que se recusou a administrar os medicamentos conforme prescrito e administrou conforme seu uso habitual.

Já para os responsivos controláveis sem adesão primária, isolada ou combinada, e para um caso de controlável com não-adesão secundária (que testou conforme seu uso habitual), a situação se distingue. Mesmo não administrando a totalidade da prescrição durante o teste, o participante alcança o controle pressórico. Nestes casos se infere uma inércia terapêutica, no sentido de hiperprescrição, influenciada por uma percepção equivocada de adesão medicamentosa prévia. Supõe-se que, para estes pacientes, a cada consulta, o prescritor acrescentou outro anti-hipertensivo ao tratamento em função dos resultados aquém dos almejados sem observância à adesão medicamentosa prévia. Essa hipótese justificaria o resultado de controle mesmo com administração parcial da prescrição.

Nos casos dos responsivos não controláveis com adesão presumida ou não-adesão secundária, mesmo com a administração dos medicamentos em consonância com a prescrição durante o teste, não houve controle pressórico após duas horas. Estes resultados podem ser influenciados por questões farmacocinéticas, não-adesão medicamentosa prévia ou inércia terapêutica. Sabe-se que o efeito do tratamento anti-hipertensivo pode ser mais tardio. O pico de efeito de certos fármacos só será vislumbrado depois de algumas horas, como, por exemplo, 6 a 8 horas da espironolactona (UPTODATE, 2018). Portanto, nos responsivos não controláveis com não-adesão secundária, mesmo que administrada toda a prescrição, confirma-se a não-adesão medicamentosa prévia. No entanto, para os responsivos não controláveis com adesão presumida, há duas possibilidades: não-adesão medicamentosa prévia delatada a partir da avaliação do desfecho após administração dos medicamentos e não identificada pelo autorrelato BB ou inércia terapêutica, no sentido de hipoprescrição. Na última hipótese de inércia terapêutica, o paciente pode ter realmente adesão medicamentosa, mas sua prescrição não está adequada, necessitando de aprimoramento.

Ainda nos responsivos, a última possibilidade de resultado quando combinados os métodos são os responsivos controláveis com adesão presumida. Partindo da premissa que descenso pressórico após administração dos medicamentos anti-hipertensivos, principalmente a níveis de controle, corresponde a não-adesão medicamentosa prévia, tal combinação de resultados seria um contrassenso. Possíveis razões para este achado revelam a falha em avaliar adesão pelo autorrelato BB, método indireto de aferição, podendo ser: inibição em relatar o modo de uso diferente ao prescrito ou falta de percepção de que utilizam de forma diferente em casa.

Os não-responsivos ao primeiro teste se diferenciam dos demais pela etnia predominante preta/parda e número menor de anti-hipertensivos testados. Na confirmação do teste, os três participantes que continuaram não-responsivos são mulheres, idosas e afrodescendentes, que são conhecidamente mais propensas a hipertensão resistente ou refratária (MODOLO et al., 2015; SIDDIQUI; DUDENBOSTEL; CALHOUN, 2016). Duas das três não-responsivas possuíam o mesmo perfil de associação de anti-hipertensivos (anlodipino + espironolactona + hidralazina + hidroclorotiazida + metoprolol), que a priori são associações racionais. Investigações futuras sobre esse fato devem ser realizadas.

O número menor de anti-hipertensivos testados entre os não-responsivos se deve aos 11 participantes com não-adesão primária isolada ou combinada. Este fator pode ter contribuído para a falta de responsividade, no entanto, não pode ser visto isoladamente, visto que mesma situação ocorreu nos responsivos. Por esta razão, a confirmação e alinhamento com controle de qualidade foram importantes para elucidar as razões da não-responsividade iniciais. Analisando os resultados do segundo teste em consonância com os demais achados (Tabela 9), a mudança do fenótipo de resposta entre os testes pode ser em função de: inadequações técnicas dos medicamentos em uso no primeiro teste; não - adesão primária isolada ou combinada, com administração parcial dos medicamentos prescritos no primeiro teste em comparação com a totalidade dos medicamentos no segundo teste; medicamentos do segundo teste com qualidades distintas aos inicialmente usados; ou combinação destes fatores. Além disso, se verificou que os pacientes já chegavam ao segundo teste com PA basal inferior ao do primeiro

teste, o que pode ser em função da regressão à média ou melhora da adesão medicamentosa nos períodos entre testes, que não foi controlado e variou de uma semana a dois meses. Uma limitação foi a não realização da medida da adesão por autorrelato no segundo encontro, visto uso de medicamentos fornecidos pela pesquisa, no entanto, se verificou que os tratamentos anti-hipertensivos no período entre os testes não foi modificado.

Importante apontar que alguns fatores confundidores prévios à realização do teste podem estar presentes nos participantes da pesquisa de modo geral, devendo ter cautela nas interpretações dos achados. Algumas questões não controladas são: efeito do jaleco branco, mudança da qualidade dos medicamentos e mudanças de comportamento para adesão medicamentosa entre o período de tempo do convite e participação da pesquisa e entre testes no caso dos não-responsivos.

Salienta-se que o não controle da PA durante o teste não significa que o tratamento ao longo do dia não chegará a níveis mais baixos. A variabilidade farmacocinética interpessoal e das diferentes associações de fármacos testadas podem influenciar neste processo (AVATANEO et al., 2018; BURNIER, 2017; FEYZ et al., 2018). O limitante é que se observou o efeito em apenas duas horas após administração dos anti-hipertensivos; período estipulado com base no início de efeito dos anti-hipertensivos prescritos e em função da viabilidade da pesquisa. Algumas investigações com hipertensos aparentemente resistentes com aferições sequenciais após administração dos medicamentos analisam o efeito em até seis horas ou associam o MAPA para análise nas 24 horas posteriores, conforme apontado sobre revisão do tema (HJØRNHOLM et al., 2018). Por outro lado, a utilização da MAPA torna o teste muito dispendioso. A utilização de monitor automático para medida da PA torna o mesmo mais passível de utilização em países em desenvolvimento.

A própria estipulação de responsividade e sua temporalidade pela avaliação da PA após administração dos medicamentos pode ser discutida. Alguns estudos definem a partir do descenso pressórico de 5mmHg, outros a partir do alcance do controle pressórico no período observado ou até em 24 horas, com valores inferiores a 140/90mmHg ou 135/85mmHg. De maneira geral, se parte do pressuposto de que os

responsivos à administração de anti-hipertensivos apresentam não-adesão medicamentosa prévia e por isso se apresentam como hipertensos aparentemente resistentes (BUNKER et al., 2011, 2017; FADL ELMULA et al., 2013; FEYZ et al., 2018; HAMEED et al., 2016; LINICUS et al., 2015; RUZICKA et al., 2013). Visto as diferenças na temporalidade da medida do desfecho e variabilidade das prescrições de anti-hipertensivos, se adotou como responsividade valores de descenso pressórico no mínimo 5mmHg para as pressões sistólicas ou diastólicas. No grupo dos responsivos não controláveis verificou-se que o descenso foi menor que 10mmHg em 7 casos. Analisando os deltas e relatos de adesão, verificou-se que dentro dos subgrupos de responsividade os descensos pressóricos são menores naqueles com não-adesão primária, o que faz sentido já que houve falta de medicamento para o teste. A exceção fica nos não-controláveis com adesão presumida que apresentaram descenso pressórico próximo aos sem adesão primária, o que corrobora com as hipóteses de não-adesão medicamentosa não identificada pelo autorrelato BB ou por necessidade de adequação da prescrição.

Os resultados do autorrelato BB identificaram 72% dos analisados sem adesão medicamentosa ou 60% da amostra total. Tais valores são expressivos e concordam com alguns dados da literatura que utilizam métodos indiretos de aferição com valores próximos de 60 até 87% de não-adesão em hipertensos (CORRÊA et al., 2016; DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2015; OLIVEIRA-FILHO et al., 2012). No entanto, tal comparação merece cautelas, visto os instrumentos distintos utilizados para aferição da adesão. Até o momento se desconhecem estudos que utilizam o autorrelato a partir da revisão da farmacoterapia BB para aferição indireta de adesão em hipertensos. Além disso, a análise em paralelo com avaliação do desfecho após administração dos medicamentos releva situações em que o autorrelato BB pode ter falhado em avaliar adesão medicamentosa.

A interpretação do desfecho após administração dos medicamentos modificou totalmente quando se triangulou as informações de adesão obtidas no autorrelato BB, levando hipóteses para além da adesão medicamentosa como questões de adequação da prescrição e qualidade dos medicamentos. Por esta razão, a comparação dos achados

deste estudo com aqueles que utilizam *Directly Observed Treatment* (DOT) em hipertensos aparentemente resistentes (HJØRNHOLM et al., 2018) deve ser feita com restrições.

A abordagem multi-método traz diferentes dimensões referentes à efetividade da farmacoterapia, perpassando a adesão medicamentosa (primária e secundária), qualidade de medicamentos e adequações do tratamento prescrito (inércia terapêutica). Embora a presença de limitações, a proposta de análise da efetividade do tratamento anti-hipertensivo em HAR confirma casos de não-adesão medicamentosa prévia, identifica farmacoterapia prescrita efetiva ou inefetiva e levanta outras hipóteses importantes que possam justificar a dificuldade de alcance de metas terapêuticas adequadas nesta população. A combinação de método indireto e direto de aferição de adesão, como a avaliação da resposta da PA após administração dos medicamentos anti-hipertensivos prescritos, é uma estratégia promissora, requerendo maiores estudos para sua implantação na prática clínica.

## 5.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pela riqueza de possibilidades e resultados encontrados, a associação de abordagens, bem como sua personalização para cada caso específico, embasados nos ensaios N-de-1, pode contribuir no estudo da efetividade do tratamento de hipertensos aparentemente resistentes.

## 5.6 REFERÊNCIAS

AVATANEO, V. et al. Therapeutic drug monitoring guided definition of adherence profiles in resistant hypertension and identification of predictors of poor adherence. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], p. 1–9, 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13706>>

BARATA-SILVA, C. et al. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 362–370, 2017. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-462X2017000300362&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2017000300362&lng=pt&tlng=pt)>

BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 279–289, 2012. Disponível em: <

89102012000200010&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>

BIANCHIN, M. D. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 491–498, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232012000200022&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012000200022&lng=pt&tlng=pt)>

BUNKER, J. et al. How common is true resistant hypertension. **Journal of Human Hypertension**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 137–140, 2011.

BUNKER, J. et al. True Resistant Hypertension Following Observed Drug Ingestion: A Systematic Evaluation. **Journal of Clinical Hypertension**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 250–255, 2017.

BURNIER, M. Drug adherence in hypertension. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 125, p. 142–149, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.015>>

CAPUCHO, H. C. Monitoramento e Avaliação Farmacoterapêutica: o medicamento fez efeito? Qual? **OPAS/OMS – Representação Brasil ISBN**, [s. l.], v. 1, n. 20, p. 1–7, 2016.

CORRÊA, N. B. et al. A practical approach for measurement of antihypertensive medication adherence in patients with resistant hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension : JASH**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 510–516, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27161936>>

DE LA SIERRA, A. Profile of ambulatory blood pressure in resistant hypertension. **Hypertension Research**, [s. l.], v. 36, n. 7, p. 565–569, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/hr.2013.39>>

DE OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Hipertensão pseudo-resistente causada por baixa adesão terapêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 97–102, 2015.

DE SOUZA, W. A. et al. Intensive monitoring of adherence to treatment helps to identify “true” resistant hypertension. **Journal of Clinical Hypertension**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 183–191, 2009.

DURAND, H. et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Hypertension**, [s. l.], v. 35, n. 12, p. 2346–2357, 2017.

FADL ELMULA, F. E. M. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. **Hypertension**, [s. l.], v. 62, n. 3, p. 526–532, 2013.

FEYZ, L. et al. Therapeutic drug monitoring to assess drug adherence in assumed resistant hypertension. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, [s. l.], p. 1, 2018. Disponível em: <<http://insights.ovid.com/crossref?an=00005344-900000000-98609>>

GRASSI, D. et al. Hypertensive urgencies in the emergency department: Evaluating

blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles.

**Journal of Clinical Hypertension**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 662–667, 2008.

HAMEED, M. A. et al. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: Results of a directly observed therapy clinic.

**Journal of Human Hypertension**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 83–89, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2015.38>>

HJØRNHOLM, U. et al. Directly Observed Therapy in Hypertension (DOT-HTN). In: BURNIER, M. (Ed.). **Drug Adherence in Hypertension and Cardiovascular Protection**. [s.l.] : Springer International Publishing AG, 2018. p. 57–85.

HYMAN, D. J.; PAVLIK, V. Medication adherence and resistant hypertension.

**Journal of Human Hypertension**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 213–218, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2014.73>>

JACKEVICIUS, C. A.; LI, P.; TU, J. V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. **Circulation**, [s. l.], v. 117, n. 8, p. 1028–1036, 2008.

KRAVITZ, R. L. et al. Marketing therapeutic precision: Potential facilitators and barriers to adoption of n-of-1 trials. **Contemporary Clinical Trials**, [s. l.], 2009.

KRAVITZ, R. L.; DUAN, N. **Design and Implementation of N-of-1 Trials: A User's Guide** (AHRQ Publication, Ed.). Rockville. Disponível em: <[www.effectivehealthcare.ahrq.gov/N1-Trials.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/N1-Trials.cfm)>.

LARSON, E. B. N-of-1 Trials: A New Future? **J Gen Intern Med**, [s. l.], v. 25, n. 9, p. 891–2, 2010.

LEBEAU, J.-P. et al. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review. **BMC Family Practice**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 130, 2014. Disponível em:

<<http://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-15-130>>

LINICUS, Y. et al. Witnessed drug intake before planned denervation - Always harmless? **International Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 179, p. 125–126, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.162>>

MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. [s. l.], v. 107, 2016.

MASSIERER, D. et al. Prevalência de Hipertensão Resistente em Adultos não Idosos : Estudo Prospectivo em Contexto Ambulatorial. **Arq Bras Cardiol**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 630–635, 2012.

MODOLO, R. et al. Refractory and resistant hypertension: Characteristics and differences observed in a specialized clinic. **Journal of the American Society of Hypertension**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 397–402, 2015.

NATHAN, A. et al. “Brown bag” medication reviews as a means of optimizing patients’ use of medication and of identifying potential clinical problems. **Family**

**Practice**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 278–282, 1999.

NCPIE. Enhancing Prescription Medicine Adherence : A National Action Plan.

**Education**, [s. l.], n. August, p. 1–36, 2007. Disponível em: <www.talkaboutrx.org>

OLIBONI, L. S.; DE CASTRO, M. S. **DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO DE ATENDIMENTO FUNDAMENTADO NA IDENTIFICAÇÃO DA NÃO-ADESÃO À FARMACOTERAPIA**. Porto Alegre.

OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) e o controle da pressão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 99, n. 1, p. 649–658, 2012.

OPAS/OMS. Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica. [s. l.], p. 1–4, 2015.

PIMENTA, E.; CALHOUN, D. A. Resistant hypertension: Incidence, prevalence, and prognosis. **Circulation**, [s. l.], v. 125, n. 13, p. 1594–1596, 2012.

RODRIGUES, F. A.; MOREIRA, L. B.; DE CASTRO, M. S. **Avaliação do controle pressórico de pacientes hipertensos em Seguimento Farmacoterapêutico de acordo com o Índice de Complexidade da Farmacoterapia e Análise de Custo-Efetividade Avaliação do controle pressórico de pacientes hipertensos em Seguimento Farm**. 2015. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, [s. l.], 2015.

RUZICKA, M. et al. Adherence to blood pressure-lowering drugs and resistant hypertension: Should trial of direct observation therapy be part of preassessment for renal denervation? **Canadian Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 29, n. 12, p. 1741.e1-1741.e3, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2013.07.678>

SABATÉ, E. **Adherence to long-term therapies:evidence for action**. Geneva, Switzerland .

SACRISTÁN, J. A.; DILLA, T. Pragmatic trials revisited: Applicability is about individualization. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], p. 2–4, 2018.

SCHORK, N. J. Time for one-person trials. **NATURE**, California, p. 609–611, 2015.

SIDDIQUI, M.; DUDENBOSTEL, T.; CALHOUN, D. A. Resistant and Refractory Hypertension: Antihypertensive Treatment Resistance vs Treatment Failure. **Canadian Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 32, n. 5, p. 603–606, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.06.033>

WAISMAN, G. Hipertensión arterial en el anciano. **Hipertension y Riesgo Vascular**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 61–64, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hipert.2017.03.004>

WHELTON, P. K. et al. 2017

**ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults**. [s.l: s.n.]. Disponível em:

<http://hyper.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>

WHO. A Global Brief on Hypertension. **A global brief on hypertension**, [s. l.], p. 40, 2013. Disponível em: <[http://ish-world.com/downloads/pdf/global\\_brief\\_hypertension.pdf](http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf)>

WILLIAMS, B. et al. **2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology ( ESC ) and the European Society of**. [s.l: s.n.].

## APÊNDICE

### Detalhamento do Teste

Os participantes receberam recomendações e foi agendada a realização do teste durante o turno da manhã. Os que efetivamente compareceram realizaram os passos abaixo descritos.

#### *Orientações para realização do teste*

Foram apresentadas informações aos possíveis participantes por meio de comunicação verbal e escrita (via tríptico explicativo), agendado o teste terapêutico e reforçadas as informações em contato telefônico para confirmação de presença. Tais orientações consistiam em:

- Trazer receita médica válida;
- Trazer os medicamentos anti-hipertensivos em uso e em seu poder, em suas embalagens primária ou secundária;
- Não tomar os anti-hipertensivos do horário da manhã no dia do encontro agendado;
- No mínimo 30 minutos antes de apresentar-se para o teste: não ingerir alimentos, bebidas cafeinadas, álcool e produtos do tabaco;
- No mínimo 60 minutos antes de apresentar-se para o teste: não praticar exercícios físicos moderados a intensos.

#### *Acolhimento e registro dos dados basais*

Aos que compareceram no dia e horário aprazados, em ambiente privado, foi explicado novamente e de forma detalhada os procedimentos e objetivos da pesquisa.

Para aqueles que aceitaram participar, se verificou a observância das orientações prévias e se registrou dados de identificação e PA basal.

#### *Avaliação do desfecho intermediário prévio*

A avaliação do desfecho intermediário se deu a partir das medidas da PA. Para sua aferição, se utilizou equipamento *Microlife* BP 3AC1-1PC, validado conforme protocolo da *European Society of Hypertension* (THOMPSON et al., 2007; TOPOUCHIAN et al., 2006) e se aplicou técnica adequada, realizando três medidas consecutivas, espaçadas de um minuto cada (PICKERING et al., 2005). A média das duas últimas medidas foi calculada e utilizada para avaliação. Nos casos de diferença superior a 10mmHg entre uma medida e outra, se realizou uma quarta medida para cálculo do valor. Os participantes que inicialmente apresentaram PA < 140/90mmHg não prosseguiram a realização do teste.

#### *Início do teste e preparo da administração dos medicamentos – autorrelato*

##### *BB*

Os participantes, portanto, com PA basal  $\geq 140$  e/ou 90mmHg prosseguiram na realização do teste. Os medicamentos apresentados pelos mesmos foram analisados enquanto suas condições de uso. Se transcreveu a receita médica fornecida e se registraram as informações dos medicamentos apresentados (princípio ativo, apresentação, lote, validade, laboratório fabricante e forma de acesso). Solicitou-se a entrega de sacola com os medicamentos em uso. Antes da administração, o pesquisador preparou a dose a ser testada. Para tanto, apontava item a item da receita e demonstrava quais comprimidos iriam ser administrados, de forma que o participante conferisse o medicamento e dose, conforme seu uso habitual. Neste formato bem detalhado, foi possível que o participante fizesse autorrelato de como utilizava habitualmente, estando livre para relatar quando utilizava de maneira diferente da prescrita ou relatou por que não possuía o medicamento naquele momento (NATHAN et al., 1999).

O autorrelato BB durante o preparo da administração dos medicamentos possibilitou identificar não-adesão medicamentosa, juntamente com a causa da mesma. Para classificação perante os tipos de não-adesão, utilizou-se os critérios:

- Não-adesão primária: não aviamento da receita, por dificuldade de acesso ao medicamento, por falta de vontade ou por desconhecimento da prescrição. Identificado a partir da checagem da prescrição com medicamentos apresentados, quando participante não possuía o medicamento prescrito, não fazendo seu uso.

- Não-adesão secundária: uso do medicamento de forma diferente à prescrita, alterando a dosagem diária ou uso de outro agente anti-hipertensivo não prescrito. Identificado durante o preparo da administração, a partir da checagem da prescrição com as doses preparadas de cada medicamento a ser administrado.

- Não-adesão combinada: presença de não-adesão primária e secundária concomitantes. Identificada quando participante não possuía o medicamento prescrito e relatava uso equivocado dos outros anti-hipertensivos.

- Adesão presumida: não identificados problemas quanto ao uso dos medicamentos anti-hipertensivos.

#### *Administração dos medicamentos*

A administração dos medicamentos anti-hipertensivos se deu por via oral, com auxílio de um copo de água, após sua conferência pelo participante e sob a observação do pesquisador. Foram testados os medicamentos que o paciente apresentou, não sendo incluídos os medicamentos faltantes para completar a prescrição. A administração dos medicamentos apresentados obedeceu a dose prescrita ou dose de uso habitual relatado pelo paciente nos casos de não consentimento dos participantes ao cumprimento da prescrição.

#### *Avaliação da adesão medicamentosa – utilização de dois métodos indiretos de aferição*

A não-adesão medicamentosa foi identificada a partir do autorrelato BB durante o preparo da administração dos medicamentos e aplicação do instrumento BMQ entre os intervalos da primeira ou segunda hora de avaliação do desfecho intermediário conforme disponibilidade de sala para sua realização de forma privada.

### *Avaliação do desfecho intermediário na primeira hora do teste*

Após administração dos anti-hipertensivos, os participantes aguardavam sentados em sala com conforto térmico, disponibilidade de TV, jornais e revistas, evitando fumo e ingestão de bebidas ou alimentos - de forma a interferir o mínimo possível nas medidas sequenciais. Transcorrida uma hora, nova aferição da PA foi realizada e registrada seguindo mesma técnica descrita para aferição da PA basal: uso de aparelho automático, três medidas consecutivas espaçadas de um minuto cada e média das duas últimas aferições, caso valores muito discordantes (maiores que 10mmHg), realização de uma quarta medida.

### *Avaliação do desfecho intermediário na segunda hora do teste*

Após duas horas da administração dos medicamentos, foi aferida a PA novamente da mesma forma que as demais medidas (basal e após uma hora de teste): uso de técnica adequada, com aparelho automático, três medidas consecutivas espaçadas de um minuto, realização de uma quarta medida caso necessário e cálculo da média dos dois últimos valores. A média dos valores da PA na segunda hora do teste foi utilizada para classificação da responsividade.

### *Classificação da responsividade*

Os participantes foram divididos em:

- I. Controlados: os que apresentaram PA basal  $<140/90$ mmHg;
- II. Responsivos: os que apresentaram diminuição dos valores de PA após administração dos anti-hipertensivos de no mínimo 5mmHg em PA Sistólica (PAS) ou PA Diastólica (PAD) (HAMEED et al., 2016; STAESSEN; WANG; THIJS, 2001). Os responsivos foram sub-classificados em:
  - a. Controláveis: PA após duas horas  $<140/90$ mmHg
  - b. Não-controláveis: PA após duas horas  $\geq 140/90$ mmHg.
- III. Não-responsivos: os que não apresentaram diminuição dos valores de PA após administração dos anti-hipertensivos.

Considerou-se como ponto de corte o descenso pressórico de 5mmHg por já ter sido utilizado em outros estudos, como a pesquisa de Hameed (2016) fundamentada nos achados de Staessen (2001). Levou-se em consideração para esta classificação a limitação do presente teste, em que não havendo uso contínuo prévio dos medicamentos anti-hipertensivos, o efeito máximo de alguns medicamentos só poderiam ser vislumbrados após horas, dias ou mesmo semanas (BUNKER ET AL., 2017; UPTODATE 2018; MICROMEDEX, 2018). Outra questão a ser observada é a diminuição da PA antes mesmo da administração dos medicamentos anti-hipertensivos (BUNKER et al., 2011; GRASSI et al., 2008).

Por outro lado, também se avaliou a utilização de ponto de corte de 10mmHg para a pressão arterial sistólica, procurando uma análise mais conservadora (FEYZ et al., 2018).

#### *Amostragem de medicamentos*

No caso de pacientes em que não houve resposta farmacológica, ou seja, os utilizados pelos não-responsivos, foram solicitadas amostras para análises de controle de qualidade, caso tivessem uma quantidade mínima dos mesmos. Para que não ocorresse prejuízo aos participantes lhe foram fornecidas quantidades idênticas dos medicamentos amostrados. Foram amostrados no mínimo 5 comprimidos de cada medicamento, em sua embalagem primária, organizados em envelopes contendo as informações: nome do princípio ativo, apresentação, número de comprimidos e identificação interna dos participantes, não identificando nominalmente os mesmos. Essas amostras foram enviadas para doseamento de princípio ativo (Farmacopeia Brasileira 5ª Edição ou *U.S. Pharmacopeia 37*) sendo os resultados classificados como adequados ou inadequados. Os doseamentos foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos, na Faculdade de Farmácia da UFRGS, e serão detalhadamente descritos em outro artigo (JACQUES; DE CASTRO; STEPPE; 2018).

#### *Repetição do teste dos pacientes não-responsivos*

Para os não-responsivos, se repetiu o teste conforme possibilidade de comparecimento e agenda disponível, podendo o intervalo de tempo inter-testes variar

durante o período de coleta de dados. O segundo teste ocorreu da mesma forma que o primeiro com as orientações prévias ao teste, acolhimento e registro dos dados basais, avaliação do desfecho nos três tempos (PA basal, PA após uma hora, PA após duas horas de administração dos medicamentos anti-hipertensivos), administração dos medicamentos e classificação de responsividade. O segundo teste diferiu-se do primeiro quanto à avaliação da adesão medicamentosa e medicamentos testados. Na repetição do teste não houve avaliação de adesão; e os medicamentos testados foram fornecidos pelos pesquisadores e não mais pelos participantes, respeitando prescrição médica, porém de marcas fabricantes diferentes aos anteriores, oriundos da instituição sede da pesquisa.

## 6 ARTIGO 2

### **Adesão Medicamentosa em Hipertensos Aparentemente Resistentes em Ambulatório Especializado do Sul do Brasil**

Juliana Ellwanger, Bruna Coelho Teixeira, Flávio Danni Fuchs, Mauro Silveira de Castro

Autor para correspondência: Mauro Silveira de Castro

Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga 2752, sala 603, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel.: +55 51 33085414; fax: +55 51 33085437. Endereço de e-mail: mauro.silveira@ufrgs.br.

#### RESUMO

**Introdução:** A hipertensão de difícil controle pressórico acarreta em riscos de desfechos cardiovasculares indesejáveis. A taxa de não-adesão medicamentosa nesta população é variável e apresenta diferentes determinantes. Sua identificação, bem como motivos para que ela ocorra auxiliam no manejo clínico destes pacientes.

**Objetivo:** Analisar a adesão medicamentosa a anti-hipertensivos em pacientes hipertensos aparentemente resistentes de ambulatório especializado a partir de dois métodos indiretos de aferição.

**Método:** Trata-se de estudo secundário ao estudo de análise da efetividade da farmacoterapia em hipertensos aparentemente resistentes. Pacientes com histórico de PA alterada em consultório em uso de  $\geq 3$  medicamentos anti-hipertensivos, incluindo diurético e com  $PA \geq 140/90$  mmHg foram analisados quanto a adesão medicamentosa. A

adesão foi aferida a partir do questionário *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) e revisão da farmacoterapia Brown – Bag (BB).

**Resultados:** Foram analisados 69 pacientes, destes 84,1% e 72,5% apresentaram não-adesão medicamentosa, BMQ e autorrelato BB, respectivamente. Os métodos apresentaram boa concordância (PABAK=0,71). O autorrelato distinguiu entre não-adesão primária (28%), secundária (44%) e combinada (28%), motivadas por compreensão, comportamento, acesso e crenças; apresentou associação com escolaridade ( $p=0,02$ ). O BMQ indicou potencial barreira para crenças (78,2%) e recordação (100%); apresentou associação com PA diastólica em consulta ( $p=0,04$ ).

**Conclusões:** A frequência elevada de não-adesão em hipertensos descontrolados e identificação de barreiras são importantes para desenhar manejos para cada paciente. Os métodos apresentam boa concordância, mas diferem quanto aos aspectos da adesão e na sua forma de execução. O autorrelato BB a partir da demonstração de uso dos medicamentos prescritos possui vantagens, mas necessita de maiores estudos para avaliar sua aplicabilidade no contexto clínico.

**Palavras-chaves:** Hipertensão, adesão à medicação, pacientes ambulatoriais, autorrelato

## ABSTRACT

**Introduction:** Hypertension apparent resistant leads to risks of undesirable cardiovascular outcomes. The rate of nonadherence in this population is variable and presents different determinants. Its identification, as well as reasons for it occurs, aid the clinical management.

**Objective:** To analyze the drug adherence to antihypertensives in hypertensive apparent resistant patients of specialized ambulatory from two indirect methods.

**Method:** This is a secondary study that analyze the pharmacotherapy effectiveness of difficult-to-control hypertensive patients. Patients with a history of altered BP office using  $\geq 3$  antihypertensive drugs, including diuretics and PA  $\geq 140 / 90$ mmHg were analyzed for adhesion. Adherence was assessed from BMQ (Brief Medication

Questionnaire) and self-report BB (Brown bag) during the preparation of drug administration of therapeutic trials.

**Results:** Sixty-nine patients were analyzed, of which 84.1% and 72.5% presented non-adherence, BMQ and self-report BB, respectively. The methods presented good agreement (PABAK = 0.71). The self-report BB distinguished between primary non-adherence (28%), secondary (44%) and combined (28%), motivated by understanding, behavior, access and beliefs; presented association with schooling ( $p = 0.02$ ). The BMQ indicated a potential barrier to beliefs (78.2%) and recall (100%); presented an association with diastolic BP office ( $p = 0.04$ ).

**Conclusions:** The high frequency of nonadherence in uncontrolled hypertensive patients and the identification of barriers are important for the management of each patient. The methods have good agreement, but they differ on aspects of adhesion and its execution. The self-report BB from the demonstration of use of prescribed drugs has advantages, but it needs more studies to evaluate its applicability in the clinical context.

**Key words:** Hypertension, adherence to medication, outpatients, self-report

## 6.1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial apresenta-se em 40% dos adultos acima de 25 anos e mais da metade daqueles maiores de 60 anos. Suas complicações cardiovasculares acumulam mundialmente 9,4 milhões de óbitos a cada ano (WHO, 2013). Estima-se que apenas 35% dos pacientes tratados alcançam controle pressórico e que, em dois terços onde não há controle, a principal causa está relacionada à não-adesão medicamentosa (DE CASTRO; SIMONI, 2017; WILLIAMS et al., 2018). Ainda, cerca de 40% dos pacientes abandonam tratamento regular no primeiro ano da doença (OLIVEIRA et al., 2017).

A adesão medicamentosa é definida como a concordância entre as recomendações acordadas com o profissional de saúde e o comportamento do paciente frente ao uso de medicamentos, seguimento de uma dieta ou modificações de hábitos de vida (SABATÉ, 2003). No tocante à hipertensão, são descritas variáveis envolvendo

aspectos comportamentais, crenças, aceitação da doença, esquema terapêutico, relação com equipe de saúde, cultura, contexto social, econômico e acesso a serviços de saúde (VON DIEMEN; WALTER BESSESTIL; SILVEIRA DE CASTRO, 2012).

Existem classificações de tipos de adesão, como a adesão primária, caracterizada pelo não aviamento da receita, e secundária, uso em desacordo com o recomendado (DE CASTRO; SIMONI, 2017). A não-adesão primária, quando motivada pela dificuldade de acesso, reflete na adequabilidade de sistemas de saúde. Melhores desfechos estão associados a sistemas com menos co-pagamento de medicamentos, pois o pagamento se torna uma barreira importante na adesão de doenças crônicas (EMMERICK et al., 2017; MAIMARIS et al., 2013). No Brasil, estima-se que cerca de 20 a 26% dos medicamentos essenciais ainda são pagos pelos usuários, 29% dos hipertensos relatam pagar por seus medicamentos anti-hipertensivos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, 2016; PANIZ et al., 2010). A não-adesão medicamentosa acarreta em risco de desfechos indesejáveis, podendo aumentar de 44 a 80% o risco de mortalidade para pacientes após infarto do miocárdio (JACKEVICIUS; LI; TU, 2008).

Sua aferição é alvo de investigações. Na distinção de hipertensão resistente é útil por ser um fator confundidor do diagnóstico. Conforme definição, a hipertensão verdadeiramente resistente é aquela em que não se alcança controle pressórico em uso de tratamento adequado, excluindo-se demais causas para o não alcance de metas terapêuticas (WILLIAMS et al., 2018). Na literatura, há uma heterogeneidade de métodos utilizados e consequente taxas de não-adesão em hipertensos aparentemente resistentes, variando 3 a 86% (DURAND et al., 2017; HYMAN; PAVLIK, 2015).

Descrevem-se como métodos diretos e indiretos para identificação de verdadeiros resistentes, no entanto, a aferição da adesão unicamente sem considerar escolha terapêutica adequada é equivocada. Estima-se que apenas em um terço dos aumentos da Pressão Arterial (PA) se intensifica o tratamento medicamentoso (BURNIER, 2017; HEISLER et al., 2008). Além disso, em estudo que se acompanhou a adesão de hipertensos resistente por 12 meses verificou-se que a não-adesão não se relaciona com

a resistência (DE SOUZA et al., 2009). Sendo assim, a identificação da adesão e seus determinantes é útil para se desenhar estratégias para melhorar desfechos clínicos, visto que estes pacientes por estarem descontrolados estão com risco aumentado de morbimortalidade.

Os métodos indiretos principalmente questionários estruturados são preferidos em contexto nacional em virtude de sua facilidade de aplicação. Destaca-se o uso do TMG (Teste de *Morisky–Green–Levine*) e MMAS (*Morisky Medication Adherence Scale*), com taxas de não-adesão variando de 45 a 80% (CORRÊA et al., 2016; DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2015; DE SOUZA et al., 2009; OLIVEIRA-FILHO et al., 2012; SANTOS et al., 2014). Todavia, o instrumento BMQ (*Brief Medication Questionnaire*), validado em realidade nacional, apresenta superioridade quando comparado com método TMG, a partir da análise com os padrões de retirada de medicamentos na farmácia e valores de PA. Ainda, possui melhor relação com controle pressórico (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012).

Tendo em vista a importância da temática da adesão em hipertensos, o presente estudo tem como objetivo analisar a adesão medicamentosa em pacientes hipertensos aparentemente resistentes de ambulatório especializado a partir de dois diferentes métodos indiretos de aferição.

## 6.2 MÉTODO

### 6.2.1 Desenho, População e Amostra em Estudo

Trata-se de um estudo alinhado ao projeto “Identificação de fatores relacionados à inefetividade de anti-hipertensivos: uma proposta de abordagem”, cujo método envolve uma série de ensaios de N-de-1 modificado para análise da efetividade do tratamento anti-hipertensivo (KRAVITZ; DUAN, 2014; Artigo1).

A população de estudo são hipertensos de difícil controle em atendimento no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), oriundos do município de Porto Alegre e região metropolitana.

A amostra foi constituída por pacientes - com histórico de no mínimo três consultas consecutivas com PA  $\geq 140/90$ mmHg, em uso de pelo menos três medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético - que foram submetidos à análise da efetividade de sua farmacoterapia por meio de testes terapêuticos. Tais testes consistiam no preparo, administração de anti-hipertensivos e monitorização do desfecho intermediário por pelo menos duas horas após a administração, combinado com procedimento de acolhimento e realização de teste de autorrelato. Apenas aqueles que apresentavam PA basal  $\geq 140/90$ mmHg foram incluídos no estudo. Pacientes com distúrbios cognitivos ou psiquiátricos que não permitiam respostas a comandos verbais, dificuldades de locomoção e com HAS secundária já diagnosticada não foram incluídos.

### **6.2.2 Coleta de Dados e Avaliação da Adesão Medicamentosa**

A coleta de dados ocorreu entre os meses de março e outubro de 2017, sendo realizada em prontuário eletrônico da instituição e durante os testes terapêuticos. Para avaliação da adesão medicamentosa se utilizou os dados referentes aos testes de autorrelato por meio do método “Brown Bag” (NATHAN et al., 1999) (autorrelato BB) e BMQ validado na realidade brasileira (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012) durante a realização dos testes terapêuticos (Artigo 1).

O teste de autorrelato BB ocorreu durante a etapa de preparo da administração dos medicamentos anti-hipertensivos. O pesquisador, a partir dos medicamentos trazidos pelo participante, preparava a dose a ser administrada. Para tanto, checavam-se os medicamentos com a prescrição médica. A cada dose preparada, se apontava o item correspondente da prescrição, demonstrando quais comprimidos iriam ser administrados, de forma que o participante conferisse o medicamento e dose. Nesta forma bem detalhada, foi possível que o participante fizesse autorrelato de como utilizava habitualmente, estando livre para relatar quando utilizava de maneira diferente da prescrita, espontaneamente. Ainda, como os medicamentos eram do paciente, foi possível observar quando não possuíam consigo todos os medicamentos anti-hipertensivos prescritos. Dessa forma foram identificadas algumas causas da não-adesão.

O questionário BMQ constitui de uma série de perguntas relativas ao uso de medicamentos. A primeira parte são as perguntas que guiarão a classificação do domínio Regime. Primeiramente, se pergunta de forma aberta quais medicamentos a pessoa utilizou na última semana; a partir do recordatório semanal, seis questões específicas para cada medicamento são realizadas. Posteriormente, se questiona sobre os problemas dos medicamentos, compreendendo o domínio Crenças. A terceira parte possui cinco perguntas sobre uma lista de problemas que as pessoas podem ter com seus medicamentos, apontando com muito/pouco/nada difícil para cada problema. O domínio Recordação engloba uma pergunta da terceira parte do questionário relativa à dificuldade de lembrar de tomar os remédios e o esquema de múltiplas doses ao dia.

O questionário BMQ foi aplicado entre os intervalos da primeira ou segunda hora de avaliação do desfecho intermediário do uso de anti-hipertensivos, após administração dos medicamentos, conforme disponibilidade de sala para sua realização de forma privada. Conforme versão brasileira, o instrumento não é necessariamente autoaplicável; o pesquisador pode fazer as perguntas ao participante e este pode consultar prescrição médica ou medicamentos para auxiliá-lo. No estudo, o pesquisador fazia as perguntas do instrumento e anotava as respostas do participante; o mesmo podia consultar seus medicamentos ou prescrição caso julgasse necessário. O pesquisador durante a aplicação do instrumento não emitia nenhuma opinião sobre as respostas.

Ao final da entrevista, quando cabível, o pesquisador orientava quanto ao uso correto e racional dos medicamentos e respondia a eventuais dúvidas dos participantes sobre seu tratamento. Tais orientações não são alvos deste estudo, não sendo analisadas.

#### *6.2.2.1 Classificação de Adesão*

Para classificação de adesão, segundo o autorrelato BB, se utilizou os critérios:

- Não-adesão medicamentosa:
  - Não-adesão primária: não aviamento da receita, por dificuldade de acesso ao medicamento, por falta de vontade ou por desconhecimento da

prescrição. Identificado a partir da checagem da prescrição com medicamentos apresentados, quando participante não possuía o medicamento prescrito, não fazendo seu uso.

- Não-adesão secundária: uso do medicamento de forma diferente à prescrita, alterando a dosagem diária ou uso de outro agente anti-hipertensivo não prescrito. Identificado durante o preparo da administração, a partir da checagem da prescrição com as doses preparadas de cada medicamento a ser administrado.
- Não-adesão combinada: presença de não-adesão primária e secundária concomitantes. Identificada quando participante não possuía o medicamento prescrito e relatava uso equivocado dos outros anti-hipertensivos.
- Adesão presumida: não identificados problemas quanto ao uso dos medicamentos anti-hipertensivos.

As possíveis causas para não-adesão medicamentosa a partir do autorrelato BB foram categorizadas em: **compreensão**, definida pela presença de dificuldades para entender tratamento (posologia, doses e identificação do medicamento); **comportamento**, uso conforme vontade individual declarada; **crença**, crenças negativas ao medicamento, relato de possíveis eventos adversos; **acesso**, dificuldade de acesso ao medicamento, compra ou falta no sistema de saúde; não identificado, quando relatada não-adesão, mas sem identificação da causa para tal.

A classificação de adesão para o BMQ utilizou o domínio Regime, que possui escore que varia de 0 a 7. Neste domínio são abordados sete aspectos relativos ao regime terapêutico, aferidos a partir das respostas da primeira parte do questionário, como por exemplo: falha de dose, dose extra, omissão de dose, falha ao listar medicamentos, recusa em responder alguma questão da primeira parte. Os participantes que não pontuaram neste domínio foram considerados com provável adesão (=0) e aqueles com pontuação  $\geq 1$ , com não-adesão (SVARSTAD, 1999). O domínio Crenças e Recordação indica rastreamento positivo para estas barreiras, cada domínio apresenta escore de 0 a

2. A pontuação em um deles indica presença de barreiras de crenças ou recordação. Em sua aplicação anotou-se informações de todos medicamentos em uso. No entanto, para a classificação da adesão e de barreiras, se considerou apenas as informações referentes aos medicamentos anti-hipertensivos, para correta comparação com autorrelato BB que analisou adesão dos medicamentos anti-hipertensivos.

### 6.2.3 Análise Estatística

Análise de estatística descritiva, com testes de qui-quadrado ( $\chi^2$ ), t-student ou ANOVA, foi realizada em programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 18.0. As variáveis de interesse foram analisadas entre os resultados de adesão obtidos no autorrelato BB e BMQ. As diferenças com valor de  $p \leq 0,05$  foram consideradas significativas e seguiram análises resíduo ajustado ou teste de exato de Fisher. Análises de concordância entre autorrelato BB e instrumento BMQ e entre BMQ para todos os medicamentos e apenas para anti-hipertensivos foram realizadas por meio do índice Kappa de Cohen. A concordância entre autorrelato BB e BMQ foi posteriormente ajustada pela prevalência e índice PABAK calculado no programa WinPepi.

### 6.2.4 Aspectos Bioéticos

Os participantes firmaram TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), e projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, sob número CAEE 61281816.2.0000.5327.

## 6.3 RESULTADOS

Cumpriram os critérios de inclusão 69 pacientes da população de 83 participantes do estudo primário. As características basais dos mesmos encontram-se registradas na Tabela 1.

Tabela 1. Características da amostra dos participantes

Características	n=69
-----------------	------

Idade (anos) - média $\pm$ dp	64,4 8,2
Gênero - n (%)	
Feminino	41 (59,4)
Etnia- n (%)	
Branco	52 (75,4)
Preto/pardo	17 (24,6)
Estado civil - n (%)	
Casado	33 (47,8)
Não-casado	36 (52,2)
Escolaridade - n (%)	
Ensino fundamental incompleto	28 (40,6)
Ensino médio incompleto	29 (42,0)
Ensino médio completo/Superior	12 (17,4)
Ocupação - n (%)	
Em atividade	56 (81,2)
Aposentado	13 (18,8)
Local de residência - n (%)	
Porto Alegre	28 (40,6)
Região Metropolitana	34 (49,3)
Interior do Estado do Rio Grande do Sul	6 (8,7)
Número de comorbidades- média $\pm$ dp	4,2 1,4
Número de medicamentos prescritos- média $\pm$ dp	9,4 2,1
Número de anti-hipertensivos prescritos- média $\pm$ dp	5,1 1,0
Tempo acompanhamento médico (anos)- média $\pm$ dp	7,4 9
Adesão às consultas médicas nos últimos 3 anos (%) - média $\pm$ dp	86,6 10,4
PA>140/90 mmHg nas consultas nos últimos 3 anos (%) - média $\pm$ dp	82,6 15,7
PAS referência - média $\pm$ dp	169,3 16,7
PAS basal - média $\pm$ dp	162,6 16,3
PAD referência - média $\pm$ dp	90,4 11,4
PAD basal - média $\pm$ dp	87,2 11,3

dp: desvio padrão/ PAS: pressão arterial sistólica/PAD: pressão arterial diastólica

Referência: PA média, no consultório, registradas no prontuário.

Basal: antes da administração dos medicamentos, no dia do teste.

Segundo autorrelato BB, foram 19 (27,5%) participantes com adesão medicamentosa presumida e 50 (72,5%) com não-adesão medicamentosa, sendo 14 (28%) com não-adesão primária, 22 (44%) com não-adesão secundária e 14 (28%) com não-adesão combinada. As causas identificadas para não-adesão medicamentosa foram:

- Não-adesão primária (n=14): 2 (14,3%) compreensão, 1 (7,1%) comportamento, 2 (14,3%) crença, 7 (50%) acesso, 1 (7,1%) não identificado, 1 (7,1%) crença + acesso;
- Não-adesão secundária (n=22): 9 (40,9%) compreensão, 3 (13,6%) comportamento, 3 (13,6%) crença, 0 acesso, 6 (27,3%) não identificado, 1 (4,6%) crença + acesso;
- Não- adesão combinada (n=14): 5 (35,7%) compreensão, 3 (21,4%) compreensão + acesso, 1 (7,1%) comportamento + crença, 2 (14,3%) comportamento + acesso, 1 (7,1%) crença +acesso, 1 (7,1%) compreensão + comportamento + acesso, 1 (7,1%) não identificado.

Já para o BMQ, foram 11 (15,9%) com provável adesão medicamentosa e 58 (84,1%) com não-adesão medicamentosa. Cinquenta e quatro (78,2%) pontuaram para barreira Crenças e todos 69 (100%) pontuaram para barreira Recordação; se considerar apenas a pontuação dois para o domínio Recordação, se tem 19 (27,5%).

Analisando os participantes com e sem adesão medicamentosa, segundo os dois métodos, para as características da amostra, se observou diferença estatística apenas para escolaridade na classificação do autorrelato BB e valor de PAD referência (PA diastólica na consulta ambulatorial) na classificação BMQ. Nos participantes com não-adesão relatada predominou ensino médio incompleto (n=25, 50%, resíduo ajustado = 2,0) e naqueles com adesão presumida, ensino fundamental incompleto (n=13, 68%, resíduo ajustado =2,9) (p=0,02). Segundo classificação do BMQ, os participantes com não-adesão apresentaram PAD referência maior do que os com adesão (média  $\pm$  desvio padrão: 82,6  $\pm$ 12,1 com provável adesão e 92,1 $\pm$  14,6 com não-adesão, p=0,04).

A concordância entre os métodos foi moderada (índice de kappa = 0,58, IC 95% 0,36-0,81) (LANDIS; KOCH, 1977). Após ajuste para prevalência, apresentaram boa correlação (índice PABAK = 0,71) (BYRT; BISHOP; CARLIN, 1993). As discordâncias foram um participante com não-adesão relatada no autorrelato BB e com adesão no BMQ e 9 participantes com adesão presumida no autorrelato BB e com não-adesão no BMQ.

O participante com não-adesão somente no autorrelato BB foi classificado como não-adesão secundária por motivo comportamental, portanto, não-adesão verdadeira relatada pelo mesmo. Os nove participantes com não-adesão somente no BMQ tiveram escore  $\leq 2$  em Regime. Foram cinco participantes com escore=1, quatro que falharam em listar espontaneamente seus medicamentos e um omitiu/ reduziu dose de medicamento prescrito; e quatro com escore =2, três falharam em listar seus medicamentos e interromperam terapia por atraso na dispensação ou outro motivo e um participante interrompeu terapia e tomou dose extra ou medicamento a mais do que prescrito. Sete apresentaram barreira de Crenças e três apresentaram escore =2 em Recordação, correspondendo à dificuldade em lembrar de tomar os medicamentos.

#### 6.4 DISCUSSÃO

A frequência de não-adesão considerando os dois métodos utilizados, autorrelato BB realizado antes da tomada supervisionada de anti-hipertensivos e questionário BMQ, foi de 72,5% e 84,1% de não-adesão, respectivamente. Estes dados são semelhantes aos encontrados em estudo brasileiro que afere adesão por meio do questionário MMAS em hipertensos aparentemente resistentes com  $PA \geq 140/90$ mmHg, cuja não-adesão foi de 87,2% (DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2015). No entanto, distintos de outras pesquisas nacionais envolvendo a população de hipertensos aparentemente resistentes. Massierer e colaboradores em um universo de 86 pacientes com histórico de descontrole e idade de 30 a 65 anos identificaram 24,4% de não-aderentes a partir da aplicação do instrumento TGM (MASSIERER et al., 2012). Já Corrêa e colaboradores verificaram taxa de não-adesão de 57% combinando método direto, de doseamento de metabólito farmacológico na urina, e indireto com aplicação de MMAS (CORRÊA et al., 2016). Outras investigações brasileiras em hipertensos, não especificamente aparentes resistentes, a partir do TGM, encontram taxas de não-adesão de 80% e 55% para idosos (OLIVEIRA-FILHO et al., 2012; SANTOS et al., 2014). De fato, a não-adesão em hipertensos que não alcançam controle pressórico é variável, chegando a níveis de 3 até 86% (DURAND et al., 2017).

As taxas encontradas podem ter sofrido influência da característica da amostra estudada, já que apresentam algumas características associadas à não-adesão medicamentosa encontradas na literatura. Em análise a partir dos dados do PNAUM (Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção de Uso Racional de Medicamentos) verifica-se que a presença de mais de três doenças e uso de mais de cinco medicamentos são fatores preditivos para baixa adesão medicamentosa em pacientes com doenças crônicas (TAVARES et al., 2016). O número maior de medicamentos e o descontrole pressórico também se associam com baixa adesão medicamentosa em hipertensos (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012). Na análise das variáveis para presença ou ausência de adesão medicamentosa, no entanto, o número de comorbidades e de medicamentos prescritos não apresentou diferença significativa. Já o valor de PAD em consulta ambulatorial superior para não-aderentes a partir do BMQ foi significativo, corroborando também com dado de estudo em hipertenso aparentemente resistente, em que não-aderentes possuíam PAD em consultório, em MAPA (Monitorização Ambulatorial da PA) e em MRPA (Monitorização Residencial da PA) mais elevada do que aqueles com adesão (CORRÊA et al., 2016). Em relação à categoria ensino, a classificação da adesão pelo autorrelato apresentou diferença significativa, com frequência maior de ensino fundamental incompleto para adesão presumida e de médio incompleto para não-adesão; dado discordante de algumas investigações que afirmam que não ter estudo pode predizer não-adesão ou que escolaridade não interfere na adesão a anti-hipertensivos (SANTA-HELENA; NEMES; ELUF NETO, 2010; TAVARES et al., 2016). Uma das hipóteses é que o fato de ter menos anos de estudo poderia fazer com que a pessoa tenha maior adesão ao tratamento justamente por não questionar a prescrição, ao passo que, com maior escolaridade, a pessoa não siga à risca o prescrito por achar que seu modo de uso é mais adequado; outra opção seria que aqueles com adesão presumida só foram assim classificados por não relatarem nada diferente do modo de uso, por se sentirem inibidos ou por não se darem conta de que fazem de maneira diferente habitualmente.

O número de não-aderentes a partir do BMQ no presente estudo foi superior ao observado em outras pesquisas nacionais que utilizam o mesmo instrumento. Cabe

salientar diferenças importantes entre os estudos. Tavares e colaboradores utilizam o BMQ considerando não-adesão a partir de duas respostas negativas independente do domínio e o realizam em pacientes com doenças crônicas em geral (TAVARES et al., 2016). Já Ben e colaboradores analisam hipertensos em geral e utilizam o escore  $\geq 2$  no domínio Regime para classificação, embora em seu estudo tenham verificado que o escore  $\geq 1$  em Regime - conforme aqui utilizado - apresenta melhor relação de sensibilidade e especificidade comparando com medida da PA e retirada de medicamentos da farmácia, sendo mais indicado para discriminação de hipertensos não controlados (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012). Svarstad considera como potencial não-adesão escore  $\geq 1$  no domínio Regime e afirma que a pontuação em Recordação seria mais apropriado para não-adesão esporádica, enquanto que o Regime e Crenças para não-adesão repetida, em virtude de que as pessoas podem ter maior facilidade em lembrar suas dificuldades, mudanças deliberadas de regime e problemas ou dúvidas relacionadas a seus medicamentos (SVARSTAD, 1999). O argumento de mudanças deliberadas é bastante cabível de ser identificado nos dados do autorrelato BB, que foi realizado de maneira espontânea, mesmo que os motivadores para não-adesão relatada terem sido variados, para além de fator comportamental. A barreira crenças foi bastante expressiva na amostra e apareceu também no relato dos participantes. Já se observou a influência de crenças na adesão de medicamentos cardiovasculares, com média de escore neste domínio de 1,8 (SHEHAB et al., 2016).

A partir do autorrelato BB foi possível identificar os tipos de não-adesão medicamentosa, diferentemente da classificação a partir do BMQ proposta por Svartad (SVARSTAD, 1999). No instrumento, a questão “3d - *Quanto é difícil para o Sr/Sra conseguir o medicamento?*” que não consta na classificação nos domínios, e o item “DR2 – *O respondente interrompeu ou parou a terapia devido ao atraso na dispensação da medicação ou outro motivo?*”, presente no domínio Regime, podem indicar barreira de acesso, mas não necessariamente refletem a não-adesão primária, bem como visto nos motivadores relatados para não-adesão primária isolada ou combinada que vão para além do acesso, podendo ser fatores comportamentais, crenças negativas e de compreensão. A não-adesão primária, isolada e combinada, foi identificada em 28

(40,6%) participantes, que não possuíam um ou mais anti-hipertensivos para seus tratamentos. Dados americanos, envolvendo mais de 70 mil indivíduos, demonstram que a não-adesão primária é mais comum em doenças crônicas como hipertensão, dislipidemia e diabetes, com valores próximos a 30% (FISCHER et al., 2010). Foi observado que daqueles sem adesão primária, mais da metade deles (n=16; 23,2% do total) relataram deliberadamente dificuldades de acesso isolada ou combinada a outro motivo, refletindo a inadequação dos serviços e sistemas de saúde para estes pacientes. Os dados populacionais nacionais de acesso a anti-hipertensivos mesmo considerando classe econômica D/E, que poderiam ser mais propensas a dificuldades de acesso, são de: 97,7% de acesso total e de 2% de acesso parcial (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, 2016). Embora não se tenha aferido o aspecto financeiro, o pagamento dos medicamentos pode estar influenciando neste processo, visto ser uma barreira importante para adesão, conforme estudo de coorte que analisou as mudanças de pagamento no programa “Farmácia Popular” diminuindo a cobertura de dias de tratamento (EMMERICK et al., 2017). Outros estudos realizados em países desenvolvidos demonstram que fatores socioeconômicos e o preço dos medicamentos influenciam na não-adesão primária (WAMALA et al., 2007; TAMBLYN et al., 2014)

A adesão medicamentosa é multifatorial, pois envolve diferentes aspectos causais, como demográficos e socioeconômicos, relativos à terapia, pessoa, condição de saúde e serviço de saúde (OLIBONI; CASTRO, 2018). Em hipertensos, a percepção de auto eficácia, crenças e outras barreiras percebidas pelos pacientes, como esquecimento, mudança na rotina ou regime complexo determinam não-adesão, conforme pesquisa internacional envolvendo mais de 2500 pacientes realizado em 9 países (MORRISON et al., 2015). No presente estudo, tais aspectos estão distribuídos nos domínios regime terapêutico e barreiras crenças e recordação, conforme observado pelo BMQ, e no autorrelato BB, nos motivadores levantados, como problemas relacionados à compreensão, crenças negativas, acesso e comportamento individual. Tais aspectos são riquíssimos para desenho de estratégias de intervenção a fim de melhorar desfechos clínicos; é lógico que a forma de abordar a adesão para aqueles com problemas de compreensão é distinta da forma para aqueles motivados por fatores comportamentais,

ou ainda para aqueles com crenças negativas relacionados ao uso de medicamentos. Neste último caso, a investigação de reação adversa se faz necessária, pois a crença negativa ao medicamento pode ser uma manifestação real de reação adversa medicamentosa como também pode ser uma percepção da doença equivocada.

Os métodos indiretos são reconhecidos por estarem sujeitos a vieses de aferição, uma vez que medem dimensões diferentes de adesão, estabelecem diferentes pontos de corte e, muitas vezes, não conseguem controlar aspectos subjetivos do paciente. Ainda, a concordância entre eles normalmente é variada, justamente por não conseguir representar perfeitamente o comportamento das pessoas (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012; GARBER et al., 2004). Embora a prerrogativa, a concordância entre os métodos adotados foi considerada boa, discordante em dez participantes. Analisando caso a caso dos participantes discordantes, cinco dos nove classificados como não-aderentes no BMQ pontuaram em apenas um aspecto do domínio regime, e a pontuação máxima foi de dois pontos. Se fosse considerar o ponto de corte de outros estudos, os que pontuaram em um aspecto poderiam ser até classificados como aderentes. Mas o que cabe discutir é a forma como as informações foram coletadas nos métodos e o que se analisou em cada um. O instrumento BMQ é um questionário estruturado que utiliza o recordatório de uma semana de uso para classificação a partir do regime; já no teste do autorrelato BB a informação foi fornecida no preparo da administração dos medicamentos conforme prescrição. O ato do pesquisador preparar os medicamentos a serem administrados de maneira detalhada a partir dos medicamentos trazidos pelos pacientes fez com que se observassem dois aspectos: ter o medicamento consigo, adesão primária, e toma-lo de maneira adequada, adesão secundária. Enquanto o BMQ parece mais abordar o aspecto da adesão secundária e a relação de uso de maneira temporal, o autorrelato BB a partir do preparo da administração traz o aspecto de iniciação do tratamento vislumbrada pelo aviamento da receita e a relação de uso dos medicamentos de maneira atemporal sem se limitar ao recordatório semanal. Outra vantagem do autorrelato BB no preparo dos medicamentos é sua facilidade de aplicação e tempo dispendido, ao passo que no BMQ quanto mais medicamentos em uso, mais demorado e repetitivo pode se tornar o teste, podendo causar incômodo ao respondente. Ainda, a

visualização de como utilizar seus medicamentos conforme prescritos de maneira detalhada por si só apresenta um caráter educativo, uma vez que a partir desta demonstração foi que as pessoas entenderam o processo de uso correto, compararam com o que estavam habituadas a fazer e relataram que faziam diferente. À exemplo de formas farmacêuticas mais complexas que necessitam de orientação de como serão administradas, o uso de uma série de comprimidos administrados por via oral também parece carecer de dispensação mais cuidadosa com demonstração de uso.

A desvantagem do autorrelato BB é que, por não ser amplamente estruturado, o relato depende da relação entre pesquisador-participante. Embora o autorrelato BB não tenha se dado em ambiente exclusivo de entrevista para o fim de medir adesão, entrevistas com prescritor ou profissional de saúde estão sujeitas a vieses, justamente pela dependência da relação entre as pessoas. Outra questão é que a adesão e efeito dos tratamentos em pesquisas clínicas, por exemplo, tende a ser maior do que na vida real, em função de que investigador e participantes estão imbuídos para que o tratamento funcione; os próprios protocolos de pesquisa com maior acompanhamento pode criar a sensação de maior cuidado (BURNIER, 2017). A personalidade voluntária do participante também pode influir, tendo em vista que está mais propenso a colaborar. Outra questão que é importante destacar é que como este estudo é secundário a outro maior, cujo objetivo era analisar a efetividade de tratamento anti-hipertensivo, os participantes podem ter se sentido mais confortáveis em relatar problemas de adesão por entender que o relato da maneira que realmente utilizavam era importante para a avaliação do efeito ou por entender que seu comportamento perante ao tratamento não estava sendo julgado.

Mesmo consciente dos limitadores inerentes aos métodos indiretos (viés de aferição) e características da amostra com alguns aspectos preditivos de não-adesão (descontrole pressórico, comorbidades e polifarmácia), os dois métodos utilizados foram capazes de aferir adesão medicamentosa com taxas bastante expressivas de não-adesão em hipertensos não controlados, apresentando boa concordância. São distintos, no entanto, na forma de aplicação, sendo um de maneira estruturada e outra espontânea; e nos aspectos identificados, um abordando mais o aspecto de não-adesão secundária a

partir da classificação do domínio regime e outro conseguindo distinguir não-adesão primária e secundária; na temporalidade, recordatório de uma semana e outro pontual para adesão primária e atemporal para adesão secundária. Ainda, o BMQ indica rastreamento para barreiras crenças e recordação, enquanto, o autorrelato BB traz os motivos mais pontuais para não-adesão, como aspectos comportamentais, compreensão, acesso e crenças. A vantagem da facilidade do autorrelato BB, no entanto, não pode se dissociar da desvantagem da dependência da relação pesquisador-participante, que, embora seja menor em um questionário estruturado, também é presente. Cabe salientar que o teste do autorrelato BB não pode ser separado da demonstração de uso detalhada item a item da prescrição com os medicamentos dos participantes, realizada a partir do preparo da administração supervisionada. Por outro lado, a utilização conjunta dos dois instrumentos parece ajudar na verificação de dupla checagem da não-adesão e, quando não ocorrer concordância, a análise mais aprofundada do caso pode ajudar a identificar melhor o diagnóstico de não-adesão. Análise mais aprofundada é recomendada para verificar de forma mais pormenorizada a validade externa e possibilidade de aplicação prática.

## 6.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados deste estudo reafirmam que a não-adesão medicamentosa é importante quando se analisa hipertensos de difícil controle, apresentando altas taxas (84% - BMQ; 72,5% - autorrelato BB) para aqueles com a PA  $\geq$ 140/90mmHg. Os métodos adotados apresentaram boa concordância (PABAK=0,71), mas distingue-se quanto à forma de aplicação, aspectos aferidos e algumas variáveis associadas. O teste de autorrelato BB é de simples aplicação e possui caráter educativo no preparo de administração dos medicamentos trazidos pelos pacientes, sendo capaz de distinguir tipos de não-adesão e levantar motivos pontuais para não-adesão, importantes para manejo clínico. Entretanto, pode apresentar viés de aferição, uma vez que é baseado no autorrelato BB e assim atrelado à relação pesquisador e participante, necessitando de maiores investigações para verificar sua validade externa.

## 6.6 REFERÊNCIAS

BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de Morisky-Green e Brief

Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 279–289, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102012000200010&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000200010&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. e I. E. **Componente populacional: resultados**. [s.l.: s.n.].

BURNIER, M. Drug adherence in hypertension. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 125, p. 142–149, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.015>>

BYRT, T.; BISHOP, J.; CARLIN, J. B. Bias, prevalence and kappa. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 46, n. 5, p. 423–429, 1993.

CORRÊA, N. B. et al. A practical approach for measurement of antihypertensive medication adherence in patients with resistant hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension : JASH**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 510–516, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27161936>>

DE CASTRO, M. S.; SIMONI, C. R. Adesão a medicamentos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.). **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5ª Edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 53–60.

DE OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Hipertensão pseudo-resistente causada por baixa adesão terapêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 97–102, 2015.

DE SOUZA, W. A. et al. Intensive monitoring of adherence to treatment helps to identify “true” resistant hypertension. **Journal of Clinical Hypertension**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 183–191, 2009.

DURAND, H. et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Hypertension**, [s. l.], v. 35, n. 12, p. 2346–2357, 2017.

EMMERICK, I. C. M. et al. Retrospective interrupted time series examining hypertension and diabetes medicines usage following changes in patient cost sharing in the ‘Farmácia Popular’ programme in Brazil. **BMJ Open**, [s. l.], v. 7, n. 11, p. e017308, 2017. Disponível em: <<http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-017308>>

FISCHER, M. A. et al. Primary medication non-adherence: Analysis of 195,930 electronic prescriptions. **Journal of General Internal Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 284–290, 2010.

GARBER, M. C. et al. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: A summary of the literature. **Medical Care**, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 649–652, 2004.

HEISLER, M. et al. When more is not better: Treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence. **Circulation**, [s. l.], v. 117, n.

22, p. 2884–2892, 2008.

HYMAN, D. J.; PAVLIK, V. Medication adherence and resistant hypertension. **Journal of Human Hypertension**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 213–218, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2014.73>>

JACKEVICIUS, C. A.; LI, P.; TU, J. V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. **Circulation**, [s. l.], v. 117, n. 8, p. 1028–1036, 2008.

KRAVITZ, R. L.; DUAN, N. **Design and Implementation of N-of-1 Trials: A User's Guide** (AHRQ Publication, Ed.). Rockville. Disponível em: <[www.effectivehealthcare.ahrq.gov/N1-Trials.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/N1-Trials.cfm)>.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical. **Biometrics**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 159–174, 1977.

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

MASSIERER, D. et al. Prevalência de Hipertensão Resistente em Adultos não Idosos : Estudo Prospectivo em Contexto Ambulatorial. **Arq Bras Cardiol**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 630–635, 2012.

MORRISON, V. L. et al. Predictors of self-reported adherence to antihypertensive medicines: A multinational, cross-sectional survey. **Value in Health**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 206–216, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.12.013>>

NATHAN, A. et al. “Brown bag” medication reviews as a means of optimizing patients’ use of medication and of identifying potential clinical problems. **Family Practice**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 278–282, 1999.

NICE. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127). **Nice**, [s. l.], n. April 2007, p. 38, 2011.

OLIBONI, L.; CASTRO, M. S. De. Adesão à farmacoterapia , que universo é esse ? Uma revisão narrativa Medication adherence , what universe is this ? [s. l.], p. 178–195, 2018.

OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) e o controle da pressão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 99, n. 1, p. 649–658, 2012.

OLIVEIRA, G. M. M. De et al. 2017 Guidelines for Arterial Hypertension Management in Primary Health Care in Portuguese Language Countries. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], p. 389–396, 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170165>>

PANIZ, V. M. V. et al. Free access to hypertension and diabetes medicines among the elderly: a reality yet to be constructed. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 1163–1174, 2010. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2010000600010&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010000600010&lng=en&tlng=en)>

SABATÉ, E. **Adherence to long-term therapies:evidence for action**. Geneva, Switzerland .

SANTA-HELENA, E. T. De; NEMES, M. I. B.; ELUF NETO, J. Fatores associados à não-adesão ao tratamento com anti-hipertensivos em pessoas atendidas em unidades de saúde da família. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 26, n. 12, p. 2389–2398, 2010.

SANTOS, L. F. da R. S. et al. Fatores associados à adesão ao tratamento anti-hipertensivo por idosos na atenção primária. **Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 269–276, 2014.

SHEHAB, A. et al. Evaluation and implementation of behavioral and educational tools that improves the patients' intentional and unintentional non-adherence to cardiovascular medications in family medicine clinics. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 182–188, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.022>>

SVARSTAD, B. L. The brief medication questionnaire : A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. [s. l.], v. 37, p. 113–124, 1999.

TAVARES, N. U. L. et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in brazil. **Revista de Saude Publica**, [s. l.], v. 50, n. supl 2, p. 1–11, 2016.

VON DIEMEN, T.; WALTER BESSESTIL, L.; SILVEIRA DE CASTRO, M. Fatores determinantes da não-adesão ao tratamento farmacológico. **O.F.I.L.** , [s. l.], v. 22, n. 1, p. 27–31, 2012.

WAMALA, S. et al. Socioeconomic disadvantage and primary non-adherence with medication in Sweden. **International Journal for Quality in Health Care**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 134–140, 2007.

WHO. A Global Brief on Hypertension. **A global brief on hypertension**, [s. l.], p. 40, 2013. Disponível em: <[http://ish-world.com/downloads/pdf/global\\_brief\\_hypertension.pdf](http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf)>

WILLIAMS, B. et al. **2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology ( ESC ) and the European Society of**. [s.l: s.n.].

## 7 ARTIGO 3

### **Ensaio de N-de-1 para Tecnologias em Saúde: Uma Revisão Narrativa**

Juliana Ellwanger, Mauro Silveira de Castro

Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia (FACFAR), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil

Contato: juellwanger@gmail.com

#### RESUMO

Ensaio N-de-1 é um estudo conduzido em único paciente que serve como seu próprio controle, apresenta maior força de evidência para decisões individuais e surge como alternativa aos ensaios clínicos randomizados, muitas vezes com pouca capacidade de generalização em função dos critérios rígidos de elegibilidade. Pode ser aplicado tanto como modelo de pesquisa como modelo de prática médica para guiar escolhas terapêuticas. Tendo em vista às vantagens deste tipo de ensaio, o objetivo do presente trabalho é fazer uma revisão narrativa sobre ensaios N-de-1 publicados nos últimos dez anos na literatura científica. Após as etapas de leitura exploratória, seletiva e interpretativa, do total de 43 artigos encontrados, obteve-se 12 artigos. Os estudos em grande maioria abordam tratamentos medicamentosos em grupos específicos de população, comparando-se a placebo. Destacam-se dois estudos que abordam diferentes estratégias para incentivar a prática de exercícios físicos; um estudo que investiga efeitos adversos de estatinas e outro, que estuda a escolha de anti-hipertensivos em crianças. Nenhum estudo brasileiro foi encontrado, predominando os países de língua inglesa. Os dados demonstram a versatilidade dos ensaios N-de-1, podendo ser um campo para desenvolvimento de mais pesquisas, principalmente brasileiras.

#### ABSTRACT

N-of-1 trial is a single-patient study that serves as its own control, presents greater strength of evidence for individual decisions and is an alternative to randomized clinical trials, often with little generalization capability due to rigid eligibility criteria. It can be

applied both as a research model and as a model of medical practice to guide therapeutic choices. Considering the advantages of this type of essay, the objective of the present work is to make a narrative review of N-of-1 trials published in the last ten years in the scientific literature. After the exploratory, selective and interpretive reading steps, of the total of 43 articles found, we obtained 12 articles. The vast majority of studies address drug treatments in specific population groups, comparing with placebo. We highlight two studies that discuss different strategies to encourage the practice of physical exercises; a study that investigated the adverse effects of statins and another study on the choice of antihypertensives in children. No Brazilian study was found, predominantly English-speaking countries. The data demonstrate the versatility of the N-of-1 assays, which may be a field for the development of more research, especially Brazilian studies.

## INTRODUÇÃO

Ensaio N-of-1 ou ensaio de paciente único trata-se de um estudo *crossover* com atribuição de sequência de tratamento equilibrada ou randomizada, cegada ou não e conduzido em único paciente que serve como seu próprio controle. Possui maior força de evidência para decisões individuais e surge como alternativa aos ensaios clínicos randomizados, muitas vezes com pouca capacidade de generalização em função dos critérios rígidos de elegibilidade. Tal modelo objetiva avaliar a efetividade de tratamentos e individualizar a terapia a ser adotada, como, por exemplo: comparação de duas classes de medicamentos, de medicamentos genéricos versus referência ou até mesmo de medicina tradicional versus convencional (1). É aplicável para investigação de tratamentos de efeitos rápidos, sem efeito residual, em doenças crônicas, com sintomas estáveis ou frequentes, de progressão lenta e com possibilidade de medição de resultados sistemáticos (2).

Vem sendo discutida sua utilização, não só em pesquisa, mas também como modelo de prática médica a fim de guiar a escolha terapêutica (3,4). A variabilidade de resposta terapêutica entre os pacientes, influenciado por fatores genéticos, ambientais, entre outros, dificulta a precisão da farmacoterapia em alguns casos. Neste sentido, é visto crescimento de interesse no cuidado centrado no paciente, com avanços da

farmacogenômica, e em estudos pragmáticos, que a priori seriam mais condizentes com a prática clínica. No entanto, tais estratégias nem sempre são aplicáveis, visto alto custo – no caso da farmacogenômica - ou nos casos individuais específicos que não são abrangidos nos estudos pragmáticos, em que se apresentam resultados de pacientes “na média” (5).

Uma característica importante no ensaio N-de-1 é a apropriação do paciente: o conhecimento, o entendimento e a participação do manejo clínico, uma vez que o paciente pode avaliar de maneira mais objetiva benefícios e malefícios dos tratamentos testados (6). Embora promissor, o modelo ainda é pouco familiar para profissionais de saúde e pacientes (7). Os relatos na literatura científica ainda são singelos (1)(8).

Tendo em vista as vantagens deste modelo para pesquisa e prática em saúde, o presente estudo se propõe a fazer uma revisão narrativa dos artigos publicados nos últimos dez anos que utilizam o ensaio N-de-1 para investigar tecnologias em saúde.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de caráter descrito com enfoque em ensaios clínicos de N-de-1 para tecnologias em saúde publicados nos últimos dez anos. A coleta de dados ocorreu no mês de abril de 2019 e utilizou as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Nacional Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVS). A técnica de busca foi a partir dos descritores ("N-of-1" OR "single patient") AND "trial") AND ("treatment" OR "medicines") NOT "review", utilizando os filtros de clinical trials, human, free text, last 10 years para a plataforma PubMed. Nas demais plataformas utilizou-se os mesmos descritores em português. Os critérios de elegibilidade foram ser um ensaio N-de-1 e abordar alguma tecnologia em saúde. Excluiu-se os estudos de revisão e aqueles que abordavam o ensaio N-de-1 como objeto de estudo. Após definição dos critérios de elegibilidade, foram realizadas as seguintes etapas: leitura exploratória, leitura seletiva, leitura interpretativa e redação desta revisão narrativa.

## RESULTADOS E CONCLUSÕES

A busca na literatura com os descritores elencados resultou em um total de 43 artigos na plataforma PubMed. Nas demais plataformas não foram encontrados artigos sobre a temática. A partir da leitura exploratória, 20 artigos foram selecionados para leitura seletiva que elencou 12 artigos para leitura interpretativa e redação da revisão. Os artigos excluídos nas etapas de análise não contemplavam os critérios de elegibilidade estipulados, por não se tratar de ensaios N-de-1 ou ainda abordarem o modelo do ensaio como objeto de pesquisa, apontando parâmetros de qualidade, por exemplo.

Os anos de publicação, sendo um dos filtros os últimos dez anos, variam de 2011 a 2018, sendo o ano de 2016 com maior número de publicações (n=4). Quatro artigos tratam de protocolos de pesquisa de ensaios clínicos que ainda não possuem resultados mensurados e publicados. Dois estudos tratam da mesma temática, sendo um estudo piloto publicado em 2014 e outro em 2018. Os locais dos estudos ficam dispostos no Reino Unido, Estados Unidos da América, Austrália, Nova Zelândia e Itália. Nenhum estudo brasileiro foi encontrado nesta revisão, o que corrobora com os dados nulos das pesquisas nas outras duas plataformas com descritores em português (BVS e Scielo).

As populações de estudo envolvem pacientes com patologias raras, idosos e crianças. As tecnologias em saúde testadas em sua maioria envolvem medicamentos, normalmente comparados a placebos devido à ausência de tratamento para respectivas patologias de caráter mais raro, como melatonina para indução do sono em crianças com déficit de atenção(9), formulação ultra-micronizada de palmitoiletonamida para o manejo da dor crônica em idosos(10), mexiletina para tratamento de miastenia não distrófica(11), ivacaftor para fibrose cística, efedrina para miastenia gravis(12) e metilfenidato para lesão cerebral traumática em crianças (13)(Tabela 1).

Apesar dos estudos em doenças raras ser a maioria, destacam-se dois ensaios clínicos que utilizam tecnologias relacionados a mudanças de hábitos, como o uso de diferentes técnicas comportamentais ou mensagens personalizadas de texto via celular ou e-mail para incentivo de exercícios físicos(14,15). Novas ferramentas que impulsionam mudanças de hábitos são importantíssimas na melhora da adesão a qualquer tratamento. Elas são oportunidades para se aplicar os princípios do cuidado centrado na pessoa, em que as vontades individuais são priorizadas (16). A

personalização do tratamento, respeitando as múltiplas características, já é relatado que melhoram relacionamento entre profissional de saúde e paciente, entendimento sobre a doença e tratamento e forma de pactuação do tratamento (5,17,18)

Nesta mesma linha, destaca-se o estudo de Samuel e colaboradores que se propõem a escolher anti-hipertensivos (inibidores da enzima conversora de angiotensina, inibidores de canal de cálcio ou diurético) em crianças e adolescentes de acordo com a responsividade pressórica (diminuição dos valores de pressão arterial) e adequabilidade de uso, medido por meio de manifestações de eventuais efeitos adversos(19). A escolha do tratamento a partir de um rol de ofertas, que não seja somente comparando ao placebo é particularmente interessante. Encontra-se também alinhada com as vantagens descritas pelo modelo do ensaio de N-de-1, que são: a expressão das preferências e aplicação no seu estilo de vida do paciente; decisão terapêutica compartilhada; menos dependente de critérios arbitrários e maiores as chances de sucesso terapêutico (20).

Outro estudo com caráter um pouco distinto dos demais é o de Herrett e colaboradores, que se apresentam voltados à farmacovigilância, na medida em que se propõem medir os efeitos musculares associados ao uso de estatinas em idosos na atenção primária à saúde(21).

É interessante observar que todos os estudos tratam de séries de ensaios N-de-1 envolvendo um número maior de participantes, exceto a pesquisa de Scudeller e colaboradores que aborda o tratamento para cotovelo com epicondilite em um único paciente.(22) As duas situações refletem as funcionalidades do ensaio N-de-1. Aplica-se à prática médica a partir do momento que serve como ferramenta para guiar escolhas terapêuticas em um indivíduo particular com suas peculiaridades e preferências. E aplica-se a pesquisas clínicas com maior grau de evidência científica, extrapolando os casos para além dos ensaios clínicos convencionais cujas regras de elegibilidade são bastante estritas.

Tabela 1. Descrição dos artigos de acordo com principais achados, desenho experimental, população de estudo e medidas dos desfechos

	<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Local</b>	<b>Principais achados</b>	<b>Desenho</b>	<b>População</b>	<b>Medida dos desfechos</b>
1	Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide (um-PEA) in geriatric patients with chronic pain: study protocol for a series of N-of-1 randomized trials	Marcucci et al(10)	2016	Itália	Protocolo de pesquisa	Formulação com ultra-micronizada de palmitoiletanolamida versus placebo 3 semanas de intervenção com 2 semanas de wash out.	idosos	intensidade da dor, necessidade de analgésico e impacto nas atividades diárias
2	Melatonin in Youth: N-of-1 trials in a stimulant-treated ADHD Population (MYNAP): study protocol for a randomized controlled trial.	Punja et al(9)	2016	Nova Zelândia	Protocolo de pesquisa	3 pares de tratamento com melatonina versus placebo 1 semana cada par de tratamento	crianças com déficit de atenção	latência do início do sono por diários de sono
3	Increasing walking among older people: A test of behaviour change techniques using factorial randomised N-of-1 trials.	Nyman et al(14)	2016	Reino Unido	Sem diferenças entre técnicas. Auto monitoramento foi mais efetivo que controle ativo.	duas técnicas de comportamento para iniciar caminhadas (estabelecimento de metas versus controle ativo e auto monitoramento versus controle ativo).	idosos	início de caminhadas
4	Comparative effectiveness of antihypertensive treatment for older children with primary hypertension: study protocol for a series of n-of-1 randomized trials.	Samuel et al(19)	2016	EUA	Protocolo de pesquisa	3 anti-hipertensivos prescritos randomicamente (IECA, bloqueador de canal de cálcio e diurético) por duas semanas	Crianças-adolescentes com hipertensão	controle por MAPA e questionário de efeitos adversos
5	Combined N-of-1 trials to investigate mexiletine in non-dystrophic myotonia using a Bayesian approach; study rationale and protocol	Stunnenberg et al(11)	2015	Holanda	melhores desfechos com uso de mexiletine	mexiletine (600mg diárias) versus placebo	miotonia não distrófica	diário interativo de resposta de voz, qualidade de vida (SF-36 e INQoL), teste clínicos de miotonia, firmeza miotonia quantitativa
6	Study protocol for statin web-based investigation of side effects (StatinWISE): a series of randomised controlled N-of-1 trials comparing atorvastatin and placebo in UK primary care	Herrett et al(21)	2017	Reino Unido	Protocolo de pesquisa	2 meses atorvastatina 20mg versus placebo	pacientes que descontinuaram o uso de estatina devido a sintomas musculares	escala para sintomas musculares (VAS) . Todos os sintomas musculares e na dor muscular

7	In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies	McGarry et al(12)	2017	EUA	ivacaftor pode aumentar concentração de cloreto no suor em certas mutações sem efeito clínico claro	ivacaftor versus placebo	crianças com fibrose cística maiores ou igual a 8 anos	concentração de cloreto no suor
8	Aggregated n-of-1 trials of central nervous system stimulants versus placebo for paediatric traumatic brain injury- a pilot study	Nikles et al(13)	2014	Austrália	estimulantes podem ser usados para manejo de comportamento e cognição sequela devido a lesão cerebral traumática	3 ciclos de metilfenidato ou dexafetamina versus placebo	crianças 6 a 16 anos após 12 meses de lesão cerebral traumática (com dificuldades de atenção, concentração e comportamento)	escalas - Conner 3P, Conner 3T, Global Index, Inventário de avaliação do comportamento da função executiva (BRIEF) e inventário do comportamento infantil de Eyberg (ECBI)
9	Using Behavioral Analytics to Increase Exercise: A Randomized N-of-1 Study	Yoon et al(15)	2018	EUA	pessoas que receberam as mensagens de celular não diminuíram a proporção de dias de exercício	12 meses de intervenção (personalizada para cada pessoa - mensagens de celular)	adultos em áreas urbanas	acelerômetro (Firbit Flex)
11	Ephedrine as add-on therapy for patients with myasthenia gravis: protocol for a series of randomised, placebo-controlled n-of-1 trials	Vrinten et al(23)	2015	Reino Unido	protocolo, sem resultados ainda publicados	3 ciclos de 2 intervenções (5 dias cada intervenção) efedrina 25mg 2x/dia versus placebo	adultos com miastenia gravis generalizada com inadequada melhora com tratamento de piridostigmina ou imunossupressor	Teste QMG (quantitative myasthenia gravis), eventos adversos, escalas de atividades de dias vividos (MG-ADL)
12	Central nervous system stimulants for secondary attention deficit-hyperactivity disorder after paediatric traumatic brain injury: a rationale and protocol for single patient (n-of-1) multiple cross-over trials N of 1, two contemporary arm, randomised controlled clinical trial for bilateral epicondylitis: a new study design	Senior et al(24)	2013	Austrália		Idem ao item 8		
13		Scudeller et al(22)	2011	Itália	sem diferença entre os tratamentos	Lisado autólogo de plaquetas versus placebo durante seis meses	paciente com cotovelos com epicondilite	escala de dor, extensão do cotovelo e resistência do punho

Não foram observados estudos brasileiros nesta revisão. O parâmetro de temporalidade se restringindo aos últimos dez anos pode representar um viés de seleção.

Ainda, a inacessibilidade da literatura cinza representa um viés de publicação bem importante, principalmente em temáticas ainda pouco populares. Todavia, se questiona a necessidade de incentivar estudos clínicos com este modelo. Considerando a realidade brasileira multiétnica e cultural, modelos de estudo e prática que trabalhem com a lógica de personalização do cuidado, como o ensaio N-de-1 se propõe, representam grandes oportunidades de desenvolvimento. Fora as vantagens de engajamento do paciente na escolha terapêutica e adequabilidade frente às suas necessidades, o ensaio N-de-1 por ser com paciente único, ele sendo controle dele mesmo (independentemente de estar acompanhado de uma série de ensaios ou não) representa menores recursos financeiros para sua execução, sendo mais um facilitador para ampliação de seu uso.

## REFERÊNCIAS

1. Alemayehu C, Nikles J, Mitchell G. N-of-1 trials in the clinical care of patients in developing countries: a systematic review. *Trials* [Internet]. *Trials*; 2018;19(1):246. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-018-2596-5>
2. Kravitz RL, Duan N. Design and Implementation of N-of-1 Trials: A User's Guide [Internet]. 13(14). AHRQ Publication, editor. Rockville; 2014. Available from: [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/N1-Trials.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/N1-Trials.cfm).
3. Larson EB. N-of-1 Trials: A New Future? *J Gen Intern Med*. 2010;25(9):891–2.
4. Schork NJ. Time for one-person trials. *Nature*. California; 2015;609–11.
5. Sacristán JA, Dilla T. Pragmatic trials revisited: Applicability is about individualization. *J Clin Epidemiol*. 2018;2–4.
6. Jull A, Bennett D. Do n-of-1 trials really tailor treatment? *Drug. Lancet*. 2005;365:1992–3.
7. Kravitz RL, Paterniti DA, Hay MC, Subramanian S, Dean DE, Weisner T, et al. Marketing therapeutic precision: Potential facilitators and barriers to adoption of n-of-1 trials. *Contemp Clin Trials*. 2009;
8. Li J, Gao W, Punja S, Ma B, Vohra S, Duan N, et al. Reporting quality of N-of-1 trials published between 1985 and 2013: a systematic review. *J Clin Epidemiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2016 Jan 6 [cited 2016 Apr 28]; Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769257>

9. Punja S, Nikles CJ, Senior H, Mitchell G, Schmid CH, Heussler H, et al. Melatonin in Youth: N-of-1 trials in a stimulant-treated ADHD Population (MYNAP): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. *Trials*; 2016;17(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-016-1499-6>
10. Marcucci M, Germini F, Coerezza A, Andreinetti L, Bellintani L, Nobili A, et al. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide (um-PEA) in geriatric patients with chronic pain: Study protocol for a series of N-of-1 randomized trials. *Trials* [Internet]. *Trials*; 2016;17(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-016-1496-9>
11. Stunnenberg BC, Woertman W, Raaphorst J, Statland JM, Griggs RC, Timmermans J, et al. Combined N-of-1 trials to investigate mexiletine in non-dystrophic myotonia using a Bayesian approach; study rationale and protocol. *BMC Neurol*. 2015;15(1):1–10.
12. McGarry ME, Illek B, Ly NP, Zlock L, Olshansky S, Moreno C, et al. In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(4):472–9.
13. CJ N, L M, GK M, SA C, HE S, MC W, et al. Aggregated n-of-1 trials of central nervous system stimulants versus placebo for paediatric traumatic brain injury--a pilot study. *Trials* [Internet]. 2014;15:54. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/434/CN-01118434/frame.html>
14. Nyman SR, Goodwin K, Kwasnicka D, Callaway A. Increasing walking among older people: A test of behaviour change techniques using factorial randomised N-of-1 trials. *Psychol Heal* [Internet]. Routledge; 2016;31(3):313–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/08870446.2015.1088014>
15. Sunmoo Yoon, PhD, RN1, Joseph E. Schwartz, PhD2, 3, Matthew M. Burg, PhD4, Ian M. Kronish, MD2, Carmela Alcantara, PhD5, Jacob Julian2, Faith Parsons, MS2, Karina W. Davidson, PhD2, and Keith M. Diaz P. Using Behavioral Analytics to Increase Exercise: A Randomized N-of-1 Study. *Am J*

- Prev Med. 2012;17(10):1310–4.
16. Starfield B. Is patient-centered care the same as person-focused care? *Perm J*. 2011;15(2):63–9.
  17. Sabaté E. *Adherence to long-term therapies:evidence for action*. Geneva, Switzerland ; 2003.
  18. NCPIE. *Enhancing Prescription Medicine Adherence : A National Action Plan. Education* [Internet]. 2007;(August):1–36. Available from: [www.talkaboutrx.org](http://www.talkaboutrx.org)
  19. Samuel JP, Samuels JA, Brooks LE, Bell CS, Pedroza C, Molony DA, et al. Comparative effectiveness of antihypertensive treatment for older children with primary hypertension: Study protocol for a series of n-of-1 randomized trials. *Trials* [Internet]. 2016;17(1). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607590223%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1186/s13063-015-1142-y%5Cnhttp://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=17456215&id=doi:10.1186%2Fs13063-015-1142-y&atitle=Comparative+effectiv>
  20. Avins AL, Bent S, Neuhaus JM. Use of an embedded N-of-1 trial to improve adherence and increase information from a clinical study. *Contemp Clin Trials*. 2005;
  21. Herrett E, Williamson E, Beaumont D, Prowse D, Youssouf N, Brack K, et al. Study protocol for statin web-based investigation of side effects (StatinWISE): A series of randomised controlled N-of-1 trials comparing atorvastatin and placebo in UK primary care. *BMJ Open*. 2017;7(12):10–2.
  22. Scudeller L, Del Fante C, Perotti C, Pavesi CF, Coscia D, Scotti V, et al. N of 1, two contemporary arm, randomised controlled clinical trial for bilateral epicondylitis: A new study design. *BMJ*. 2011;343(7837):1–5.
  23. Vrinten C, Lipka AF, Van Zwet EW, Schimmel KJM, Cornel MC, Kuijpers MR, et al. Ephedrine as add-on therapy for patients with myasthenia gravis: Protocol for a series of randomised, placebo-controlled n-of-1 trials. *BMJ Open*. 2015;5(7):1–9.
  24. H.E.J. S, L. M, J. N, P.J. S, S.-A. C, M.-C. W, et al. Central nervous system stimulants for secondary attention deficit-hyperactivity disorder after paediatric

traumatic brain injury: a rationale and protocol for single patient (n-of-1) multiple cross-over trials. *BMC Pediatr* [Internet]. *BMC Pediatrics*; 2013;13(1):89. Available from:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=23710976%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=23710976%5Cnhttp://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/89%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE>

## 8 DISCUSSÃO GERAL

Esta dissertação analisou a efetividade da farmacoterapia em hipertensos aparentemente resistentes de um ambulatório especializado, identificando fatores relacionados à inefetividade de tratamentos com anti-hipertensivos e casos de indicativos de verdadeiros resistentes. Se organizou em dois artigos: artigo 1 descrevendo o método proposto e os resultados da análise da efetividade da farmacoterapia e artigo 2 comparando dois métodos indiretos de aferição da adesão medicamentosa.

O artigo 1 descreveu uma série de ensaios de N-de-1 modificado (KRAVITZ; DUAN, 2014) que serviu como embasamento teórico para desenvolvimento de protocolo para analisar a efetividade do tratamento anti-hipertensivo. A partir do conceito da revisão da farmacoterapia por meio do método “Brow bag” (BB) (NATHAN et al., 1999) se deu o autorrelato de adesão medicamentosa durante o preparo da administração dos medicamentos, denominado autorrelato BB. A avaliação do desfecho intermediário ao uso de anti-hipertensivos ocorreu por meio de medidas sequenciais da PA antes e após administração desses medicamentos, tendo semelhanças e distinções do método denominado DOT para HAR realizado em investigações fora do país (HJØRNHOLM et al., 2018). A triangulação de métodos resultou em uma gama de causas para descontrole pressórico na amostra estudada.

O artigo 2 avaliou a adesão medicamentosa sendo uma especificação do artigo 1. Se utilizou dois métodos indiretos de aferição de adesão o autorrelato BB, durante o preparo da administração dos medicamentos, e aplicação do instrumento BMQ (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012). A partir desta avaliação foi possível identificar taxas de não-adesão medicamentosa e comparar métodos.

O modelo de ensaio N-de-1 também chamado de ensaio de paciente único é um modelo de estudo que utiliza um único indivíduo como seu próprio controle. Tradicionalmente é aplicado para guiar escolha terapêutica em doenças crônicas, de longo percurso e com capacidade de aferição de resultados sistemáticos. Na literatura ainda é pouco disseminado, sendo relatado sua utilização em investigações sobre

farmacologia e terapêutica (LI et al., 2016). Vantagens deste modelo são a participação do paciente no seu próprio manejo clínico, compartilhando a decisão terapêutica (AVINS; BENT; NEUHAUS, 2005; JULL; BENNETT, 2005). Seu potencial de aplicabilidade vem sendo discutido como uma quebra de paradigma referente a práxis médica, na medida em que representa melhores evidências para tomada de escolhas individuais (LARSON, 2010; SCHORK, 2015). A utilização teórica deste modelo envolveu principalmente a ideia motriz de analisar a efetividade do tratamento anti-hipertensivo prescrito, com base nas diferentes respostas de cada participante de maneira individual. Em outras palavras, cada participante com uma prescrição individualizada prévia testou efeito hipotensor dos fármacos prescritos e de uso contínuo perante suas próprias medidas de PA (desfecho intermediário) e autorrelato de adesão medicamentosa. Diferentemente de um ensaio N-de-1 convencional, a abordagem proposta não envolveu escolha terapêutica, mesmo com a identificação de diferenças entre modo de uso rotineiro e prescrito. Neste quesito, pode se dizer que houve modificação quando participante não possuía todo arsenal terapêutico para seu tratamento, não-adesão primária, ou quando se negou a administrar medicamentos conforme prescrito (dois casos de não-adesão secundária), sendo, portanto, realizado o teste conforme uso habitual. Entretanto, tal ajuste não representa alteração na escolha terapêutica, pois faz parte da própria análise da efetividade, na medida em que a falta do insumo representa não-adesão medicamentosa e influencia no manejo do paciente.

O DOT/TDO é conhecido por sua utilização em casos de tuberculose e HIV como estratégia para garantir adesão em pacientes mais críticos, podendo ser considerada até como um modelo de terapia compulsória (TEIXEIRA, 2016). Nestas doenças, há o acompanhamento diário da tomada dos medicamentos, sendo um processo continuado e relativo ao cuidado (BRASIL, 2011). Entretanto, em estudos para HAR, utiliza-se esta nomenclatura para descrever administração de medicamentos de maneira pontual e aferição da PA posteriormente (HJØRNHOLM et al., 2018). Tendo o entendimento de processo continuado, o termo DOT não nos parece ser o mais adequado, justamente em virtude da possibilidade de uso do ensaio N-de-1, que se propõe a analisar de maneira personalizada a farmacoterapia, com a pessoa sendo o controle dela mesma, medidas

sistemáticas de efeito e prescrição distintas, além das vantagens que se pode refletir no manejo clínico supracitado.

Outra questão a ser analisada é que no DOT para HAR se considera apenas o efeito nos valores pressóricos para se inferir adesão medicamentosa e identificar casos de hipertensão resistente (BUNKER et al., 2011, 2017; FADL ELMULA et al., 2013; HAMEED et al., 2016; LINICUS et al., 2015; RUZICKA et al., 2013). Como visto no presente estudo, o efeito da administração dos anti-hipertensivos na PA é extremamente importante, mas não pode ser desvinculado quanto à forma previamente administrada e à presença do medicamento consigo (adesão medicamentosa primária e secundária), além do cumprimento dos requisitos de qualidade dos medicamentos. Por se tratar de pessoas diferentes, prescrições diferentes, podendo ter formas de uso diferentes e medicamentos com qualidades distintas, a análise merece ser personalizada. A variabilidade farmacocinética individual e de cada fármaco (AVATANEO et al., 2018; CERAL et al., 2011; FEYZ et al., 2018), a influência de tratamentos farmacológicos prévios, devido a períodos insuficientes de “*wash out*” (CHATELLIER et al., 1995; KRAVITZ; DUAN, 2014), ou ainda a própria variabilidade individual nos valores pressóricos - influenciado ou não, por hábitos de vida e comorbidades, por exemplo (BRAAM et al., 2017) – são determinantes a serem considerados, mesmo com a abordagem apenas quantitativa.

A partir do teste proposto descrito no artigo 1, algumas características de cada grupo de resposta (classificação pela avaliação da PA), foram predominantes e acordam com a literatura. Houve o predomínio etnia preta/parda em resultados não-responsivos, com a possibilidade de serem resistentes (CALHOUN et al., 2008). Nos responsivos não-controláveis, comparando com os controláveis, idade, PA sistólica basal e fármacos anti-hipertensivos prescritos foram variáveis significativas, refletindo a dificuldade de manejo e alcance pressórico nos mais idosos (WAISMAN, 2017). O histórico de menor descontrolo pressórico em consultas e menos anti-hipertensivos prescritos nos controlados, que não chegaram a realizar o teste, desenham um quadro de menor gravidade, cuja frequência é semelhante a outros estudos (BUNKER et al., 2011; GRASSI et al., 2008).

No entanto, ao combinar os achados do autorrelato de adesão com avaliação do desfecho, teve-se as situações: não-responsivo ou responsivo, controlável ou não-controlável, com e sem adesão medicamentosa. Analisando estes aspectos à luz dos resultados de qualidade dos medicamentos, foi possível desenhar diferentes hipóteses para dificuldade de controle pressórico dos pacientes, tais como: necessidade de adequação da prescrição, medicamentos com pouca qualidade, não-adesão medicamentosa e indicativos de resistência.

A inércia terapêutica é bastante pertinente em hipertensos de difícil controle, uma vez que adequação da prescrição é primordial para alcance de desfechos almejados (LEBEAU et al., 2014). A inércia pode estar associada a uma compreensão equivocada da adesão, intensificando o tratamento em uma situação de descontrole pressórico quando não identificada a não-adesão; ao passo que o descontrole pressórico associado à não-adesão superestimada faz com que não haja o aumento ou adição de outro fármaco. É estimado que apenas em um terço dos casos em que há aumento da PA, ou seja, houve por algum motivo piora do quadro clínico, se intensifique o tratamento medicamentoso (BURNIER, 2017; HEISLER et al., 2008). Tal hipótese foi levantada para aqueles que alçaram o controle em uso de parte da prescrição (não-adesão primária isolada ou combinada) e aqueles sem controle em uso da totalidade da prescrição. Entretanto, devido ao limitador da temporalidade de duas horas e tendo em vista os aspectos de farmacocinética/farmacodinâmica de alguns fármacos, os quais levam mais tempo para o pico de efeito, estudos com observação mais prolongada de tempo são necessários.

A falta do cumprimento de requisitos farmacopeicos dos medicamentos sem capacidade hipotensora totalizou 10 dos 14 participantes com pelo menos um medicamento inadequado. Embora seja apenas realizado para os pacientes inicialmente não-responsivos, faz questionar a existência de mais medicamentos inadequados, tanto na amostra como na população em geral. Ainda, chama a atenção deste aspecto no manejo clínico, principalmente naqueles pacientes que vinham controlados e passaram a descontrolar sem motivo aparente. Outro estudo brasileiro aponta para a problemática, de que em sete lotes de medicamentos anti-hipertensivo dispensados pelo sistema de

saúde, cinco apresentavam desvios de qualidade (BIANCHIN et al., 2012). Embora políticas públicas estipulem parâmetros mínimos, como boas práticas de fabricação, por exemplo, o panorama de medicamentos com qualidade desconhecida é preocupante (BARATA-SILVA et al., 2017).

A não-adesão medicamentosa no sentido de não possuir o medicamento para seu tratamento, caracterizado pelo não aviamento da prescrição, é um dado que merece ser destacado, pela possibilidade de aumentar o risco em até 80% para pacientes pós-IAM, por exemplo (JACKEVICIUS; LI; TU, 2008). A partir do autorrelato BB verificou-se 28 casos (40,6% da amostra analisada para adesão ou 33,7% da amostra geral) de não-adesão primária, isolada ou combinada, acordando com dados americanos para hipertensão de 30% de não-adesão primária (FISCHER et al., 2010). A dificuldade de acesso relatada deliberadamente representou 23,2% da amostra analisada, o que reflete em inadequações dos serviços e sistemas de saúde para estes pacientes, como, por exemplo, medicamentos que não estão na Relação Municipal de Medicamentos ou em falta nos postos de saúde. O pagamento ou co-pagamento dos medicamentos é sabidamente uma barreira importante para adesão (EMMERICK et al., 2017), mesmo em países desenvolvidos, em que fatores socioeconômicos e o preço dos medicamentos influenciam a não-adesão primária (WAMALA et al., 2007; TAMBLYN et al, 2014).

Dado a alguns limitantes do presente estudo, como, por exemplo, a amostragem por conveniência, estes aspectos refletem o contexto coletivo, indissociável da análise personalizada. A escolha, acompanhamento do tratamento e sua adesão devem ser personalizadas e precisam atentar para diversas dimensões, que envolvem aspectos da pessoa, sistema de saúde, cultura, evidência clínica, epidemiologia, experiência clínica (NCPIE, 2007; OPAS/OMS, 2015; SABATÉ, 2003).

O “Teste Personalizado da Farmacoterapia Anti-hipertensiva” com a classificação proposta, juntando as abordagens qualitativas e quantitativas, traz maiores subsídios para análise da situação de cada paciente, contribuindo para a compreensão do caso clínico de maneira mais personalizada e não se limitando apenas ao aspecto da adesão medicamentosa. A própria definição de verdadeiros resistentes considera a

adesão medicamentos, mas também o efeito do jaleco branco, adequação da prescrição com doses plenas de medicamentos anti-hipertensivos e causas secundárias de hipertensão (MALACHIAS et al., 2016; WILLIAMS et al., 2018). Como visto, a efetividade do tratamento anti-hipertensivo é bem mais complexa e abarca a adesão medicamentosa que, por sua vez, também é multifatorial.

Por não se controlar alguns aspectos confundidores, não se pôde afirmar, mas sim indicar possíveis casos de resistência, que culminou - adotando um conceito mais conservador - em 3,6%, correspondente aos não-responsivos confirmados. Valores tímidos também são relatados na literatura, mas que utilizam métodos indiretos de aferição (DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2014b; MASSIERER et al., 2012). Questiona-se: até que ponto pode se confiar nos métodos de aferição de adesão, principalmente indiretos, para identificar resistência? Tendo em vista os vieses inerentes dos métodos indiretos (GARBER et al., 2004) e a própria adesão como sendo um dos fatores confundidores e não o único para o correto diagnóstico.

De fato, são expressivas as taxas de não-adesão medicamentosa em hipertensos principalmente os não controlados, que representam cerca de 35% dos hipertensos (WILLIAMS et al., 2018). Portanto, parece lógico seu estudo no intuito de compreender e desenhar estratégias a fim de melhorar desfechos clínico, visto que estes pacientes por estarem descontrolados estão com risco aumentado de morbimortalidade.

No artigo 2 se verifica a adesão em hipertensos descontrolados a partir de dois métodos indiretos e os analisa. Os índices encontrados de 84,1% e 72,5%, BMQ e autorrelato BB, respectivamente, concordam com alguns dados nacionais também aferidos indiretamente na população de hipertensos aparentemente resistente (DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2015; OLIVEIRA-FILHO et al., 2012). Apesar de apresentarem boa concordância, os dois métodos aferem dimensões diferentes de adesão medicamentosa, em que se explora vantagens e desvantagens de cada método. O autorrelato BB por apresentar resultados das causas pontuais para não-adesão e de fácil aplicação parece ser mais eficiente para desenhar intervenções. Todavia, precisa ser investigado quanto sua validade externa em função da dependência da relação

pesquisador e participante e por estar alinhado à avaliação da PA após administração dos medicamentos.

A adesão envolve diferentes aspectos causais, como demográficos e socioeconômicos, relativos à terapia, pessoa, condição de saúde e serviço de saúde (OLIBONI; CASTRO, 2018), assim como a efetividade do tratamento. A responsividade à administração dos medicamentos anti-hipertensivos não foi dissociada do autorrelato BB por considerar que ambos fazem parte do “Teste Personalizado da Farmacoterapia Anti-hipertensiva” na abordagem de classificação e dependentes para análise situacional de caso a caso. Embora a análise dos de adesão medicamentosa, medida pelo autorrelato BB e BMQ, frente a responsividade nos valores de PA não estejam contemplados nos artigos desta dissertação, análise preliminar verificou não haver diferença entre eles, o que corrobora com a proposta de análise descrita para efetividade do tratamento anti-hipertensivo, em que os métodos se complementam. Portanto, a utilização conjunta dos dois métodos indiretos de aferição da adesão ao tratamento, por um lado confirmam a maioria dos casos e, por outro, mostra a não-adesão em domínios diferentes e que podem ser melhor avaliados quanto a sua realidade. Então sua utilização conjunta no teste, combinada com a observação do desfecho intermediário após a administração dos medicamentos, fornece um ganho de dados e de identificação de causas de não-adesão que podem servir de base para intervenções e maior conhecimento do comportamento das pessoas frente ao uso de anti-hipertensivos.

## 9 LIMITAÇÕES

O presente estudo assume as seguintes limitações:

- Coleta de amostra por conveniência;
- Temporalidade de resposta de duas horas;
- A não utilização do MAPA antes e após à administração de medicamentos;
- Aferição da adesão medicamentosa apenas para os casos de descontrole pressórico em que PA basal  $\geq 140/90$ mmHg;
- Variabilidade individual da PA frente ao uso de anti-hipertensivos;
- Repetição do teste e análise de qualidade dos medicamentos apenas para o braço de não-responsividade inicial.

## 10 PONTOS POSITIVOS

O presente estudo apresenta os seguintes pontos positivos:

- Identificação de fatores e levantamento de hipóteses para as causas de dificuldade de controle pressórico em hipertensos;
- Identificação de não-adesão medicamentosa, tipos e causas;
- Determinação de características predominantes entre os grupos de responsividade;
- Identificação de inadequações de qualidade dos medicamentos anti-hipertensivos sem responsividade;
- Proposta de método de análise, utilizando diferentes abordagens;
- Resultados, bem como protocolo utilizado, contribuem para melhor compreensão do tema no intuito de auxiliar no manejo clínico de hipertensos aparentemente resistentes.

## 11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo se propôs a analisar a efetividade do tratamento anti-hipertensivo de pacientes hipertensos aparentemente resistentes atendidos em ambulatório especializado de Hospital Universitário de grande porte do Sul do Brasil. Especificamente, se propôs a identificar possíveis fatores relacionados a problemas da farmacoterapia e indicar possíveis hipertensos resistentes. Para tanto, realizou-se uma série de ensaio N-de-1 adaptado com o desenvolvimento “Teste Personalizado da Farmacoterapia Anti-hipertensiva”. O teste combinou a aplicação de medida da adesão por meio do autorrelato com a medida do desfecho intermediário – pressão arterial basal, uma e duas horas - após a administração de anti-hipertensivos em uso pelo paciente. Nos casos em que não houve diminuição da PA, alinhou-se a avaliação do teor de princípio ativo dos medicamentos e repetição do teste com medida do desfecho intermediário por meio da administração de medicamentos fornecidos pelos pesquisadores.

A partir da análise pôde se verificar a efetividade do tratamento anti-hipertensivo prescrito e em uso contínuo no período da execução do teste, apontar não-adesão medicamentosa, inadequações farmacopeicas dos medicamentos e levantar indícios de necessidade de ajuste da farmacoterapia e de verdadeira resistência. Se distinguiu algumas características dos grupos de responsividade, perante avaliação do desfecho intermediário, acordando com dados da literatura.

A combinação de diferentes estratégias para analisar a efetividade da farmacoterapia trouxe diferentes possibilidades e análises de diversas dimensões. A riqueza de achados indica a necessidade de personalização do manejo destes pacientes, analisando caso a caso, para explorar causas de descontrole pressórico e intervir de maneira assertiva.

Dada à complexidade do manejo e obtenção de resultados terapêuticos adequados, visto o cenário epidemiológico muito aquém do desejado, espera-se que esta dissertação tenha contribuído para o estudo quanto à efetividade da farmacoterapia em

hipertensos de difícil controle, a partir de uma abordagem inovadora. Como perspectivas futuras, adequações do método devem ser estudadas, por exemplo: autorrelato BB ser realizado fora do ambiente de pesquisa em outras situações diferentes ao teste; alterar temporalidade para avaliação da medida de desfecho por um período de tempo superior a duas horas; e associar estudos farmacocinéticos para compreensão da magnitude do efeito na PA a partir de diferentes combinações de fármacos.

## 12 REFERÊNCIAS

- ALEMAYEHU, C.; NIKLES, J.; MITCHELL, G. N-of-1 trials in the clinical care of patients in developing countries: a systematic review. **Trials**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 246, 2018. Disponível em:  
<<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-018-2596-5>>
- ANDRADE, S. S. de A. et al. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 297–304, 2015. Disponível em:  
<[http://www.iec.pa.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000200012&scielo=S2237-96222015000200297](http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000200012&scielo=S2237-96222015000200297)>
- ANVISA. Política Vigente para a Regulamentação de Medicamentos no Brasil. [s. l.], p. 1–12, 2004.
- ARMARIO, P.; OLIVERAS, A.; DE LA SIERRA, A. Hipertensión arterial resistente. **Hipertension y Riesgo Vascular**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 58–65, 2014. Disponível em:  
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.hipert.2013.12.002>>
- AVATANEO, V. et al. Therapeutic drug monitoring guided definition of adherence profiles in resistant hypertension and identification of predictors of poor adherence. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], p. 1–9, 2018. Disponível em:  
<<http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13706>>
- AVINS, A. L.; BENT, S.; NEUHAUS, J. M. Use of an embedded N-of-1 trial to improve adherence and increase information from a clinical study. **Contemporary Clinical Trials**, [s. l.], 2005.
- BARATA-SILVA, C. et al. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 362–370, 2017. Disponível em:  
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-462X2017000300362&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2017000300362&lng=pt&tlng=pt)>
- BARBOSA, R. G. B.; LIMA, N. K. da C. Índices de adesão ao tratamento anti-hipertensivo no Brasil e mundo. **Rev Bras Hipertens**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 35–38, 2006.
- BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 279–289, 2012. Disponível em:  
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102012000200010&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000200010&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>
- BERRA, E. et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients with Apparently Treatment-Resistant Hypertension. **Hypertension**, [s. l.], v. 68, n. 2, p. 297–306, 2016.
- BIANCHIN, M. D. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 491–498, 2012. Disponível em:  
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232012000200022&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012000200022&lng=pt&tlng=pt)>
- BRAAM, B. et al. Recognition and management of resistant hypertension. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 524–535, 2017.

- BRASIL. **Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem.** [s.l.: s.n.].
- BRAZIL. **PORTARIA Nº 2.894, DE 12 DE SETEMBRO DE 2018.** [s.l.: s.n.].
- BUNKER, J. et al. How common is true resistant hypertension. **Journal of Human Hypertension**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 137–140, 2011.
- BUNKER, J. et al. True Resistant Hypertension Following Observed Drug Ingestion: A Systematic Evaluation. **Journal of Clinical Hypertension**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 250–255, 2017.
- BURNIER, M. Drug adherence in hypertension. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 125, p. 142–149, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.015>>
- CALHOUN, D. A. et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. **Circulation**, [s. l.], v. 117, n. 25, p. e510–e526, 2008. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141>>
- CALHOUN, D. A. et al. Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort. **Hypertension**, [s. l.], v. 63, n. 3, p. 451–458, 2014. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026>>
- CAO, D. X.; TRAN, R. J. C. Considerations for Optimal Blood Pressure Goals in the Elderly Population: A Review of Emergent Evidence. **Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 370–381, 2018.
- CAPUCHO, H. C. Monitoramento e Avaliação Farmacoterapêutica: o medicamento fez efeito? Qual? **OPAS/OMS – Representação Brasil ISBN**, [s. l.], v. 1, n. 20, p. 1–7, 2016.
- CAREY, R. M.; WHELTON, P. K. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], 2018. Disponível em: <<http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M17-3203>>
- CERAL, J. et al. 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. **Hypertension Research**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 87–90, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/hr.2010.183>>
- CHATELLIER, G. et al. Feasibility Study of N-of-1 Trials With Blood Pressure Self-Monitoring in Hypertension. **Hypertension**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 294–301, 1995. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/content/25/2/294.abstract>>
- CHOR, D. et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: Results of the ELSA-Brasil study. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 1–14, 2015.
- CORRÊA, N. B. et al. A practical approach for measurement of antihypertensive medication adherence in patients with resistant hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension : JASH**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 510–516, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27161936>>
- DE CASTRO, M. S.; SIMONI, C. R. Adesão a medicamentos. In: FUCHS, F. D.;

- WANNMACHER, L. (Eds.). **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5ª Edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 53–60.
- DE LA SIERRA, A. Profile of ambulatory blood pressure in resistant hypertension. **Hypertension Research**, [s. l.], v. 36, n. 7, p. 565–569, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/hr.2013.39>>
- DE OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: Validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 554–561, 2014. a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2013.10.006>>
- DE OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Pseudoresistant hypertension due to poor medication adherence. **International Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 172, n. 2, p. e309–e310, 2014. b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.181>>
- DE OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Hipertensão pseudo-resistente causada por baixa adesão terapêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 97–102, 2015.
- DE SOUZA, A. C. C.; BORGES, J. W. P.; MOREIRA, T. M. M. Quality of life and treatment adherence in hypertensive patients: Systematic review with meta-analysis. **Revista de Saude Publica**, [s. l.], v. 50, p. 1–14, 2016.
- DE SOUZA, W. A. et al. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hypertension. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [s. l.], v. 64, n. 18, p. 1955–1961, 2007.
- DE SOUZA, W. A. et al. Intensive monitoring of adherence to treatment helps to identify “true” resistant hypertension. **Journal of Clinical Hypertension**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 183–191, 2009.
- DUDENBOSTEL, T. et al. Refractory hypertension: A novel phenotype of antihypertensive treatment failure. **Hypertension**, [s. l.], v. 67, n. 6, p. 1085–1092, 2016.
- DURAND, H. et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Hypertension**, [s. l.], v. 35, n. 12, p. 2346–2357, 2017.
- EIRIN, A.; TEXTOR, S. C.; LERMAN, L. O. Emerging concepts for patients with treatment-resistant hypertension. **Trends in Cardiovascular Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 700–706, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2016.05.004>>
- EMMERICK, I. C. M. et al. Retrospective interrupted time series examining hypertension and diabetes medicines usage following changes in patient cost sharing in the ‘Farmácia Popular’ programme in Brazil. **BMJ Open**, [s. l.], v. 7, n. 11, p. e017308, 2017. Disponível em: <<http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-017308>>
- FADL ELMULA, F. E. M. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. **Hypertension**, [s. l.], v. 62, n. 3, p. 526–532, 2013.
- FEYZ, L. et al. Therapeutic drug monitoring to assess drug adherence in assumed resistant hypertension. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, [s. l.], p. 1, 2018. Disponível em: <<http://insights.ovid.com/crossref?an=00005344-900000000-98609>>
- FISCHER, M. A. et al. Primary medication non-adherence: Analysis of 195,930 electronic prescriptions. **Journal of General Internal Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 4, p.

284–290, 2010.

FRANCO-TRIGO, L.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, F.; GARCÍA-CORPAS, J. P. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments. **Dove press journal: Patient Preference and Adherence**, [s. l.], p. 569–578, 2015.

FUCHS, F. D. Comparação entre medicamentos para tratamento inicial da hipertensão arterial sistêmica. [s. l.], v. 1, p. 1–10, 2016.

FUCHS, F. D. et al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: Results from the PREVER-treatment randomized trial. **Journal of Hypertension**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 798–806, 2016. a.

FUCHS, S. C. et al. Effectiveness of chlorthalidone plus amiloride for the prevention of hypertension: The PREVER-prevention randomized clinical trial. **Journal of the American Heart Association**, [s. l.], v. 5, n. 12, 2016. b.

GARBER, M. C. et al. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: A summary of the literature. **Medical Care**, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 649–652, 2004.

GRASSI, D. et al. Hypertensive urgencies in the emergency department: Evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. **Journal of Clinical Hypertension**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 662–667, 2008.

GUPTA, P. et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated with Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. **Hypertension**, [s. l.], v. 70, n. 5, p. 1042–1048, 2017.

HAMEED, M. A. et al. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: Results of a directly observed therapy clinic. **Journal of Human Hypertension**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 83–89, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2015.38>>

HEISLER, M. et al. When more is not better: Treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence. **Circulation**, [s. l.], v. 117, n. 22, p. 2884–2892, 2008.

HJØRNHOLM, U. et al. Directly Observed Therapy in Hypertension (DOT-HTN). In: BURNIER, M. (Ed.). **Drug Adherence in Hypertension and Cardiovascular Protection**. [s.l.] : Springer International Publishing AG, 2018. p. 57–85.

HURTADO, R. L.; LASMAR, M. C. Medicamentos falsificados e contrabandeados no Brasil: panorama geral e perspectivas de combate ao seu consumo. **Cad Saude Publica**, [s. l.], v. Apr, n. 30(4), p. 891–5, 2014.

HYMAN, D. J.; PAVLIK, V. Medication adherence and resistant hypertension. **Journal of Human Hypertension**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 213–218, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2014.73>>

JACKEVICIUS, C. A.; LI, P.; TU, J. V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. **Circulation**, [s. l.], v. 117, n. 8, p. 1028–1036, 2008.

JACOBS, Ú. et al. The influence of cognition, anxiety and psychiatric disorders over treatment adherence in uncontrolled hypertensive patients. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 6, n. 8, p. 8–11, 2011.

JULL, A.; BENNETT, D. Do n-of-1 trials really tailor treatment? Drug. **Lancet**, [s. l.], v. 365, p. 1992–1993, 2005.

- KJELDTSEN, S. et al. Updated national and international hypertension guidelines: A review of current recommendations. **Drugs**, [s. l.], v. 74, n. 17, p. 2033–2051, 2014.
- KRAVITZ, R. L. et al. Marketing therapeutic precision: Potential facilitators and barriers to adoption of n-of-1 trials. **Contemporary Clinical Trials**, [s. l.], 2009.
- KRAVITZ, R. L.; DUAN, N. **Design and Implementation of N-of-1 Trials: A User's Guide** (AHRQ Publication, Ed.). Rockville. Disponível em: <[www.effectivehealthcare.ahrq.gov/N1-Trials.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/N1-Trials.cfm)>.
- LARSON, E. B. N-of-1 Trials: A New Future? **J Gen Intern Med**, [s. l.], v. 25, n. 9, p. 891–2, 2010.
- LEBEAU, J.-P. et al. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review. **BMC Family Practice**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 130, 2014. Disponível em: <<http://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-15-130>>
- LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. da P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 775–782, 2003.
- LEUNG, A. A. et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. **Canadian Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 33, n. 5, p. 557–576, 2017.
- LI, J. et al. Reporting quality of N-of-1 trials published between 1985 and 2013: a systematic review. **Journal of clinical epidemiology**, [s. l.], 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769257>>. Acesso em: 28 abr. 2016.
- LINICUS, Y. et al. Witnessed drug intake before planned denervation - Always harmless? **International Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 179, p. 125–126, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.162>>
- MAIMARIS, W. et al. The Influence of Health Systems on Hypertension Awareness, Treatment, and Control: A Systematic Literature Review. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 7, 2013.
- MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. [s. l.], v. 107, 2016.
- MARGOLIS, K. L. et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the accord randomized trial. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 1721–1728, 2014.
- MASSIERER, D. et al. Prevalência de Hipertensão Resistente em Adultos não Idosos : Estudo Prospectivo em Contexto Ambulatorial. **Arq Bras Cardiol**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 630–635, 2012.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[www.saude.gov.br/doencascronicas](http://www.saude.gov.br/doencascronicas)>
- MODOLO, R. et al. Refractory and resistant hypertension: Characteristics and differences observed in a specialized clinic. **Journal of the American Society of Hypertension**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 397–402, 2015.
- MORRISON, V. L. et al. Predictors of self-reported adherence to antihypertensive medicines: A multinational, cross-sectional survey. **Value in Health**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 206–216, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.12.013>>
- NATHAN, A. et al. “Brown bag” medication reviews as a means of optimizing

- patients' use of medication and of identifying potential clinical problems. **Family Practice**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 278–282, 1999.
- NAYYAR, G. M. L. et al. Responding to the pandemic of falsified medicines. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 92, n. 6 Suppl, p. 113–8, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897060>%5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4455086>>
- NCPIE. Enhancing Prescription Medicine Adherence : A National Action Plan. **Education**, [s. l.], n. August, p. 1–36, 2007. Disponível em: <[www.talkaboutrx.org](http://www.talkaboutrx.org)>
- NICE. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127). **Nice**, [s. l.], n. April 2007, p. 38, 2011.
- NIKLES, J. et al. **Aggregating single patient (n-of-1) trials in populations where recruitment and retention was difficult: The case of palliative care**, 2011.
- O'CONNELL, M. B. et al. Drug-related-problem outcomes and program satisfaction from a comprehensive brown bag medication review. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 63, n. 9, p. 1900–1905, 2015.
- OLIBONI, L.; CASTRO, M. S. De. Adesão à farmacoterapia , que universo é esse ? Uma revisão narrativa Medication adherence , what universe is this ? [s. l.], p. 178–195, 2018.
- OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) e o controle da pressão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 99, n. 1, p. 649–658, 2012.
- OLIVEIRA, G. M. M. De et al. 2017 Guidelines for Arterial Hypertension Management in Primary Health Care in Portuguese Language Countries. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], p. 389–396, 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170165>>
- OPAS/OMS. Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica. [s. l.], p. 1–4, 2015.
- PANIZ, V. M. V. et al. Free access to hypertension and diabetes medicines among the elderly: a reality yet to be constructed. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 1163–1174, 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2010000600010&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010000600010&lng=en&tlng=en)>
- PICON, R. V. et al. Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta-Analysis. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 7, n. 10, 2012.
- PIMENTA, E.; CALHOUN, D. A. Resistant hypertension: Incidence, prevalence, and prognosis. **Circulation**, [s. l.], v. 125, n. 13, p. 1594–1596, 2012.
- REJANE, S. et al. **GERÊNCIA DE SAÚDE COMUNITÁRIA A Organização do Cuidado às Pessoas com Hipertensão Arterial Sistêmica em Serviços de Atenção Primária à Saúde**. [s.l: s.n.].
- RUZICKA, M. et al. Adherence to blood pressure-lowering drugs and resistant hypertension: Should trial of direct observation therapy be part of preassessment for renal denervation? **Canadian Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 29, n. 12, p. 1741.e1-1741.e3, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2013.07.678>>
- SABATÉ, E. **Adherence to long-term therapies:evidence for action**. Geneva, Switzerland .

- SACRISTÁN, J. A.; DILLA, T. Pragmatic trials revisited: Applicability is about individualization. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], p. 2–4, 2018.
- SAMUEL, J. P. et al. Comparative effectiveness of antihypertensive treatment for older children with primary hypertension: study protocol for a series of n-of-1 randomized trials. **Trials**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 16, 2016. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4706696&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 20 maio. 2016.
- SANTA-HELENA, E. T. De; NEMES, M. I. B.; ELUF NETO, J. Fatores associados à não-adesão ao tratamento com anti-hipertensivos em pessoas atendidas em unidades de saúde da família. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 26, n. 12, p. 2389–2398, 2010.
- SANTOS, L. F. da R. S. et al. Fatores associados à adesão ao tratamento anti-hipertensivo por idosos na atenção primária. **Revista de Ciências Farmacéuticas Básica e Aplicada**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 269–276, 2014.
- SCHORK, N. J. Time for one-person trials. **NATURE**, California, p. 609–611, 2015.
- SIDDIQUI, M.; DUDENBOSTEL, T.; CALHOUN, D. A. Resistant and Refractory Hypertension: Antihypertensive Treatment Resistance vs Treatment Failure. **Canadian Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 32, n. 5, p. 603–606, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.06.033>>
- SMITH, S. M. et al. Physician-pharmacist collaboration versus usual care for treatment-resistant hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 307–317, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2016.01.010>>
- STARFIELD, B. Is patient-centered care the same as person-focused care? **The Permanente journal**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 63–69, 2011.
- TEIXEIRA, R. R. Do tratamento compulsório à ética do vínculo. **Interface: Communication, Health, Education**, [s. l.], v. 20, n. 58, p. 757–759, 2016.
- TIBAZARWA, K. B.; DAMASCENO, A. A. Hypertension in developing countries. **Canadian Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 30, n. 5, p. 527–533, 2014. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60861-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60861-7)>
- TRAUTHMAN, S. C. et al. Métodos de avaliação da adesão farmacoterapêutica adotados no Brasil. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 11–26, 2014.
- TSAPAS, A.; MATTHEWS, D. R. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. **Diabetologia**, [s. l.], v. 51, p. 921–925, 2008.
- VAN DER GIET, M.; TÖLLE, M. New Hypertension Guidelines: Progression or a Step Backwards in Hypertension? **Current Hypertension Reports**, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 1–7, 2015.
- VII JNC. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention , Detection , Evaluation , and Treatment of High Blood Pressure. [s. l.], 2004.
- VON DIEMEN, T.; WALTER BESSESTIL, L.; SILVEIRA DE CASTRO, M. Fatores determinantes da não-adesão ao tratamento farmacológico. **O.F.I.L.** , [s. l.], v. 22, n. 1, p. 27–31, 2012.
- WAISMAN, G. Hipertensión arterial en el anciano. **Hipertension y Riesgo Vascular**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 61–64, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hipert.2017.03.004>>

- WAMALA, S. et al. Socioeconomic disadvantage and primary non-adherence with medication in Sweden. **International Journal for Quality in Health Care**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 134–140, 2007.
- WEISS, B. D. et al. Improving the Effectiveness of Medication Review: Guidance from the Health Literacy Universal Precautions Toolkit. **J Am Board Fam Med.**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 209, 2007.
- WHELTON, P. K. et al. **2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>>
- WHO. A Global Brief on Hypertension. **A global brief on hypertension**, [s. l.], p. 40, 2013. Disponível em: <[http://ish-world.com/downloads/pdf/global\\_brief\\_hypertension.pdf](http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf)>
- WILLIAMS, B. et al. **2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology ( ESC ) and the European Society of**. [s.l: s.n.].
- WRIGHT, J. T. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 373, n. 22, p. 2103–2116, 2015. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1511939>>

## **13 APÊNDICE**

13.1 Material informativo entregue aos participantes antes da realização dos testes para análise da efetividade da farmacoterapia

### Qual o objetivo do teste terapêutico?

O objetivo deste teste terapêutico é avaliar se os medicamentos anti-hipertensivos apresentam o efeito esperado para pacientes hipertensos de difícil controle.

### Como funciona o teste terapêutico?

O teste terapêutico consiste na tomada dos medicamentos anti-hipertensivos prescritos, sob supervisão do farmacêutico, e medidas da pressão arterial (PA) antes, 1 e 2 horas após a tomada dos medicamentos.

A duração do teste pode variar de 2 a 4 horas.

Dia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_:\_\_\_\_  
Dia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_:\_\_\_\_

Anotações:

Local para realização do teste:  
Faculdade de Farmácia da UFRGS  
Av. Ipiranga, 2752- Azenha- Porto Alegre  
Laboratório de Análises Clínicas - Térreo

Falar com: \_\_\_\_\_



# Teste terapêutico

Informações prévias para a realização do teste terapêutico

Qual o objetivo?

Como funciona?

Quais os cuidados antes do teste?

## Se preparando para o teste terapêutico

### Quais são os cuidados que preciso ter antes do teste terapêutico?

- NÃO realizar exercícios físicos antes de 60 a 90min do teste;
- NÃO ingerir alimentos antes de 30min do teste;
- NÃO ingerir bebidas alcoólicas, cafeinados (café, refrigerante, chimarrão, guaraná em pó) antes de 30min do teste;
- NÃO fumar antes de 30min do teste;
- TRAZER seus medicamentos e prescrição médica atual;
- SEGUIR orientações de preparo conforme médico e farmacêutico.

### Onde será realizado o teste terapêutico?

Laboratório de Análises Clínicas – Térreo  
Faculdade de Farmácia da UFRGS  
Av. Ipiranga, 2752- Azenha- Porto Alegre

### Como chegar?



### Linhas de ônibus:

#### **1 Parada Santa Cecília Ipiranga**

343: Campus Ipiranga  
353: Ipiranga PUC  
497: Mario Quintana  
3943: MAPA/Via Ipiranga  
3973: Bonsucesso/Via Ipiranga  
3983: Pinheiro/Via Ipiranga  
4971: Mario Quintana/Safira  
T1/T1D: Transversal 1/ T1 Direto  
T3: Transversal 3

#### **2 Parada Santana Ipiranga:**

343: Campus Ipiranga  
3943: MAPA/Via Ipiranga  
3973: Bonsucesso/Via Ipiranga  
3983: Pinheiro/Via Ipiranga  
T1/T1D: Transversal 1/T1 Direto  
T6: Transversal 6

## **14 ANEXOS**

### 14.1 Questionário BMQ

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

CÓDIGO: \_\_\_\_\_

**BRIEF MEDICATION QUESTIONNAIRE**

**1) QUAIS MEDICAMENTOS QUE O SR./A SRA. USOU NA ÚLTIMA SEMANA?** Entrevistador: para cada medicamento anote as respostas no quadro abaixo. Se o entrevistado responder de maneira geral "todos", "os dois", "só esse", perguntar para ele/ela se pode dizer o nome ou função/classe de cada um deles. *Esse aqui, pode me dizer o nome ou para que serve (função)?* Se o entrevistado não souber responder ou não quiser responder = NR

**NA ÚLTIMA SEMANA**

1a) Nome do medicamento e dosagem	1b) Quantos dias o Sr./a Sra. tomou esse remédio?	1c) Quantas vezes por dia o Sr./a Sra. tomou esse remédio?	1d) Quantos comprimidos o Sr./a Sra. tomou cada vez?	1e) Quantas vezes o Sr./a Sra. deixou de tomar algum comprimido?	1f) Por que razões o Sr./a Sra. estava tomando este remédio?	1g) Como esse medicamento/remédio funciona para o Sr./a Sra. 1 = funciona bem 2 = funciona regular 3 = não funciona bem Se o paciente responder que "não sabe" = NS
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						

**2) ALGUM DOS SEUS MEDICAMENTOS/REMÉDIOS CAUSA PROBLEMAS PARA O SR./A SRA.?**

( ) Não = 0 ( ) Sim = 1

**2a)** Se o entrevistado respondeu SIM, por favor, liste os nomes dos medicamentos e quanto eles o incomodam**Quanto esse medicamento incomodou o Sr./ a Sra.?**

Medicamento	Muito	Um pouco	Muito pouco	Nenhuma vez/Nunca	De que forma o Sr./ a Sra é incomodado(a) por ele?

**3) AGORA, CITAREI UMA LISTA DE PROBLEMAS QUE AS PESSOAS ÀS VEZES TÊM, COM SEUS MEDICAMENTOS**

Quanto é difícil para o Sr/a Sra:	Muito difícil	Um pouco difícil	Nem um pouco difícil/ Nada difícil/ Fácil	Comentário (qual medicamento)
3a) abrir (ou fechar) a embalagem				
3b) ler o que está escrito na embalagem				
3c) lembrar de tomar todos os remédios				
3d) conseguir o medicamento				
3e) tomar tantos/os comprimidos ao mesmo tempo/no mesmo dia				

APLICADO POR: \_\_\_\_\_ DURAÇÃO \_\_\_\_\_

### Manual de aplicação do Brief Medication Questionnaire

1º) Aplicar o questionário para todos os medicamentos que o paciente utiliza de uso contínuo. Excluir medicamentos de uso imediato, para gripe, entorses, resfriados, dores agudas e outros.

2º) Considerando o quadro abaixo, se a resposta for sim = 1 e se a resposta for não = 0

<b>Escore de problemas encontrados pelo Brief Medication Questionnaire</b>		
<b>1- DR – REGIME (questões 1a a 1e)</b>	<b>1 = sim</b>	<b>0 = não</b>
<b>DR1: O R falhou em listar (espontaneamente) os medicamentos prescritos no relato inicial?</b> Questão 1a - Marcar sim (1) se o paciente não relatar espontaneamente os medicamentos prescritos pelo médico e/ou precisar de ajuda para lembrar dos medicamentos. Marcar não (0) se a paciente relatar espontaneamente os medicamentos que toma, sem precisar da ajuda do entrevistador; se o paciente trouxe o registro por escrito dos medicamentos que toma e souber relatá-los; se o paciente souber das medicações que toma, mas não souber da dose específica de cada medicamento ou classificar por classe, por exemplo diurético.	1	0
<b>DR2: O R interrompeu ou parou a terapia devido ao atraso na dispensação da medicação ou por outro motivo?</b> Questões 1a a 1e	1	0
<b>DR3: O R relatou alguma falha de dias ou de doses?</b> Questão 1e ou 1b	1	0
<b>DR4: O R reduziu ou omitiu doses de algum medicamento prescrito?</b> Questões 1c e 1d (comparar com receituário)	1	0
<b>DR5: O R tomou alguma dose extra ou medicamentos a mais do que o prescrito?</b> Questões 1c e 1d (comparar com receituário)	1	0
<b>DR6: O R respondeu que “não sabia” a alguma das perguntas?</b> Questões 1a a 1e	1	0
<b>DR7: O R se recusou a responder a alguma das questões?</b> Questões 1a a 1e	1	0
<b>NOTA: ESCORE <math>\geq</math> 1 INDICA POTENCIAL NÃO ADESÃO</b> <b>SOMA:</b>		<i>Tregime</i>
<b>2 - DC – CRENÇA (questões 1g e 2 - 2a)</b>	<b>1 = sim</b>	<b>0 = não</b>
<b>DC1: O R relatou “não funciona bem” ou “não sei” na resposta 1g?</b>	1	0
<b>DC2: O R nomeou os medicamentos que o incomodam?</b>	1	0
<b>NOTA: ESCORE <math>\geq</math> 1 INDICA RASTREAMENTO POSITIVO PARA BARREIRAS DE CRENÇAS</b> <b>SOMA:</b>		<i>Tcrenças</i>
<b>3 – DRE – RECORDAÇÃO (questões 1c e 3c)</b>	<b>1 = sim</b>	<b>0 = não</b>
<b>DRE1. O R recebe um esquema de múltiplas doses de medicamentos (2 ou mais vezes/dia)</b> Questão 1c- marcar a resposta sim (1), se o paciente toma medicamentos pelo menos duas vezes ao dia.	1	0
<b>DRE2: O R relata “muita dificuldade” ou “alguma dificuldade” em responder a 3c?</b> Questão 3c- Marcar a resposta sim (1), se o paciente respondeu na pergunta 3c “muito difícil” ou “um pouco difícil”.	1	0
<b>NOTA: ESCORE <math>\geq</math> 1 INDICA RASTREAMENTO POSITIVO PARA BARREIRAS DE RECORDAÇÃO</b> <b>SOMA:</b>		<i>Trecordação</i>

R = respondente / NR = não respondente

### PONTUAÇÃO

CÓDIGO: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

REALIZADO POR \_\_\_\_\_

## 14.2 Parecer de aprovação do CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) do HCPA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Identificação de fatores relacionados à inefetividade de anti-hipertensivos: uma proposta de abordagem

**Pesquisador:** Mauro Silveira de Castro

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 61281816.2.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.862.342

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de Mestrado ligado ao Programa de Pós-Graduação em Assistência farmacêutica, da Faculdade de Farmácia da UFRGS.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA) acima de 140mmHg de sistólica e 90mmHg de diastólica.

Assintomática, esta enfermidade produz uma variedade de alterações metabólicas, estruturais ou funcionais em órgãos-alvo, como: cérebro, coração, rins e vasos sanguíneos. Trata-se de um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV), como isquemia, infarto do miocárdio, falência renal, doença renal crônica, declínio cognitivo e acidente vascular encefálico (NICE 2011a; VII JNC 2004; Houle et al. 2014; James et al. 2013). No mundo, estima-se que há pelo menos 1 bilhão de hipertensos, cerca de 9,4 milhões de óbitos atribuídos a complicações causadas pela hipertensão por ano (WHO 2013) e pelo menos um quarto dos adultos, e mais da metade daqueles acima de 60 anos, apresentam pressão sanguínea elevada (NICE 2011). Em países em desenvolvimento aponta-se para prevalência de 37,3%, e projeta-se que 75% dos hipertensos estarão vivendo em nações emergentes, tendo um

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

**Bairro:** Bom Fim

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7840

**Fax:** (51)3359-7840

**E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.862.342

crescimento de mais de 500 milhões em 2025 (Tibazarwa & Damasceno 2014). No Brasil, a prevalência de HAS ainda não é bem determinada. Em uma meta-análise que envolveu 40 estudos apontou para uma prevalência próxima de 30% (PA 140/90 mm Hg) (Picon et al. 2012). No Estado do Rio Grande do Sul (RS) e no município de Porto Alegre, inquéritos populacionais já identificaram prevalências semelhantes (Gus et al. 2004; Ferreira et al. 2009). Segundo dados do Ministério da Saúde, as doenças do aparelho circulatório é a principal causa de morte no país, representando 30,69% dos óbitos no ano de 2011, com taxa de mortalidade específica de 174,2 óbitos/100.000 habitantes para o país, chegando a 221,8 óbitos/100.000 habitantes no estado do RS. Somando as taxas de hospitalização por doença hipertensiva, doença isquêmica do coração, acidente vascular cerebral e outras doenças cerebrovasculares, são cerca de 43,5 internações/10.000 habitantes somente no ano 2012 (DATASUS, 2016), revelando-se um importante problema de saúde pública. A hipertensão quando não controlada é um importante fator de risco para DCV; o acréscimo de 20mmHg de sistólica e 10mmHg de diastólica a partir de PA 115/75mmHg dobra o risco para infartos e acidentes vasculares encefálicos (VII JNC 2004). Embora ocorra a existência de diferentes classes de anti-hipertensivos para o tratamento, estudos estimam que apenas 25% dos pacientes tratados apresentam bom controle de PA e que, em dois terços onde não há controle, a principal causa está relacionada a não-adesão ao tratamento (Barbosa & Lima 2006; de Castro & Simoni 2016). A adesão - definida como a concordância entre as recomendações acordadas com o profissional de saúde e o comportamento do paciente frente à tomada de medicamentos, seguimento de uma dieta ou modificações de hábitos de vida (Sabaté 2003) - é essencial principalmente no tratamento de enfermidades crônicas que exigem persistência de comportamento, como é o caso da hipertensão. A temática é bastante ampla e complexa, possuindo diferentes classificações, como não-adesão intencional, não intencional, primária ou secundária; bem como métodos de aferição, diretos e indiretos; além de serem identificados diversos fatores associados a sua causalidade (Leite & Vasconcellos 2003; Trauthman et al. 2014; Mchorney 2008; Jackevicius et al. 2008). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), não existe um método "padrãoouro" para medir adesão medicamentosa e que a combinação de instrumentos pode ser uma estratégia útil (Sabaté 2003). Muitas são as variáveis descritas que podem influenciar na adesão ao tratamento, como aspectos comportamentais, crenças, aceitação da doença, esquema terapêutico, relação com equipe de saúde, cultura, contexto social, econômico e acesso a serviços de saúde (VON DIEMEN et al. 2012; Leite & Vasconcellos 2003). Para exemplificar esta variedade, cita-se um estudo realizado em Porto Alegre - RS, em que se verificou

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.882.342

que o déficit cognitivo aumenta o risco em seis vezes de não-adesão medicamentosa em pacientes hipertensos (Jacobs et al. 2011). Essa ampla gama de variáveis pode ser categorizada nos domínios relacionados ao paciente, profissional de saúde, doença, farmácia, tratamento e sistema e políticas de saúde (NCPIE 2007; de Castro & Simoni 2016). A adesão ao tratamento, além de impactar significativamente nos resultados clínicos e ser essencial para avaliação de efetividade e eficácia de uma terapia, pode ser útil para diferenciar hipertensão resistente da hipertensão não controlada ou de difícil manejo (de Souza et al. 2009; Corrêa et al. 2016). A hipertensão resistente é definida quando a PA segue não controlada, mesmo com associação de 3 agentes anti-hipertensivos, incluindo um diurético (VII JNC 2004); ao passo que a hipertensão de difícil manejo, além da falta de adesão, pode estar sofrendo influência de: ingestão excessiva de sal, álcool, obesidade, uso de fármacos com potencial de elevar a pressão arterial, síndrome de apneia obstrutiva do sono, formas secundárias de hipertensão arterial, efeito do jaleco branco e doença renal crônica (Smith et al. 2016; De Souza et al. 2007). Neste contexto, um ponto que merece atenção é referente à qualidade técnica dos medicamentos. O uso de medicamentos de baixa qualidade ou falsificados pode expor seus consumidores a riscos de intoxicações, efeitos colaterais e inefetividade terapêutica. Atualmente, a falsificação de medicamentos ganha uma importância mundial (Hamilton et al. 2016). Só no ano de 2015, estima-se que ocorreram 3002 incidentes criminais relacionados a medicamentos falsificados (Pharmaceutical Security Institute, 2016). No Brasil, a partir de levantamento dos registros de operações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Polícia Federal, 115 mil unidades de medicamentos falsos e contrabandeados foram apreendidos entre os anos 2009 e 2011 (Hurtado & Lasmar 2014); dados de boletins da ANVISA estimam mais de 170 toneladas de medicamentos foram produzidos e comercializados de forma ilegal no país em 2009 (ANVISA & Departamento de Proteção e Defesa do Consumidor, 2009). Na literatura relata-se falta de consenso sobre definições e incapacidade de estabelecer redes de controle, dificultando o manejo desta "pandemia" (Nayyar et al. 2015), mesmo com a existência de acordos internacionais (WHO 2015). No país, leis e resoluções definem mecanismos e padrões de controle de medicamentos e estabelecem como crime hediondo a falsificação de produtos para saúde, além de existir sistema de notificação espontânea para suspeitas de reações adversas, falta de eficácia e queixas técnicas (NOTIVISA, 2016). As questões técnicas de qualidade dos medicamentos em conjunto com demais aspectos, como falta de adesão medicamentosa, hábitos de vida, comorbidades, podem impactar nos resultados clínicos e humanísticos almejados. No contexto da HAS, é importante ressaltar que, apesar da amplitude das variáveis, muitas delas são modificáveis e apresentam um grande potencial para intervenções no

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

**Bairro:** Bom Fim

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.862.342

manejo clínico e elaboração de estratégias de promoção da saúde. Nesse sentido, algumas abordagens de cuidado farmacêutico em pacientes hipertensos de difícil controle vêm sendo estudadas e apresentando resultados positivos, como demonstrado em um ensaio clínico, onde a implantação de um programa de atenção farmacêutica contribuiu para o controle da PA em hipertensos antes não controlados (de Castro et al. 2006). Meta-análises envolvendo 37 e 39 ensaios clínicos de intervenções multiprofissionais, com farmacêuticos e enfermeiros ou farmacêuticos e médicos, também demonstraram eficácia no cuidado de hipertensos (Carter et al. 2009; Santschi et al. 2014). Ainda estudos de intervenção farmacêutica corroboram com os demais achados, apresentando melhores resultados clínicos e econômicos (Smith et al. 2016; Polgreen et al. 2015). Na prática clínica, vem sendo discutida a utilização da modalidade de ensaio de N=1 ou ensaio de paciente único como estratégia para guiar a escolha de terapia e aumentar adesão do paciente (Schork 2015). Este modelo, que possui maior força de evidência para decisões individuais, objetiva personalizar a terapia e surge como alternativa aos ensaios clínicos randomizados com pouca capacidade de generalização em função dos critérios rígidos de elegibilidade. Trata-se de um ensaio crossover com atribuição de sequência de tratamento equilibrada ou randomizada, cegada ou não, e conduzida em único paciente, que serve como seu próprio controle. Normalmente são aplicáveis para investigação de tratamentos de efeitos rápidos, sem efeito residual, em doenças crônicas, com sintomas estáveis ou frequentes, de progressão lenta e com possibilidade de medição de resultados sistemáticos (Kravitz & Duan 2014), como, por exemplo, tratamentos para diabetes e hipertensão (Larson 2010; Samuel et al. 2016; Tsapas & Matthews 2008). Como, neste modelo, é possível o paciente expressar suas preferências e aplicação no seu estilo de vida, a decisão terapêutica fica menos dependente de critérios arbitrários e maiores são as chances de adesão ao tratamento (Avins et al. 2005). Alguns benefícios da utilização dos ensaios de N=1 apontados são o reconhecimento de terapias ineficientes, minimização de efeitos adversos e engajamento do paciente. Tendo em vista suas características e benefícios, o modelo de ensaio de N=1 pode servir como embasamento teórico para elaboração de novo método de prática farmacêutica assim como vem sendo discutida na clínica médica. O contexto epidemiológico da hipertensão – prevalência, dificuldade de controle da doença, complicações clínicas, falta de adesão – somada à capacidade do profissional farmacêutico em contribuir com serviços para melhorar desfechos clínicos e humanísticos, faz necessária a investigação de estratégias que poderão ser úteis no cuidado farmacêutico. Ao utilizar-se da individualização da farmacoterapia, por meio de um ensaio de N=1, e considerar a pronta resposta dos medicamentos utilizados e a capacidade de aferição desta resposta com base nos valores de

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.862.342

PA, torna-se possível verificar o efeito anti-hipertensivo do medicamento testado. Assim, após administração de um medicamento anti-hipertensivo - por exemplo, tartarato de metoprolol, cloridrato de hidralazina, nifedipino, captopril, cloridrato de clonidina, que possuem tempo de início de ação variando de 15 minutos a 2 horas, considerando dose única (Micromedex, 2016) – três possibilidades de resultados são possíveis: a PA do usuário diminui após o uso do(s) medicamento(s) em níveis abaixo do registrado anteriormente; a PA do usuário mantém-se estável, não ocorrendo redução; e a PA do usuário sobe acima dos níveis basais. Com base nas diferentes respostas depois da administração do medicamento, deve-se investigar as razões para o ocorrido, desde analisar a qualidade do medicamento que não apresentou diminuição da PA até outras causas como falta de adesão ou idiossincrasias. No presente estudo, pretende-se utilizar o embasamento teórico dos ensaios de N=1 para elaboração de um serviço denominado "teste terapêutico" para avaliar a existência de inefetividade da farmacoterapia de hipertensos de difícil controle e, a partir desta avaliação, tentar identificar as causas dos problemas relacionados à farmacoterapia nos pacientes estudados.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar a existência de inefetividade da farmacoterapia anti-hipertensiva em pacientes hipertensos de difícil controle atendidos no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia de um Hospital universitário de grande porte do sul do Brasil.

**Objetivo Secundário:**

- Analisar a possibilidade de utilizar ensaios de n=1 para a identificação de causas da não-adesão à terapia anti-hipertensiva.
- Identificar possíveis fatores relacionados à inefetividade da farmacoterapia anti-hipertensiva dos pacientes hipertensos de difícil controle.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os possíveis riscos e desconfortos decorrentes da participação da pesquisa são: tempo da consulta farmacêutica e do teste terapêutico, desconforto em responder a entrevista sobre hábitos de vida e uso de medicamentos, desconforto durante a medida da PA e risco de mal-estar pela mudança da PA ou algum efeito colateral após a tomada de medicamentos anti-hipertensivos de uso contínuo.

**Benefícios:**

Os possíveis benefícios diretos decorrentes da participação na pesquisa são: verificação da

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.862.342

resposta anti-hipertensiva dos medicamentos em uso e verificação do cumprimento dos requisitos de qualidade dos medicamentos que não diminuíram a PA. Os possíveis benefícios indiretos da participação na pesquisa são: maior entendimento sobre seu tratamento, contribuição para aumentar conhecimento sobre causas de inefetividade da farmacoterapia anti-hipertensiva em hipertensos de difícil controle e contribuição para desenvolvimento de nova abordagem no cuidado farmacêutico de hipertensos de difícil controle.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto é apresentado de modo claro e organizado. Metodologia Proposta: Esta pesquisa será realizada no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que possui desde 2005 o Ambulatório de Seguimento Farmacoterapêutico, que atende pacientes hipertensos não controlados do município de Porto Alegre e outras cidades do Estado (Rodrigues et al. 2015). A amostra será por conveniência via encaminhamento médico e composta por pacientes hipertensos de difícil controle que atendam aos critérios de inclusão. Considerando um nível de confiança de 95%, erro de 10%, prevalência estimada de 50% para um maior cenário amostral e perda de 10% durante a pesquisa, o número de pacientes necessários é de 107. Foi utilizado o software Winpepi versão 11.43 para realizar o cálculo amostral. Após aceite e firmação do TCLE, o paciente será incluído na pesquisa. Para avaliar a existência de inefetividade da farmacoterapia anti-hipertensiva será proposto realização de testes terapêuticos, que possuem base teórica dos ensaios de N=1 e consistem na observação da tomada de medicamentos já em uso contínuo e aferição da pressão arterial em diferentes tempos para análise de efeito anti-hipertensivo. Será agendado o dia do teste terapêutico e informadas orientações de preparo pré-teste. Antes de iniciar o teste terapêutico, o investigador verificará se o paciente está apto à realização, conforme orientações de preparo. Após, coletará os dados necessários para o estudo, conforme instrumento de coleta elaborado, aferirá a PA basal do paciente participante, acompanhará administração dos medicamentos, via oral com auxílio de um copo de água e aferirá novamente PA 1h e 2h após tomada dos medicamentos, tendo para cada tempo 3 medidas consecutivas, espaçadas de 1 minuto. A PA será medida com equipamento Microlife BP 3AC1-1PC, validado conforme protocolo da European Society of Hypertension (Topouchian et al. 2006; Thompson et al. 2007) e utilizando técnica adequada (Pickering et al. 2005; Brasil 2006). Entre os períodos de espera para aferição da PA, o paciente será entrevistado quanto uso dos medicamentos anti-hipertensivos, objetivando medir adesão medicamentosa para

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.862.342

posterior análise de concordância entre os resultados do autorrelato e do teste terapêutico. Para tanto, será utilizado o questionário BMQ, já validado para versão brasileira (Ben et al. 2012). A resposta ao teste terapêutico, entendida como mudança nos valores de PA 1 e 2h após a tomada de medicamentos em comparação com valor de PA basal, indicará conduta a ser seguida. Se o paciente apresentar qualquer diminuição da PA no período de observado, considerará que o medicamento apresentou algum efeito anti-hipertensivo e se inferirá que a causa para o difícil controle esteja relacionada a não-adesão medicamentosa. Caso paciente não for responsivo ao teste, ou seja, sua PA aumentou ou ficou inalterada, considerar-se-á que o medicamento não apresentou efeito anti-hipertensivo. Nessas situações, será agendado novo teste terapêutico, e amostras dos medicamentos utilizados no teste terapêutico inicial serão encaminhadas para análises no Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos, na Faculdade de Farmácia da UFRGS, RS, sendo suas análises executadas conforme Farmacopeia Brasileira 5a Edição. O segundo teste terapêutico para os pacientes não-responsivos ao primeiro será conduzido utilizando-se os medicamentos fornecidos pelo investigador. Estes medicamentos, de referência ou genéricos, com qualidade adequada, indicados pelo Laboratório de Controle de Qualidade da Faculdade de Farmácia da UFRGS, deverão apresentar mesma forma farmacêutica, fármaco e dose. Ao paciente que continuar não-responsivo, se inferirá que a causa do difícil controle seja devida à hipertensão secundária ainda não identificada ou idiosincrasia. Para tanto, serão conduzidas investigações para estas duas situações a ser discutidas em conjunto com médico assistente.

**Metodologia de Análise de Dados:** Os dados serão digitados em banco de dados e analisados no programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 18.0, sendo utilizada dupla digitação para minimizar vieses. Será utilizada estatística descritiva com frequências absolutas e relativas, médias, desvio padrão, mediana, valor de P, entre outros parâmetros necessários para análise estatística dos dados do estudo. As diferenças com valor de  $p < 0,05$  serão consideradas significativas. A análise de concordância do autorrelato de adesão e teste terapêutico será realizada por meio do índice Kappa, valores de 0 a 1, sendo considerado valores próximos de 1 concordância entre os instrumentos. **Hipótese:** Pacientes considerados hipertensos de difícil controle podem estar nessa situação pelas seguintes causas:

não-adesão ao tratamento, medicamento ou associação de medicamentos com baixa qualidade, hipertensão resistente ou secundária, idiosincrasia.

**Critério de Inclusão:**

Adultos hipertensos com idade maior de 18 anos, com controle inadequado de PA e atendidos no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia, encaminhados pela equipe médica do

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7840 **Fax:** (51)3359-7840 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.862.342

Serviço de Cardiologia para participação da pesquisa, cuja causa para falta de controle da doença não esteja relacionada a problemas de cognição. Os pacientes serão convidados a participarem do presente estudo e os que concordarem firmarão Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

**Critério de Exclusão:**

Serão excluídos pacientes que tenham distúrbios cognitivos ou psiquiátricos que não permitam respostas a comandos verbais e dificuldades de locomoção.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Apresenta Termo de Compromisso para Utilização de Dados.
- Apresenta TCLE.

**Recomendações:**

Nada a recomendar.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências emitidas para o projeto no parecer 1.821.524 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 29/11/2016. Não apresenta novas pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto e TCLE de 29/11/2016 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deve estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-003  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.862.342

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_726955.pdf	01/12/2016 10:59:24		Aceito
Outros	cartarespostapendenciaCEP.docx	29/11/2016 16:14:05	Juliana Ellwanger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetov3.docx	29/11/2016 16:10:22	Juliana Ellwanger	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAv2.docx	29/11/2016 16:10:00	Juliana Ellwanger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEx2revisada.doc	29/11/2016 16:07:49	Juliana Ellwanger	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Form_delegacao_funcoes.pdf	14/10/2016 11:43:35	Juliana Ellwanger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	14/10/2016 11:35:32	Juliana Ellwanger	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	02/10/2016 20:05:25	Juliana Ellwanger	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_utiliz.pdf	30/09/2016 13:47:40	Juliana Ellwanger	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	30/09/2016 13:46:56	Juliana Ellwanger	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	16/09/2016 14:01:26	Juliana Ellwanger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	16/09/2016 13:50:31	Juliana Ellwanger	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 12 de Dezembro de 2016

Assinado por:  
**Marcia Mocellin Raymundo**  
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Identificação de fatores relacionados à inefetividade de anti-hipertensivos: uma proposta de abordagem

**Pesquisador:** Mauro Silveira de Castro

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 61281816.2.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.644.980

**Apresentação do Projeto:**

Em 17/04/2018 foi encaminhada ao CEP emenda que visa prorrogação do prazo de encerramento do projeto.

**Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo da presente emenda é atualizar o cronograma do estudo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não altera a previsão de riscos e benefícios anteriormente realizada.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de emenda de atualização do projeto com pedido de prorrogação do estudo com a seguinte justificativa: "Solicito por meio deste documento prorrogação do prazo de vigência do projeto intitulado "Identificação de fatores relacionados à inefetividade de anti-hipertensivos: uma proposta de abordagem", CAAE: 61281816.2.0000.5327, tendo em vista às mudanças necessárias no cronograma. A etapa de coleta de dados deveria ter se encerrado em junho de 2017; no entanto, para se alcançar o número mais próximo de participantes previamente estipulado para a amostra, esta etapa da pesquisa se encerrou em outubro de 2017. Com isso, os prazos das etapas subsequentes – elaboração de banco de dados, análise de dados e elaboração da dissertação –

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 2.644.980

foram afetados, necessitando de mais tempo para sua completude."

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram incluídos os seguintes documentos:

Carta de justificativa da emenda

Novo cronograma do estudo

Relatório parcial

**Recomendações:**

Na próxima atualização do estudo, as informações cadastradas na Plataforma Brasil devem ser atualizadas, de acordo como o novo cronograma do projeto.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A emenda não apresenta pendências e está em condições de aprovação. Ver recomendações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda submetida em 17/04/2018 aprovada. Altera o cronograma do estudo. Ver recomendações.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1103795_E1.pdf	17/04/2018 17:45:38		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAATUALIZADO.docx	17/04/2018 17:44:45	Juliana Ellwanger	Aceito
Outros	RELATORIOPEsq.jpeg	17/04/2018 17:43:51	Juliana Ellwanger	Aceito
Outros	cartadeprorrogacao.docx	11/04/2018 16:10:14	Juliana Ellwanger	Aceito
Outros	prorrog_projeto.pdf	04/04/2018 16:45:11	Juliana Ellwanger	Aceito
Outros	cartarespostapendenciaCEP.docx	29/11/2016 16:14:05	Juliana Ellwanger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetov3.docx	29/11/2016 16:10:22	Juliana Ellwanger	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAv2.docx	29/11/2016 16:10:00	Juliana Ellwanger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLEv2revisada.doc	29/11/2016 16:07:49	Juliana Ellwanger	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
 Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.644.980

Ausência	TCLEv2revisada.doc	29/11/2016 16:07:49	Juliana Ellwanger	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Form_delegacao_funcoes.pdf	14/10/2016 11:43:35	Juliana Ellwanger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	14/10/2016 11:35:32	Juliana Ellwanger	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	02/10/2016 20:05:25	Juliana Ellwanger	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_utiliz.pdf	30/09/2016 13:47:40	Juliana Ellwanger	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	30/09/2016 13:46:56	Juliana Ellwanger	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	16/09/2016 14:01:26	Juliana Ellwanger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	16/09/2016 13:50:31	Juliana Ellwanger	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 09 de Maio de 2018

---

**Assinado por:**  
**Marcia Mocellin Raymundo**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



## 14.3 Comprovante de submissão de artigo

29/04/2019

Gmail - [CBR] Submission Acknowledgement



juliana ellwanger &lt;juellwanger@gmail.com&gt;

**[CBR] Submission Acknowledgement**

1 mensagem

**Clinical & Biomedical Research** <cbr@hcpa.edu.br>  
Para: Juliana Ellwanger <juellwanger@gmail.com>

28 de abril de 2019 11:40

Dear Dr Juliana Ellwanger:

Thank you for submitting the manuscript, "Ensaio de N-de-1 para Tecnologias em Saúde: Uma Revisão Narrativa" to Clinical & Biomedical Research. With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Manuscript URL: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/author/submission/92276>  
Username: juellwanger

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work.  
Clinical & Biomedical Research

