



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CAMPUS A. C. SIMÕES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

STEFFI FERNANDES VILLANOVA

**ESCALAS DE ADESÃO TERAPÊUTICA VALIDADAS NO BRASIL: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Maceió
2023

STEFFI FERNANDES VILLANOVA

**ESCALAS DE ADESÃO TERAPÊUTICA VALIDADAS NO BRASIL: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharelado em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sabrina Joany Felizardo Neves.

Maceió
2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Livia Silva dos Santos CRB - 1670

V717e Villanova, Steffi Fernandes.

Escalas de adesão terapêutica validadas no Brasil: uma revisão sistemática /Steffi Fernandes Villanova. – 2023.
55 f. :il.

Orientadora: Sabrina Joany Felizardo Neves.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 50-55

1. Adesão ao tratamento. 2. Adesão terapêutica - Brasil. 3. Não-adesão -Tratamento medicamentoso. 4. Tratamento medicamentoso - Adesão. I. Título.

CDU: 616-089

AGRADECIMENTOS

À minha mãe devo toda uma vida de agradecimentos. Obrigada por tudo.

A meu pai por sempre ter acreditado em mim, me incentivando desde o início da vida escolar.

A meus avós por serem exemplos. Em especial à minha avó lêda por sempre se fazer presente, me paparicar e, claro, me estimular ao estudo.

A Yan por ser meu refúgio diante de questões acadêmicas e existenciais. Obrigada por estar sempre ao meu lado.

A Láyla por ter sido uma das minhas maiores parceiras nessa luta, a minha *coach* que conseguiu tornar as coisas menos ruins. Sem você a graduação teria sido muito mais difícil. Serei eternamente grata por sua reciprocidade, por suas palavras e por suas ações.

Aos amigos que me fizeram companhia e promoveram o meu entretenimento durante essa jornada. A Lucas por seu otimismo irritante, mas também um tanto quanto inspirador. A Bruno por ser aquele amigo que se importa e se preocupa. A Gabriel por ter sido minha icônica dupla de estágio e de tantos trabalhos. A Carlos por ser essa pessoa incrivelmente genuína. A Thalyta por seu carisma excepcional que a permitiu se infiltrar neste grupo de farmacêuticos. Obrigada pelas *fanfics* e pelas fofocas. Vocês foram essenciais.

Aos meus dois primeiros amigos da UFAL. A Matheus, que foi monitor extraoficial de todas as disciplinas e comigo dividiu o cargo de representante de turma. E a Gleice por sua amizade que transcende o tempo e a distância. Obrigada pela inesquecível experiência de ter sido caloura com vocês.

A Isadora por sempre estar disponível para ouvir minhas sagas e opinar com toda a sua sensatez. Você é uma grande amiga e uma inspiração. Quero ser como você quando eu crescer.

Àqueles que fizeram parte do Centro Acadêmico 20 de Janeiro nas gestões em que participei. É uma honra ter convivido com todos vocês, com menção especial para as pessoas incríveis que conheci na gestão 2021: Aryston, Ashley, Ewerton, Flor, Jeyse e Nathalia.

Aos meus colegas do Núcleo de Estudos em Farmacoterapia (NEF), especialmente Rosi, Mairla, Natalia e Julio. Obrigada pelos ensinamentos e pela

parceria. E devo novamente agradecimentos a Lucas, o responsável por me inserir no NEF.

Aos demais colegas de turma e de disciplinas, e aos docentes que tentaram dividir um pouco do seu conhecimento conosco. Obrigada por terem feito parte da minha história na Universidade Federal de Alagoas.

À minha orientadora, professora Sabrina Neves. Pela confiança que depositou em mim desde que me aceitou como aluna de iniciação científica. Obrigada por me guiar por esse caminho acadêmico.

Aos professores Alfredo Dias e Valter Alvino, por terem se disposto a avaliar e contribuir com este trabalho.

RESUMO

A adesão é o processo no qual os pacientes fazem uso de seus medicamentos conforme foram prescritos. Quando isto não acontece, podem haver consequências como o aumento da morbidade e da mortalidade, de efeitos adversos, de falha terapêutica e das despesas com saúde. Mundialmente, existem inúmeras escalas de mensuração da adesão terapêutica que passaram por processos de validação para assegurar o cumprimento pré-requisitos psicométricos básicos, resultando em instrumentos que permitem mensurar a adesão e conhecer as necessidades do paciente. No entanto, até o presente momento, não há na literatura científica estudos de revisão acerca das escalas de adesão validadas no Brasil. Assim, os objetivos deste trabalho foram identificar quais são as escalas validadas em português brasileiro, bem como conhecer a qualidade metodológica de seus processos de validação. O presente estudo foi estruturado como uma revisão sistemática da literatura. Foram consultadas as bases de dados Pubmed, Scopus, LILACS, Embase e Bireme. A coleta de estudos foi realizada em março de 2023, sendo baseada nos termos “*medication adherence*”, “*scale*”, “*measurement*”, “*Brazilian*”, “*Portuguese*”. Os critérios de inclusão foram: i) artigos originais de estudos de validação de escalas de adesão terapêutica; ii) escalas em português brasileiro; iii) escalas que medem a adesão terapêutica em doenças ou condições clínicas crônicas. Foram excluídos os estudos que: i) não apresentaram propriedades psicométricas como resultados de validação da escala; ii) apresentam escalas que medem construtos diferentes de adesão terapêutica; iii) escalas que medem aspectos da adesão terapêutica que não o uso de medicamentos. As variáveis bibliométricas dos estudos selecionados foram coletadas e analisadas, e a qualidade dos estudos foi avaliada através da ferramenta QUADAS-2. A estratégia de busca identificou 137 estudos, porém apenas 6 foram incluídos. Constatou-se que ainda há um reduzido número de escalas validadas em português brasileiro, além da ausência de instrumentos validados para algumas doenças crônicas de alta relevância epidemiológica. Na avaliação da qualidade dos estudos, apresentaram baixo risco de viés o estudo que simultaneamente validou as escalas BMQ e TMG, e o estudo de validação da MMAS-8. Ambos validaram escalas para hipertensão arterial.

Palavras-chave: adesão à medicação; escala; validação; revisão sistemática.

ABSTRACT

Adherence is the process in which patients take their medications as prescribed. When that does not happen, there can be consequences such as increases in morbidity, mortality, adverse effects, treatment failure, and health care expenses. Globally, there are countless medication adherence scales that have been submitted to validation processes to ensure they meet basic psychometric standards, creating instruments that can measure adherence and identify patients' needs. However, to the present day, there are no reports of review studies in the scientific literature regarding the adherence scales which have been validated in Brazil. Thus, this study aimed to establish which scales have been validated in Brazilian Portuguese, as well as to assess the methodological quality of their validation processes. The present study was designed as a systematic review of the literature. The following databases were consulted: Pubmed, Scopus, LILACS, Embase, and Bireme. Studies were retrieved in March 2023, using the terms "medication adherence", "scale", "measurement", "Brazilian", and "Portuguese", and their synonyms. Inclusion criteria were: i) original articles of medication adherence scale validation studies; ii) scales in Brazilian Portuguese; iii) scales that measured adherence in chronic diseases or chronic clinical conditions. Were excluded studies that: i) did not produce psychometric properties as the outcomes of the validation process; ii) featured scales that measured constructs other than medication adherence; iii) scales that measure aspects of adherence other than medication use. The bibliometric data of the included studies were compiled and examined, and the quality of the studies was assessed using the QUADAS-2 tool. The search strategy identified 137 studies, but only 6 were included. It was found that there is still a small number of validated scales in Brazilian Portuguese, in addition to a lack of validated instruments for some chronic diseases of major epidemiological relevance. In the quality assessment of the studies, the one study that validated both the BMQ and the MMAS-4, as well as the validation study of the MMAS-8 were at low risk of bias. Both studies validated scales for hypertension.

Keywords: medication adherence; scale; validation; systematic review.

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

Quadro 1	Termos e operadores booleanos utilizados na estratégia de busca, por base de dados.....	38
Quadro 2	Domínios da QUADAS-2 e suas respectivas definições, questões de sinalização e de aplicabilidade.....	39
Tabela 1	Perfil dos estudos brasileiros de validação de escalas de adesão terapêutica.....	43
Figura 1	Fluxograma das etapas da seleção de artigos para esta revisão.....	41
Figura 2	Gráfico geral em porcentagem da avaliação do risco de viés na seleção de pacientes.....	44
Figura 3	Tabela em semáforo da avaliação do risco de viés na seleção de pacientes em cada estudo.....	45
Figura 4	Gráfico geral em porcentagem da avaliação da aplicabilidade dos estudos incluídos nesta revisão, referente ao domínio seleção de pacientes.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BAASIS	<i>Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medications Scale</i>
BMQ	<i>Brief Medication Questionnaire</i>
DM	Diabetes Mellitus
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ITAS	<i>Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument</i>
IVC	Índice de Validade de Conteúdo
MAT	<i>Measure of Adherence to Treatment</i>
MMAS-8	<i>Morisky Medication Adherence Scale</i>
NHS	Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido
PA	Pressão Arterial
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis</i>
QUADAS-2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2</i>
ROC	Receiver Operator Characteristic Curve
RVC	Razão de Validade de Conteúdo
SUS	Sistema Único de Saúde
TMG	Teste de Morisky-Green
UBS	Unidade Básica de Saúde
VERITAS-Pro	<i>Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale Prophylaxis</i>
WebAd-Q	<i>Web Adherence Questionnaire</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1 Adesão ao tratamento	14
2.2 Adesão e doenças crônicas.....	15
2.2.1 Hipertensão arterial	16
2.2.2 Diabetes mellitus.....	17
2.2.3 Asma	18
2.2.4 HIV/AIDS.....	18
2.3 Não-adesão ao tratamento	19
2.3.1 Causas da não-adesão	19
2.3.1.1 Aspectos socioeconômicos e culturais	19
2.3.1.2 Aspectos relacionados ao paciente	20
2.3.1.3 Aspectos relacionados à doença	21
2.3.1.4 Aspectos relacionados ao tratamento	22
2.3.1.4 Aspectos institucionais e relacionados à equipe de saúde	23
2.3.2 Comportamento não-aderente intencional e não-intencional	23
2.3.2.1 Não-adesão não-intencional	24
2.3.2.2 Não-adesão intencional	24
2.4 Mensuração da adesão	25
2.4.1 Métodos diretos.....	26
2.4.2 Métodos indiretos	26
2.4.2.1 Métodos objetivos.....	26
2.4.2.1 Métodos subjetivos	28
2.5 Escalas de adesão terapêutica.....	28
2.5.1 Conceitos principais	28
2.5.2 Características gerais.....	29
2.5.2.1 Composição.....	29
2.5.2.2 Extensão.....	30
2.5.2.3 Forma de administração	30
2.5.2.4 Identificação da não-adesão.....	30
2.6 Propriedades psicométricas.....	31
2.6.1 Validade.....	31

2.6.1.1	Validade de conteúdo	31
2.6.1.1.1	Validade de face.....	32
2.6.1.2	Validade de construto	32
2.6.1.2.1	Teste de hipóteses	33
2.6.1.2.2	Validade estrutural ou fatorial	33
2.6.1.2.3	Validade transcultural	34
2.6.1.3	Validade de critério	34
2.6.1.3.1	Validade concorrente.....	34
2.6.1.3.1	Validade preditiva	35
2.6.2	Confiabilidade.....	35
2.6.2.1	Consistência interna	35
2.6.2.2	Estabilidade	36
3	METODOLOGIA	37
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
4.1	Análise Bibliométrica.....	41
4.2	Avaliação da qualidade metodológica	44
5	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a adesão a uma terapia de longo prazo engloba o uso de medicamentos, o cumprimento de dietas, mudanças de estilo de vida e outros comportamentos relacionados à saúde. Nesse processo, o paciente precisa estar de acordo com as recomendações recebidas pelo profissional da saúde (WHO, 2003). A adesão também é definida como o processo no qual os pacientes fazem uso de seus medicamentos conforme foram prescritos (ABC PROJECT, 2012).

A baixa adesão ao tratamento medicamentoso está diretamente ligada ao aumento da morbidade e da mortalidade, de eventos adversos e de falha terapêutica. Conseqüentemente, também tem forte relação com o aumento das despesas com saúde (BUBALO et al, 2010; SOUZA, 2013). Em especial, a não-adesão é uma barreira significativa no controle de doenças crônicas, ocasionando a diminuição da qualidade de vida, o desenvolvimento de complicações e de danos a longo prazo ao organismo e o aumento de visitas ao pronto-socorro e de hospitalizações (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2006; COLE; FLOREZ, 2020; LIMA *et al.*, 2013).

Estima-se que a taxa de adesão entre pacientes crônicos esteja em torno de 50% em países desenvolvidos, sendo ainda menor em países em desenvolvimento. Devido à prevalência da baixa adesão, considera-se que o aumento das taxas de adesão traria mais benefícios à saúde pública que quaisquer outros avanços na tecnologia biomédica. (WHO, 2003). Entretanto, este é um fenômeno complexo, que envolve aspectos socioeconômicos e culturais, aspectos relacionados ao paciente, à doença e ao tratamento, além de aspectos institucionais e relacionados à equipe de saúde (BRASIL, 2016; LIMA; MEINERS; SOLER, 2010).

Nesse contexto, a mensuração da adesão terapêutica possui diversas finalidades: permite identificar se insucessos terapêuticos se devem de fato à má adesão ou apenas à ineficácia do tratamento; possibilita a identificação das necessidades do paciente e suas demandas de aconselhamento por parte do profissional da saúde; bem como viabiliza estudos acerca da adesão (NAQVI *et al.*, 2018; STIRRATT *et al.*, 2015; WHO, 2003).

Diversas estratégias têm sido empregadas para mensurar a adesão terapêutica, entre métodos diretos e indiretos. O principal método direto é a verificação da presença do fármaco ou de seus metabólitos no sangue ou na urina. Já entre os métodos indiretos podem ser citados a contagem de doses restantes de medicamento, o uso de dispositivos eletrônicos acoplados à embalagem do medicamento, a avaliação do efeito farmacológico e os questionários baseados no autorrelato (BROWN; BUSSEL, 2011; WHO, 2003).

As escalas de adesão terapêutica medem a adesão de forma indireta. Consistem em questionários estruturados geralmente respondidos pelo paciente ou por seu cuidador. É uma das maneiras mais utilizadas para mensurar a adesão por seu baixo custo e pela simplicidade do método. Outra vantagem é a possibilidade de constatação das causas da não-adesão. Há inúmeras escalas de adesão terapêutica disponíveis, mas não existe um padrão-ouro entre elas. Tampouco há uma única escala adequada para todas as doenças e todas as situações, pois as escalas têm características diversas (BUBALO *et al.*, 2010; LAM; FRESCO, 2015; LAVSA; HOLZWORTH; ANSANI, 2011; NAQVI *et al.*, 2018).

Para que possam oferecer dados precisos, válidos, interpretáveis e cientificamente robustos, as escalas de adesão devem cumprir pré-requisitos psicométricos básicos. As principais propriedades psicométricas são a validade e a confiabilidade. A validade garante que o instrumento mede o que se propõe a medir, ao passo que a confiabilidade se refere ao grau que os escores obtidos serão os mesmos para repetidas medições em diferentes condições. Essas propriedades dependem da população estudada, do propósito do estudo e do contexto (MOKKINK *et al.*, 2010; SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017; WHO, 2003).

No Brasil, uma grande quantidade de estudos utiliza as escalas de adesão terapêutica como instrumento de medida, embora parte dessas escalas sequer apresente estudos de validação. Ademais, até o presente momento não há na literatura científica estudos de revisão acerca das escalas de adesão terapêutica validadas no país. Este trabalho teve por objetivo identificar quais são as escalas validadas em português brasileiro, bem como conhecer a qualidade metodológica de seus processos de validação.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Adesão ao tratamento

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em seu relatório *Adherence to Long Term Therapies* (2003) adota a seguinte definição de adesão, em relação a terapias de longo prazo:

A extensão em que o comportamento de uma pessoa — o uso de medicamentos, o cumprimento de uma dieta, e/ou execução de mudanças de estilo de vida, corresponde às recomendações previamente acordadas com um prestador de cuidados de saúde. (WHO, 2003, p. 3, tradução nossa)

Dessa maneira, a adesão ao tratamento engloba diversos fatores além do uso de medicamentos. Para exemplificar comportamentos relacionados à saúde diretamente ligados a esse conceito, podem ser citados a busca de cuidados médicos, cuidados com a higiene pessoal, comportamento sexual seguro, cessação do tabagismo, boa alimentação e a prática de atividades físicas (WHO, 2003).

Tratando-se da adesão estritamente no uso de medicamentos, alguns autores preferem termos como adesão à terapia medicamentosa ou adesão à farmacoterapia (BRASIL, 2016). Para Leite e Vasconcellos (2003, p. 777), adesão é “a utilização dos medicamentos prescritos [...] em pelo menos 80% do seu total, observando horários, doses, tempo de tratamento”, valor comumente descrito na literatura como ponto de corte entre comportamento aderente e não-aderente (BOYLCE; JAYAWEERA; WITT, 2008; BROWN; BUSSELL, 2011; NGUYEN; CAZE; COTTRELL, 2014).

É importante salientar que a adesão difere do simples cumprimento das recomendações de um profissional da saúde por parte do paciente, o chamado *compliance*, termo que pode ser traduzido como obediência e denota passividade (LEITE; VASCONCELLOS, 2003). Esta noção foi mais prevalente em décadas passadas, onde o paciente era visto como a origem do problema. Depois, levou-se também em consideração o papel dos profissionais da saúde. Entretanto, ambas abordagens estão associadas à culpa e não capturam por inteiro a complexidade da questão (WHO, 2003).

Assim, para a OMS (WHO, 2003), a adesão requer que o paciente esteja de acordo com as recomendações recebidas. Sendo assim, o paciente é visto como um parceiro do profissional da saúde nos cuidados consigo mesmo. Ou seja, para uma prática clínica efetiva, é primordial uma boa comunicação entre as duas partes, caracterizada pela exploração de alternativas terapêuticas, negociação do tratamento, discussão sobre a adesão e planejamento do acompanhamento.

Ainda, utiliza-se em inglês o termo *concordance*, que também implica na concordância entre paciente e prescritor em relação a decisões terapêuticas, incorporando o ponto de vista de ambos, incluindo os desejos, medos, crenças e preferências do paciente. Entretanto, é um conceito mais relacionado à natureza da interação entre o profissional da saúde e o paciente, o resultado de um processo de decisão mútua (BRASIL, 2016; DE LAS CUEVAS, 2011).

Para De las Cuevas (2011), *concordance* seria um termo mais complexo e menos claramente definido que *adherence* (adesão) e *compliance* (obediência ou cooperação), e menos adequado para ser utilizado em relação à adesão à farmacoterapia, especialmente para a sua medição. Ainda assim, é importante salientar que *concordance* é imprescindível para que haja adesão ao tratamento (BRASIL, 2016).

Outro termo relevante no contexto da adesão é *persistence*, que se refere à continuidade do tratamento. Pode se definir *persistence* como o período de tempo em que determinado regime terapêutico é seguido, ou o ato de se seguir o regime terapêutico pelo período prescrito (BUBALO *et al.*, 2010).

2.2 Adesão e doenças crônicas

Para o Ministério da Saúde, doenças crônicas são aquelas que estão relacionadas a causas múltiplas, têm duração longa ou indefinida, apresentam curso clínico variável, possíveis períodos de agudização e podem gerar incapacidades; requerem intervenções terapêuticas associadas a mudanças de estilo de vida em um processo de cuidado contínuo que nem sempre leva à cura (BRASIL, 2013). É importante destacar que algumas doenças, apesar de sua origem infecciosa, tais como HIV/AIDS e tuberculose, necessitam do mesmo tipo de cuidado que doenças crônicas não infecciosas (WHO, 2003).

As doenças crônicas não infecciosas causam 41 milhões de mortes todos os anos, o equivalente a 71% das mortes no mundo. Os países de baixa e média renda são afetados de maneira desproporcional, dado que neles ocorrem 77% das mortes por esse tipo de doença. Globalmente, destacam-se em número de mortes anuais as doenças cardiovasculares (17,9 milhões), cânceres (9,3 milhões) doenças respiratórias (4,1 milhões) e diabetes (1,5 milhões) (WHO, 2021). Dado o exposto, é crucial que as doenças crônicas sejam devidamente diagnosticadas, monitoradas e tratadas.

Neste contexto, o acesso a tratamentos eficazes e a adesão a eles são fatores fundamentais no que diz respeito às doenças crônicas, possibilitando que o paciente obtenha a melhor efetividade possível de seu tratamento. Em contrapartida, a baixa adesão é uma barreira significativa para o controle dessas doenças. Nos Estados Unidos, estima-se que entre um e dois terços das hospitalizações relacionadas a medicamentos ocorrem por conta da baixa adesão à farmacoterapia (BRASIL, 2016; BROWN; BUSSELL, 2011; DE LAS CUEVAS, 2011).

Assim, a baixa adesão a tratamentos crônicos é um problema grave tanto pela perspectiva da qualidade de vida do indivíduo como da economia da saúde, causando respectivamente desfechos clínicos negativos e aumento nos custos com serviços de saúde (WHO, 2003).

Em países desenvolvidos, estima-se que a taxa de adesão para pacientes crônicos seja de em média 50%. Esse número é ainda menor em países em desenvolvimento devido à precariedade dos serviços de saúde e às desigualdades no acesso a eles (DE LAS CUEVAS, 2011; WHO, 2003). Dessa maneira, considera-se que intervenções que efetivamente trouxessem um aumento nas taxas de adesão poderiam trazer mais benefícios à saúde pública que quaisquer avanços na tecnologia biomédica (WHO, 2003).

A seguir, alguns exemplos que melhor ilustram a relação entre doenças crônicas e adesão.

2.2.1 Hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de

terapia medicamentosa anti-hipertensiva (BARROSO *et al.*, 2021). O controle inadequado da pressão arterial é fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, insuficiência renal e acidente vascular cerebral, para citar alguns exemplos (MUNGER; VAN TASSELL; LAFLEUR, 2007).

O estudo de revisão sistemática e meta-análise de Picon e colaboradores (2017) estimou que a taxa de controle da pressão arterial na atenção primária à saúde no Brasil varia entre 43,7% e 67,5%, sendo a não-adesão considerada pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020 um dos fatores que mais contribui para esses índices (BARROSO *et al.*, 2021). Assim, a adesão torna-se essencial para o sucesso do tratamento e, conseqüentemente, para a prevenção de outras doenças cardiovasculares e renais que podem ocorrer como comorbidades associadas à HAS.

2.2.2 Diabetes mellitus

O diabetes mellitus (DM) é um conjunto de doenças metabólicas caracterizadas pela hiperglicemia em decorrência de disfunções na secreção e/ou na ação da insulina. A hiperglicemia crônica está associada ao dano a longo prazo de diversos órgãos, especialmente os olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (ADA, 2006).

Assim, a baixa adesão ao tratamento predispõe o paciente a uma série de complicações, tais como doença cardiovascular, doença renal, retinopatia diabética e neuropatia, conseqüentemente também levando ao aumento da mortalidade (COLE; FLOREZ, 2020). Além disso, o diabetes mellitus não tratado resulta no aumento do custo financeiro para o sistema de saúde, sendo elevadas as taxas de hospitalização (MEINERS *et al.*, 2017).

O tratamento pode ser realizado por meio de medidas não farmacológicas e farmacológicas, sendo possível controlar as alterações metabólicas, assim prevenindo complicações e aumentando a qualidade de vida do paciente (MEINERS *et al.*, 2017). Apesar disso, o estudo de revisão sistemática de Cramer (2004) mostrou que os índices de adesão à terapia com agentes hipoglicemiantes orais variou de 36 a 93%, ao passo que a adesão ao uso da insulina esteve entre 62 e 64%.

2.2.3 Asma

A asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas, ocasionando sintomas respiratórios como sibilos, dispneia, tosse e opressão torácica retroesternal (PIZZICHINI *et al.*, 2020). A baixa adesão aos medicamentos profiláticos da asma é um dos principais fatores para a falta de controle da doença, que traz considerável comprometimento à qualidade de vida dos pacientes e é responsável por importante custo financeiro (STIRBULOV; BERND; SOLE, 2006).

O comportamento não-aderente nessa doença tem como consequência uma maior quantidade de visitas não planejadas ao sistema de saúde, além de um maior número de eventos quase fatais na população (HEANEY; HORNE, 2012). De fato, Lima e colaboradores (2013) apontam que são não-aderentes 80% dos usuários dos serviços de pronto-socorro e com frequentes hospitalizações devido à asma. Ainda assim, o índice de adesão para a doença varia de 20% a 72% mundialmente (CHATKIN *et al.*, 2006). Já um estudo nacional constatou que apenas 32,4% dos pacientes são totalmente aderentes ao tratamento (CANÇADO *et al.*, 2019).

2.2.4 HIV/AIDS

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) pode levar ao desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). O vírus acomete as células do sistema imunológico do indivíduo, o deixando vulnerável ao aparecimento de síndromes oportunistas. Em portadores de HIV/AIDS, a terapia antirretroviral aumenta a sobrevida e a qualidade de vida do paciente, além de diminuir o avanço da transmissão da doença (MARQUES, 2021).

Hoje, em países desenvolvidos, a expectativa de vida de indivíduos infectados pelo HIV com contagem de linfócitos CD4⁺ acima de 350 células/mm³ e carga viral plasmática indetectável é igual à da população geral (RACHID; SCHECHTER, 2017). A baixa adesão à farmacoterapia é a principal causa de falha virológica (ou seja, quando o paciente volta a apresentar uma carga viral detectável), de desfechos clínicos desfavoráveis, do desenvolvimento de resistência e da diminuição de futuras alternativas terapêuticas (BOYLE; JAYAWEERA; WITT, 2008).

Os dados obtidos por Sethi e colaboradores (2003) sugerem que, após a supressão viral, a falha em 11 a 30% das doses de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) está associada com o maior risco de rebote da carga viral com resistência clinicamente significativa. No entanto, as taxas de adesão à terapia antirretroviral no Brasil variam de 47,73% a 82%, segundo os estudos apontados por Santos e colaboradores (2016).

2.3 Não-adesão ao tratamento

2.3.1 Causas da não-adesão

O comportamento não-aderente é influenciado pela interação de múltiplos fatores, não sendo possível identificar uma causa única para explicar a não-adesão (BUBALO *et al.*, 2010; WHO, 2003). Na literatura, tais fatores são comumente subdivididos em cinco dimensões: aspectos socioeconômicos e culturais, aspectos relacionados ao paciente, aspectos relacionados à doença, aspectos relacionados ao tratamento, aspectos institucionais e relacionados à equipe de saúde. (BRASIL, 2016; BUBALO *et al.*, 2010; LIMA; MEINERS; SOLER, 2010).

2.3.1.1 Aspectos socioeconômicos e culturais

O custo dos medicamentos é um importante entrave para a adesão à farmacoterapia, visto que mais de 50% dos brasileiros interrompem o tratamento médico por não poderem arcar com as despesas (BRASIL, 2005). Ademais, quanto maior o número de medicamentos, maior o custo e menor a adesão. (LEITE; VASCONCELLOS, 2003). Entretanto, de acordo com a OMS (2003), a situação socioeconômica não tem sido considerada de maneira consistente um fator independente de predição da adesão.

Outros fatores relacionados à adesão são o meio social e cultural em que o paciente está inserido (LEITE; VASCONCELLOS, 2003). Podem-se citar como exemplos a herança cultural de um indivíduo, que pode levá-lo a ter menos ou mais crença na medicina moderna. Ou o fato que pacientes pertencentes a minorias étnicas tendem a confiar menos nos prescritores devido a disparidades raciais em saúde (BUBALO *et al.*, 2010; WHO, 2003).

Outros fatores atribuídos como significativos para a adesão são: pobreza, analfabetismo, baixo nível de educação formal, desemprego, falta de redes de apoio social, condições de moradia instáveis, distância para estabelecimento de saúde, alto custo do transporte e disfunção familiar (WHO, 2003).

O baixo letramento funcional em saúde é um fator diretamente relacionado à baixa adesão. Ou seja, o grau que o paciente consegue ler, entender e agir em relação a informações de saúde para que possa tomar decisões apropriadas em relação à sua saúde (BROWN; BUSSELL, 2011; BUBALO *et al.*, 2010; SOUZA, 2013).

Em geral, os profissionais da saúde tendem a superestimar o letramento funcional em saúde de seus pacientes, levando a uma disparidade entre as informações dadas e o entendimento do paciente (BUBALO *et al.*, 2010). Idosos, minorias raciais e étnicas e pessoas de baixo nível socioeconômico são os mais afetados por esta questão (NEIMAN *et al.*, 2017).

2.3.1.2 Aspectos relacionados ao paciente

As percepções, crenças, conhecimentos e expectativas do paciente são de grande relevância para o seu grau de adesão. São mais aderentes os indivíduos que julgam o tratamento como efetivo, têm boas expectativas em relação aos resultados, creem que sua doença precisa ser controlada ou tratada, acreditam ser capazes de lidar com efeitos adversos, têm confiança em sua capacidade de administrar os próprios medicamentos, acreditam ter um bom relacionamento com seus profissionais da saúde e confiam neles (BROWN; BUSSELL, 2011; WHO, 2003).

Por outro lado, pacientes que apresentam baixa adesão são os que apresentam esquecimento e estresse psicossocial, têm baixa motivação, são desesperançosos e têm sentimentos negativos, se mostram ansiosos sobre possíveis efeitos adversos ou pela complexidade do esquema terapêutico, consideram seus medicamentos desnecessários, não acreditam em seu diagnóstico, não aceitam a doença ou se sentem estigmatizados por ela (WHO, 2003).

De acordo com Lima, Meiners e Soler (2010), idade e grau de escolaridade podem estar associados ao grau de adesão, entretanto existe pouca evidência na literatura para as variáveis faixa etária, sexo, estado civil, cor/raça, ocupação, grau de escolaridade e renda mensal. Para alguns autores, os fatores institucionais e

relativos ao relacionamento com o profissional estão mais relacionados à adesão que fatores sociodemográficos, no entanto, isso pode variar de acordo com as circunstâncias (WHO, 2003).

Para a Organização Mundial da Saúde, a idade é considerada um dos fatores que afeta a adesão, ainda que de forma inconsistente. Portanto, deve-se preferivelmente avaliar cada patologia separadamente, se possível incluindo as características do paciente e seu grupo etário (WHO, 2003).

No geral, pacientes idosos estão propensos a tomar medicamentos de forma menos correta que pacientes mais jovens por diversas razões: a grande quantidade de medicamentos no esquema terapêutico, ao aumento de efeitos adversos na faixa etária devido a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, dificuldades cognitivas e físicas, preconceções de sua geração em relação a medicamentos e limitações econômicas (BUBALO *et al.*, 2010).

Já pacientes adolescentes tendem a negar a doença e não compreendem por completo as consequências de não tomar seus medicamentos, podendo a baixa adesão ser um reflexo da rebeldia contra o controle que o tratamento tem sobre suas vidas (BUBALO *et al.*, 2010; WHO, 2003).

A adesão de bebês e de crianças pequenas é em grande parte determinada pela capacidade de seus pais ou responsáveis de compreender e seguir o tratamento prescrito. Crianças maiores têm a capacidade de realizar algumas tarefas relacionadas à terapia sozinhas, mas ainda necessitam de supervisão. A atribuição de responsabilidades em excesso a crianças pode levar à baixa adesão. A maioria dos estudos indica que são menos aderentes as crianças e adolescentes que desde o início assumem sozinhos toda a responsabilidade por seu tratamento (WHO, 2003).

2.3.1.3 Aspectos relacionados à doença

As características da própria doença ou a presença de comorbidades podem influenciar na probabilidade de adesão. Doenças assintomáticas e tratamentos preventivos apresentam menores taxas de adesão, pois seus benefícios não são perceptíveis para o paciente (BROWN; BUSSELL, 2011; BUBALO *et al.*, 2010; SOUZA, 2013). Por outro lado, a percepção de maior gravidade da enfermidade está associada a maior adesão (LEITE; VASCONCELLOS, 2003).

Doenças associadas a limitações físicas podem levar à baixa adesão por diversos fatores relacionados a dificuldades visuais, auditivas, motoras e locomotoras. Nas doenças psiquiátricas, déficits cognitivos podem ser um obstáculo à adesão, bem como o estigma associado à farmacoterapia psiquiátrica (BUBALO *et al.*, 2010). O abuso de álcool e drogas ilícitas também afetam significativamente a adesão (WHO, 2003).

2.3.1.4 Aspectos relacionados ao tratamento

Um maior número de medicamentos prescritos e a maior complexidade do esquema terapêutico são obstáculos significativos para a adesão (LEITE; VASCONCELLOS, 2003; WHO, 2003). Estudos indicam que tratamentos que requerem mais de uma dose diária estão associados a uma menor taxa de adesão que aqueles com apenas uma dose diária (BOYLE; JAYAWEERA; WITT, 2008; BUBALO *et al.*, 2010; SOUZA, 2013) Pacientes que passam por múltiplos tratamentos concomitantes por vezes escolhem a quais aderir com base em suas próprias crenças em relação à prioridade dos tratamento (BUBALO *et al.*, 2010).

Os pacientes têm menor probabilidade de aderir a tratamentos com maior ocorrência de efeitos adversos (BUBALO *et al.*, 2010; LEITE, VASCONCELLOS, 2003; LIMA; MEINERS; SOLER, 2010; WHO, 2003). Dessa maneira, é importante a disponibilidade de acompanhamento médico para que o paciente possa melhor lidar com possíveis efeitos indesejados (WHO, 2003). Adicionalmente, a falta de efeito dos medicamentos devido à baixa adesão pode levar o paciente a crer que a doença está piorando apesar do tratamento, criando um ciclo vicioso (BUBALO *et al.*, 2010).

A duração do tratamento, insucessos em tratamentos anteriores, mudanças frequentes no tratamento e a tempo para que surjam os efeitos benéficos também podem ser citados como aspectos que influenciam na adesão (WHO, 2003). As taxas de adesão são, em geral, mais altas em doenças agudas que crônicas, tendendo a se tornar mais baixas quanto mais longo o tratamento (TAJ *et al.*, 2008).

Estão associados a uma menor adesão os tratamentos que necessitam de tarefas adicionais para assegurar a sua efetividade, como os medicamentos com baixo índice terapêutico, onde o paciente necessita monitorar seus níveis séricos. O mesmo acontece com medicamentos que requerem condições especiais para sua administração, tal como jejum prolongado (BUBALO *et al.*, 2010). No entanto, a

OMS (WHO, 2003) considera que tais particularidades não prevalecem em relação aos outros fatores que afetam a adesão, e sim modificam sua influência.

2.3.1.4 Aspectos institucionais e relacionados à equipe de saúde

Diversos aspectos institucionais podem afetar as taxas adesão, podendo-se citar fatores como: políticas de saúde, acesso aos serviços de saúde, tempo de espera versus tempo de atendimento, reembolso insuficiente ou não existente pelos planos de saúde, maus sistemas de distribuição de medicamentos, baixa capacidade do sistema de educar os pacientes e lhes oferecer acompanhamento, fragmentação dos sistemas de saúde, baixa informatização de dados de saúde, entre outros (BROWN; BUSSELL, 2011; LIMA; MEINERS; SOLER, 2010; WHO, 2003).

É primordial uma boa comunicação da equipe de saúde com o paciente, sendo um relacionamento que proporciona confiança, honestidade e discussão aberta capaz de melhorar a adesão (BUBALO *et al.*, 2010; LEITE; VASCONCELLOS, 2003; WHO, 2003).

São mais acreditados os prescritores que adotam condutas como linguagem acessível, tempo de consulta satisfatório, atendimento acolhedor e respeito ao paciente, a seus questionamentos e a suas crenças (LEITE; VASCONCELLOS, 2003). Além disso, a falta de articulação entre diferentes profissionais pode ocasionar dificuldades na adesão (BROWN; BUSSELL, 2011; NEIMAN *et al.*, 2017).

2.3.2 Comportamento não-aderente intencional e não-intencional

As diversas causas para não adesão ao tratamento podem ainda ser classificadas em duas categorias mais amplas: não-adesão não-intencional e não-adesão intencional. Entretanto, é importante destacar que os pesquisadores cada vez mais têm investigado as duas dimensões simultaneamente, visto que uma visão dicotômica torna-se limitada quando os dois tipos de não-adesão são frequentemente coexistentes (LEHANE; MCCARTHY, 2007; MUKHTAR; WEINMAR; JACKSON, 2014).

2.3.2.1 Não-adesão não-intencional

Uma das definições iniciais desta categoria de não-adesão foi a publicada em relatório do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS), segundo a qual a não-adesão não-intencional consiste nas barreiras práticas que impedem que o paciente tome os seus medicamentos da forma como foram prescritos, sendo fatores diretamente ligados às capacidades e limitações do paciente (HORNE *et al.*, 2005).

Tais dificuldades incluem problemas de memória (esquecimento da tomada do medicamento e das instruções médicas), falta de destreza (dificuldades para abrir os frascos do medicamento e para usar inaladores ou aplicar injeções), falta de conhecimento (não saber da necessidade de se obter uma nova prescrição médica), bem como perturbações na rotina (HORNE *et al.*, 2005).

Para Lehane e McCarthy (2007), a não-adesão não-intencional é o resultado de um processo passivo, menos associado com as crenças e com a cognição do paciente que a adesão intencional. Segundo o artigo, outros autores citam razões como a não compreensão do tratamento, barreiras de linguagem, acesso aos medicamentos, a rotina do paciente e sua memória.

Assim, para as autoras, os fatores podem ser agrupados em três categorias: fatores relacionados ao paciente (conhecimento sobre os medicamentos, esquecimento, perturbações na rotina, estabelecimento de hábitos), fatores relacionados ao tratamento (polifarmácia, efeitos adversos, duração do tratamento e custo) e fatores relacionados à relação paciente-profissional (qualidade do relacionamento, comportamento do profissional, tempo de consulta).

Trabalhos mais recentes sugerem que a não-adesão não-intencional apresenta similaridades com a não-adesão intencional em termos de motivação e de conhecimento relacionado à adesão. A não-adesão não-intencional também sido associada com a percepção da necessidade de medicamentos, receios em relação ao medicamento e crenças sobre a eficácia do tratamento (GADKARI; MCHORNEY, 2012).

2.3.2.2 Não-adesão intencional

De acordo com o relatório da NHS, a não-adesão intencional se refere às barreiras para a adesão terapêutica relativas à percepção do próprio paciente, sendo

para eles uma decisão intencional que leva em conta suas crenças, circunstâncias, prioridades, preferências e experiências. A não-adesão intencional inclui os pacientes que rejeitam completamente o tratamento (não-adesão absoluta) e os que alteram a dose e frequência do tratamento, ou apenas utilizam o medicamento quando julgarem necessário (não-adesão parcial) (HORNE *et al.*, 2005).

Assim, para esta categoria presume-se que há um processo ativo e fundamentado de tomada de decisão por parte do indivíduo (LEHANE; MCCARTHY, 2007). Na literatura, as causas para a não-adesão intencional são divididas em diferentes fatores, tais como crenças sobre a doença, crenças sobre o tratamento, relação paciente-profissional, polifarmácia e complexidade da posologia, comorbidades e custo (MUKHTAR; WEINMAR; JACKSON, 2014).

2.4 Mensuração da adesão

A mensuração da adesão é primordial para garantir que as alterações nos desfechos clínicos podem ser atribuídas ao regime prescrito, isto é, possibilita determinar se a causa de resultados clínicos insatisfatórios é a ineficácia do medicamento ou a má adesão terapêutica. Desse modo, uma medida precisa da adesão é um dos alicerces para a interpretação correta de ensaios clínicos que buscam comprovar a eficácia de novos tratamentos. Medir a adesão é também importante para estudos que buscam entender e promover adesão à terapia medicamentosa (EL ALILI *et al.*, 2016; STIRRATT *et al.*, 2015; WHO, 2003).

Além disso, a medição da adesão é importante para o planejamento do tratamento e para identificar as necessidades do paciente e suas demandas de aconselhamento por parte do profissional da saúde. Dessa maneira, diante dos dados obtidos podem ser feitas alterações no esquema terapêutico, novas recomendações e mesmo mudanças na forma de comunicação com o paciente (NAQVI *et al.*, 2018; WHO, 2003).

Numerosas estratégias têm sido utilizadas para medir a adesão terapêutica, incluindo métodos diretos, métodos indiretos objetivos e métodos indiretos subjetivos. Cada um deles tem suas limitações e suas vantagens, e essas características devem ser avaliadas de acordo com o propósito para o qual a adesão está sendo medida. Diversos autores consideram que, no presente momento, a maneira mais adequada de obter dados mais precisos é através da combinação de

mais de um método (ALDEER; JAVANMARD; MARTIN, 2018; BROWN *et al.*, 2016; LAM; FRESCO, 2015; WHO, 2003).

2.4.1 Métodos diretos

A mensuração da adesão pode ser feita através de técnicas analíticas, verificando-se no sangue ou na urina a presença de metabólitos do medicamento ou de marcadores bioquímicos adicionados ao medicamento. Todavia, os resultados sofrem a influência de variados fatores individuais, como dieta, absorção e taxa de excreção. Além do mais, o frequente deslocamento ao laboratório e a coleta de amostras biológicas são inconvenientes para o paciente (ALDEER; JAVANMARD; MARTIN, 2018; WHO, 2003).

A observação direta por parte do profissional da saúde é outra maneira de mensuração da adesão. Entretanto, para isso, o paciente deve receber e fazer o uso do medicamento dentro do estabelecimento de saúde (IUGA; MCGUIRE, 2014).

Ambos os métodos diretos são precisos, mas também caros e invasivos. Por esse motivo são mais comumente utilizados em pesquisas importantes para a saúde pública ou que envolvam medicamentos de alto risco, tendo em vista que não são apropriados para uso na prática clínica (ALDEER; JAVANMARD; MARTIN, 2018; BROWN *et al.*, 2016; IUGA; MCGUIRE, 2014).

2.4.2 Métodos indiretos

2.4.2.1 Métodos objetivos

A contagem de doses restantes de medicamento é um dos métodos mais simples, embora impreciso. Os pacientes podem descartar os medicamentos que sobraram para simular adesão, além de não ser possível saber se o medicamento foi tomado de forma correta, nos horários corretos e quais foram as doses faltantes (BUBALO *et al.*, 2010; LEITE; VASCONCELLOS, 2003; WHO, 2003).

O *Medication Event Monitoring System* (MEMS), que pode ser traduzido para o português como Sistema de Monitorização de Eventos de Medicação, é um método mais arrojado: consiste na monitoração da tomada de cada dose através de dispositivo eletrônico acoplado à embalagem do medicamento, compilando automaticamente todo o histórico de adesão do paciente. Devido à sua precisão, é

por alguns autores considerado o padrão ouro para a mensuração da adesão terapêutica (BUBALO *et al.*, 2010; EL ALILI *et al.*, 2016).

Entretanto, a medição da adesão pelo MEMS não é totalmente infalível, visto que existe, por exemplo, a possibilidade de que o paciente descarte o medicamento após retirá-lo da embalagem. É também um método caro, além de não estar disponível para todas as formas farmacêuticas, como as líquidas e as semi-sólidas (NGUYEN; CAZE; COTTRELL, 2014).

A coleta de dados sobre a dispensação dos medicamentos a partir de farmácias e de planos de saúde também é um método bastante citado na literatura. Entretanto, tais dados informam apenas acerca da posse dos medicamentos, mas não trazem mais informações sobre a forma como são utilizados (BROWN *et al.*, 2016; NAQVI *et al.*, 2018).

Ademais, este método não pode ser facilmente implementado em qualquer lugar do mundo, pois bancos de dados informatizados nem sempre existem ou estão disponíveis para consulta. No Brasil, por exemplo, a maior parte dos estudos utilizando dados acerca da dispensação de medicamentos referem-se à terapia antirretroviral, pois há um sistema específico do Sistema Único de Saúde (SUS) para esse tipo de medicamento (LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017).

A avaliação do efeito farmacológico através de indicadores substitutos, por exemplo o controle da pressão arterial no caso de medicamentos antihipertensivos, também é uma maneira pela qual é possível aproximar a medida da adesão. Dessa forma, profissionais da saúde podem pressupor um comportamento aderente de seu paciente quando os objetivos terapêuticos estão sendo atingidos (BROWN; BUSSELL, 2011; IUGA; MCGUIRE, 2014). Porém, é importante citar que os resultados clínicos podem se dar por fatores específicos da doença, independentes do uso de medicamentos (NGUYEN; CAZE; COTTRELL, 2014).

O trabalho de revisão de Aldeer, Javanmard e Martin (2018) explora novas metodologias tecnológicas para a mensuração da adesão: biosensores ingestíveis, acessórios com sensores, sensores visuais e de movimento, caixas de medicamentos inteligentes. Algumas dessas tecnologias demonstram alta precisão, facilidade de uso e não são invasivas. Contudo, nem todas as técnicas apresentam boa precisão, e a maioria tem limitações como a necessidade de carregamento da bateria e a baixa aceitabilidade dos pacientes. Logo, ainda é necessário um maior número de estudos clínicos para avaliar a precisão e a usabilidade desses sistemas.

2.4.2.1 Métodos subjetivos

Uma das maneiras mais comuns de se mensurar a adesão terapêutica é através do autorrelato, frequentemente sendo empregados os questionários estruturados, como as escalas de adesão terapêutica. A entrevista pode ser realizada diretamente com o paciente, com seus familiares, com seus cuidadores ou com o profissional da saúde. O baixo custo e a simplicidade do método são suas grandes vantagens, bem como a possibilidade de constatar as razões para o comportamento não aderente (BROWN; BUSSELL, 2011; BUBALO *et al.*, 2010; LEITE; VASCONCELLOS, 2003; NAQVI *et al.*, 2018).

Porém, sua grande falha é a superestimativa das taxas de adesão, pois os entrevistados não serão sempre completamente honestos em suas respostas, podendo tentar dar as respostas que acreditam ser as esperadas pelo entrevistador, além de estarem propensos a viés de memória (BUBALO *et al.*, 2010; LEITE; VASCONCELLOS, 2003; NGUYEN; CAZE; COTTRELL, 2014). Por esse motivo, as metodologias devem cumprir pré-requisitos psicométricos básicos para assegurar sua confiabilidade (WHO, 2003).

2.5 Escalas de adesão terapêutica

2.5.1 Conceitos principais

Por meio da medição de comportamentos, posturas e situações hipotéticas, as escalas verificam variáveis latentes (ou construtos), isto é, aquelas que não podem ser observadas diretamente, mas sim inferidas. Existem milhares de escalas desenvolvidas para medir uma série de comportamentos e vivências nos âmbitos da saúde, social e psicológico (BOATENG, *et al.*, 2018; HUTZ; BANDEIRA; TRENTINI, 2015).

No que se refere à adesão terapêutica, há inúmeras escalas, validadas para diversas doenças e em diferentes idiomas (LAM; FRESCO, 2015). No entanto, não existe um padrão-ouro entre elas. Tampouco há uma única escala adequada para todas as situações, fato que se deve à grande diversidade de suas características (LAVSA; HOLZWORTH; ANSANI, 2011).

De forma geral, as escalas de adesão servem a dois propósitos: ser instrumento de medida da adesão e auxiliar na identificação de possíveis causas de não-adesão (NGUYEN; CAZE; COTTRELL, 2014). Por ser um método subjetivo, são particularmente úteis para prever a não-adesão e para fornecer informações sobre fatores que influenciam na adesão (LAM; FRESCO, 2015).

Alguns dos principais determinantes da adesão que podem ser identificados por escalas de adesão terapêutica são: comportamento em relação à utilização de medicamentos (se as doses foram tomadas, frequência das doses, reposição dos medicamentos), barreiras à adesão (esquecimento, complexidade do tratamento, efeitos adversos), crenças associada ao uso de medicamentos (percepção da necessidade do medicamento, preocupações sobre os medicamentos) e avaliação a auto-eficácia do paciente (LAVSA; HOLZWORTH; ANSANI, 2011; NGUYEN; CAZE; COTTRELL, 2014)

A validade da medida da adesão utilizando este método depende de alguns pressupostos, em particular: que a escala seja confiável e válida; que a escala seja culturalmente sensível, formulada claramente e os pacientes consigam responder com pouca dificuldade; que os pacientes sejam razoavelmente capazes de responder as perguntas; que os pacientes não possuam déficits cognitivos que impactem a memória; que não haja consequências negativas por relatar não adesão; que o viés de desejabilidade social seja minimizado ou medido concomitantemente (WILLIAMS *et al.*, 2013).

2.5.2 Características gerais

2.5.2.1 Composição

A maioria dos instrumentos de autorrelato são baseados em três elementos: a pergunta propriamente dita, as opções de resposta, e o tempo de recordatório. As escalas de adesão variam consideravelmente quanto a eles (STIRRATT *et al.*, 2015).

Na maior parte das vezes, as opções de resposta são de três tipos: dicotômicas (sim ou não), escala Likert e variações (por exemplo: concordo fortemente, concordo parcialmente, indiferente, discordo parcialmente, discordo totalmente) ou, ainda, utilizam uma escala visual analógica (na qual o nível de

concordância a uma afirmação é indicado apontando-se uma posição ao longo de uma reta contínua) (GARFIELD *et al.*, 2011).

A maioria dos instrumentos utiliza o recordatório baseado em contagem ou estimativa. O primeiro pede que os pacientes relatem o número de doses tomadas (ou não tomadas) em determinado período. Já o segundo pede uma estimativa geral do nível de cumprimento da terapia farmacológica, podendo utilizar classificações ou escalas visuais analógicas (STIRRATT *et al.*, 2015). De acordo com Williams e colaboradores (2013), a literatura recente tem se focado em dois tipos de recordatório: os baseados em contagem tomando como base os últimos três dias, ou as estimativas grosseiras que avaliam a adesão no último mês.

2.5.2.2 Extensão

As escalas de adesão são diversas em sua extensão. Ao passo que algumas são constituídas por uma única pergunta, outras são compostas por mais de 30 questões. De tal maneira, umas podem ser administradas em menos de cinco minutos enquanto outras são morosas. Muitas vezes o número de itens de uma escala reflete a variedade de fatores relacionados à adesão que o instrumento busca obter (NGUYEN; CAZE; COTTRELL, 2014; STIRRATT *et al.*, 2015).

2.5.2.3 Forma de administração

As escalas podem ser aplicadas em consultório, na casa do paciente, por telefone, pela internet ou enviadas pelos correios. Ainda, podem ser preenchidas pelo próprio paciente, pelo profissional de saúde ou pelo pesquisador. Caso haja necessidade, o cuidador do paciente pode responder às perguntas (GARFIELD *et al.*, 2011; LAM; FRESCO, 2015; NGUYEN; CAZE; COTTRELL, 2014).

2.5.2.4 Identificação da não-adesão

Ao fim da aplicação da escala de adesão terapêutica, obtém-se um escore que representa a medida da adesão. Muitas escalas classificam os pacientes como aderentes ou não-aderentes de forma dicotômica. Para tal, o ponto de corte comumente corresponde à utilização de 80% das doses do medicamento, o

equivalente à correlação com uma medida objetiva. Um menor número de escalas divide a população em diferentes categorias de adesão, como “alta”, “média” e “baixa” (NGUYEN; CAZE; COTTRELL, 2014).

2.6 Propriedades psicométricas

Os instrumentos de medida devem oferecer dados precisos, válidos, interpretáveis e cientificamente robustos. A qualidade dos resultados obtidos depende em grande parte das propriedades psicométricas do instrumento, sendo as principais delas a validade e a confiabilidade (SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

2.6.1 Validade

A validade de um instrumento é que o grau em mede o que se propõe a medir (MOKKINK *et al.*, 2010). Essa propriedade apresenta três subdivisões principais: validade de conteúdo, validade de construto e validade de critério (SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

2.6.1.1 Validade de conteúdo

A validade de conteúdo consiste no grau em que o conteúdo do instrumento é um reflexo adequado do construto que está sendo medido (MOKKINK *et al.*, 2010). Isto é, considera-se o quanto uma amostra de itens representa um universo definido de determinado conteúdo (SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

Avaliar a validade de conteúdo compreende o processo de garantir que apenas o fenômeno investigado faz parte do instrumento, e não outros aspectos que podem estar relacionados mas que estão fora da intenção do pesquisador para aquele construto (BOATENG, *et al.*, 2018). Em geral, escalas de adesão terapêutica com enfoque em identificar razões para a não-adesão empregam estratégias de validação voltadas à validade de conteúdo e de construto (NGUYEN; CAZE; COTTRELL, 2014).

Para analisar a validade de conteúdo, geralmente é realizada uma avaliação qualitativa por painel de especialistas. Eles irão determinar se cada item representa

o domínio de interesse, o que pode ser feito de forma sistemática para evitar vies. Em seguida, utilizam-se procedimentos estatísticos para quantificar o consenso, tais como o índice de validade de conteúdo (IVC), a razão de validade de conteúdo (RVC) o coeficiente Kappa de Cohen (κ) (BOATENG, *et al.*, 2018; SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

Na validação de uma escala de adesão voltada à diabetes, Laghousi e colaboradores (2021) formaram um painel que incluiu especialistas em medicina interna, endocrinologistas e especialistas em medicina da comunidade. Cada item foi classificado em “necessário”, “útil, mas não necessário” e “não necessário”. Após a exclusão de itens considerados desnecessários de acordo com seu RVC, novamente cada item foi avaliado em relação à sua relevância, simplicidade e clareza. Assim, através dos valores IVC obtidos, excluíram-se os itens irrelevantes, obtendo-se a validação de conteúdo da escala.

2.6.1.1.1 Validade de face

Um componente da validade de conteúdo é a validade de face, definida como o grau em que os respondentes acreditam que os itens que compõem um instrumento são apropriados para o construto avaliado e seus objetivos. Assim, juízes da população-alvo podem avaliar os itens do instrumento através de entrevistas cognitivas, entrevistas de grupo focal e pré-testes (BOATENG, *et al.*, 2018).

2.6.1.2 Validade de construto

A validade de construto pode ser definida como a extensão em que os escores obtidos através do instrumento são consistentes com as hipóteses estabelecidas (MOKKINK *et al.*, 2010). Para determinar esse tipo de validade, geram-se previsões a partir da construção de hipóteses. Essas previsões serão testadas para dar apoio à validade do instrumento, garantindo que ele realmente representa o construto a ser medido. Esse tipo de validade apresenta três subdivisões: teste de hipóteses, validade estrutural ou fatorial e validade transcultural. (SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

2.6.1.2.1 Teste de hipóteses

O teste de hipóteses pode ser medido pela técnica de grupos conhecidos, e pela avaliação da validade convergente e da validade discriminante (SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

Na técnica de grupos conhecidos, grupos diferentes de indivíduos realizam o teste e têm seus resultados comparados. Assim, o esperado é que os resultados sejam divergentes, e o instrumento seja sensível a ponto de detectar as diferenças (SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017). Utilizando esta metodologia, Naqvi e colaboradores (2018) elaboraram e testaram a hipótese que, em comparação a pacientes sem comorbidades, os pacientes com comorbidades teriam menor adesão no construto que medeia não-adesão por sobrecarga de tratamento.

A validade convergente é o grau em que um construto medido de maneiras diferentes gera resultados similares. Isto é, quando um instrumento novo mede conceitos semelhantes a outro já validado, altas correlações entre os dois indicam que ambos medem o mesmo construto. Já na validade discriminante, o instrumento em questão não deve estar indevidamente relacionado com construtos diferentes. Assim, é indicada por correlações baixas entre instrumentos que não medem o mesmo conceito (BOATENG, et al., 2018; HEALE; TWYGCROSS, 2015; SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

2.6.1.2.2 Validade estrutural ou fatorial

Validade estrutural é o grau em que os escores de um instrumento são um reflexo adequado da dimensionalidade do construto a ser medido (MOKKINK *et al.*, 2010). Utilizam-se testes estatísticos como análise fatorial confirmatória ou análise fatorial exploratória para determinar o número de dimensões do instrumento, determinando o grau de interrelação dos entre os itens (SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

O estudo de Fond e colaboradores (2017), por exemplo, dividiu em três dimensões sua escala de adesão terapêutica para esquizofrenia: comportamento em relação à adesão terapêutica; crenças acerca dos medicamentos, e efeitos negativos subjetivos do tratamento farmacológico.

2.6.1.2.3 Validade transcultural

Esta subdivisão da validade de construto concerne a instrumentos traduzidos ou adaptados culturalmente, e se refere ao quanto refletem a performance de sua versão original (MOKKINK *et al.*, 2010). Para obter um novo instrumento com desempenho similar ao original, é preciso seguir uma metodologia que envolve tradutores independentes, retrotradução, avaliação por comitê de especialistas e pré-teste (BEATON *et al.*, 2002).

2.6.1.3 Validade de critério

Este tipo de validade se refere ao quanto os escores obtidos pelo instrumento são equivalentes ao de um outro instrumento, considerado padrão-ouro (MOKKINK *et al.*, 2010). Dessa maneira, se a escala realmente mede o que se propõe a medir, os resultados devem concordar, sendo maior a validade de critério quanto maior a correlação entre teste-alvo e critério. Existem duas formas de validade de critério: validade concorrente e validade preditiva. (SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

2.6.1.3.1 Validade concorrente

A validade de critério concorrente se refere a um critério contemporâneo, ou seja, que é medido ao mesmo tempo que a aplicação da escala, ou pouco tempo depois (BOATENG, *et al.*, 2018; SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

No estudo de validação de Chan e colaboradores (2020), utilizou-se como critério o controle da pressão arterial. A partir dos escores obtidos através de sua escala, os pacientes com hipertensão foram classificados como “muito aderentes” ou “pouco aderentes”. Paralelamente, sua pressão arterial foi definida como dentro ou fora do valor desejável. Então, realizou-se o teste qui-quadrado para avaliar a associação entre a adesão autorrelatada e o controle da pressão arterial, observando-se que os pacientes “muito aderentes” estavam mais propensos a atingir o controle da pressão arterial.

Para Nguyen, Caze e Cottrell (2014), a demonstração de uma correlação significativa entre a escala e um método objetivo – por exemplo desfechos clínicos

ou o MEMS – parece ser um requisito mínimo razoável para que a escala seja utilizada como alternativa a um método objetivo de mensuração da adesão terapêutica.

2.6.1.3.1 Validade preditiva

Na validade preditiva, o critério é aplicado em um tempo futuro, sendo a escala capaz de prever um comportamento ou desfecho clínico futuro (BOATENG, et al., 2018; HEALE; TWYLCROSS, 2015; SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

A validade preditiva de escalas de adesão para desfechos biológicos já foi estabelecida em diversos estudos (WILLIAMS *et al.*, 2013). Um exemplo que pode ser citado é o de Mannheim e colaboradores (2008), que validaram dois instrumentos para medir a adesão à terapia antirretroviral. Eles fizeram uma comparação entre os níveis de adesão de pacientes com HIV e os desfechos virológicos e imunológicos no 12^o mês do estudo.

2.6.2 Confiabilidade

A confiabilidade de um instrumento se refere ao grau em os escores obtidos para um mesmo paciente são os mesmos para repetidas medições em diferentes condições, tais como: utilizando-se diferentes grupos de itens de um mesmo instrumento, ao longo do tempo, por avaliadores diferentes na mesma ocasião, ou pelo mesmo avaliador em ocasiões diferentes (MOKKINK *et al.*, 2010). Dois dos principais atributos da confiabilidade são a consistência interna e a estabilidade (HEALE; TWYLCROSS, 2015; SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

É importante ressaltar que a confiabilidade de um instrumento depende de suas circunstâncias: da população em que é administrado, do propósito do estudo e do contexto (SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

2.6.2.1 Consistência interna

A consistência interna é o grau de interrelação entre os itens de um instrumento (MOKKINK *et al.*, 2010). Ou seja, indica se todas as subpartes de um

instrumento medem a mesma característica, sendo uma importante propriedade para as escalas que avaliam um único construto através de uma diversidade de itens (ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

A medida de consistência interna mais utilizada é o coeficiente alfa de Cronbach, cujo resultado varia de 0 a 1. Muitos autores consideram aceitável um valor acima de 0,7, embora não haja consenso. Em geral, calculam-se valores de alfa se item deletado. Dessa forma, é possível identificar se cada item, ao ser retirado, irá aumentar ou diminuir o valor do alfa de Cronbach. No caso de instrumentos com variáveis dicotômicas, o teste mais adequado é o de Kuder-Richardson. Do mesmo modo, um resultado próximo a 1 é ideal. (BOATENG, et al., 2018; HEALE; TWYXCROSS, 2015; SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

2.6.2.2 Estabilidade

Estabilidade é o grau em que o resultados similares são obtidos em momentos distintos, isto é, a consistência dos resultados com a repetição do teste. Esta propriedade é comumente avaliada através do método de teste-reteste, no qual o instrumento é administrado para os mesmos participantes mais de uma vez, em circunstâncias similares. Espera-se obter resultados semelhantes. Para avaliar a correlação estatística entre os escores, geralmente utilizam-se os coeficientes de correlação intraclasse, de Pearson ou de Spearman (BOATENG, et al., 2018; HEALE; TWYXCROSS, 2015; SOUZA; ALEXANDRE; GUIRARDELLO, 2017).

3 METODOLOGIA

Esta pesquisa foi estruturada como uma revisão sistemática de literatura, seguindo as recomendações do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (PAGE *et al.*, 2021), a fim de responder à questão de pesquisa: “qual o nível da qualidade metodológica dos estudos brasileiros de validação de escalas de adesão terapêutica?”.

Para a identificação dos estudos relevantes, foram consultadas as bases de dados Pubmed, Scopus, LILACS, Embase e Bireme, sem restrição de ano. Essas bases de dados foram selecionadas por serem abrangentes, tendo ampla cobertura das publicações na área da saúde. Assim, a captura dos documentos restringiu-se a artigos publicados em periódicos indexados na área da saúde.

A coleta de estudos foi realizada entre os dias 09 e 11 de março de 2023. A estratégia de busca se deu a partir da identificação das combinações de palavras-chave que conseguissem captar os artigos referentes à temática desta pesquisa. Os termos utilizados na pesquisa foram “*medication adherence*”, “*scale*”, “*measurement*”, “*Brazilian*”, “*Portuguese*” e seus sinônimos, sendo aplicados os operadores booleanos apropriados para cada base de dados, conforme indica o Quadro 1.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: i) artigos originais de estudos de validação de escalas de adesão terapêutica; ii) escalas em português brasileiro, havendo sido originalmente desenvolvidas no idioma ou traduzidas e adaptadas culturalmente; iii) escalas que medem a adesão terapêutica em doenças ou condições clínicas crônicas.

Foram excluídos os estudos que: i) não apresentaram propriedades psicométricas como resultados de validação da escala; ii) apresentam escalas que medem construtos diferentes de adesão terapêutica, ainda que relacionados; iii) escalas que medem aspectos da adesão terapêutica que não o uso de medicamentos.

Foi realizada a coleta e análise das variáveis bibliométricas dos estudos: ano, autor, cidade e estado, contexto clínico, número amostral e doença para qual a escala foi validada.

Quadro 1 – Termos e operadores booleanos utilizados na estratégia de busca, por base de dados.

Base de dados	Estratégia de Busca
PubMed	medication adherence OR medication compliance AND scale [TITLE] AND (Brazilian OR Portuguese)
	medication adherence OR medication compliance AND questionnaire [TITLE] AND (Brazilian OR Portuguese)
	medication adherence OR medication compliance AND measure* [TITLE] AND (Brazilian OR Portuguese)
Scopus	TITLE (adherence AND medication) OR TITLE (compliance AND medication) AND TITLE (scale) AND ALL (brazilian) OR ALL (portuguese)
	TITLE (adherence AND medication) OR TITLE (compliance AND medication) AND TITLE (questionnaire) AND ALL (brazilian) OR ALL (portuguese)
	TITLE (adherence AND medication) OR TITLE (compliance AND medication) AND TITLE (measure*) AND ALL (brazilian) OR ALL (portuguese)
LILACS e BIREME	(ti:(medication adherence)) OR (ti:(medication compliance)) AND (ti:(scale)) AND (Brazilian) OR (Portuguese)
	(ti:(medication adherence)) OR (ti:(medication compliance)) AND (ti:(questionnaire)) AND (Brazilian) OR (Portuguese)
	(ti:(medication adherence)) OR (ti:(medication compliance)) AND (ti:(measure)) AND (Brazilian) OR (Portuguese)
	(ti:(medication adherence)) OR (ti:(medication compliance)) AND (ti:(measures)) AND (Brazilian) OR (Portuguese)
	(ti:(medication adherence)) OR (ti:(medication compliance)) AND (ti:(measurement)) AND (Brazilian) OR (Portuguese)
Embase	(medication:ti AND adherence:ti OR (medication:ti AND compliance:ti)) AND scale:ti AND brazilian AND portuguese
	(medication:ti AND adherence:ti OR (medication:ti AND compliance:ti)) AND questionnaire:ti AND brazilian AND portuguese
	(medication:ti AND adherence:ti OR (medication:ti AND compliance:ti)) AND measure*:ti AND brazilian AND portuguese

Fonte: Autora (2023).

A qualidade dos estudos de validação das escalas de adesão terapêutica foi avaliada através da ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2*) (WHITING *et al.*, 2011), descrita na Cochrane para estudos de teste diagnósticos.

A QUADAS-2 é composta por quatro domínios, focando em diferentes aspectos do desenho e condução do estudo. O julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio se baseia nas respostas às questões de sinalização. O julgamento pode ser “baixo”, “alto” ou “incerto”. Para os três primeiros domínios da QUADAS-2, também é feito o julgamento de aplicabilidade. Isto é, avalia-se o quanto os estudos selecionados se aplicam à questão de pesquisa da revisão. O julgamento da preocupação com aplicabilidade pode ser “baixa”, “alta” e “incerta”. O Quadro 2 resume os domínios da QUADAS-2, suas questões de sinalização e de aplicabilidade.

Quadro 2 – Domínios da QUADAS-2 e suas respectivas definições, questões de sinalização e de aplicabilidade. (continua)

Domínio	Definição	Questões de sinalização	Aplicabilidade
1) Seleção de pacientes	Descreve os métodos de seleção de pacientes Descreve os pacientes incluídos	– Foi incluída uma amostra de pacientes consecutiva ou aleatória? – Um desenho caso controle foi evitado? – O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Há preocupações que os pacientes e cenários incluídos não correspondem à questão de pesquisa?
2) Teste índice	Descreve o teste índice (aquele sendo avaliado) e a forma como foi conduzido e interpretado	– Os resultados do teste índice foram interpretados sem conhecimento dos resultados do teste de referência? – Se um ponto de corte foi usado, ele havia sido pré-especificado?	Há preocupações que o teste índice, sua condução e aplicabilidade diferem da questão de pesquisa?
3) Teste de referência	Descreve o teste de referência (o padrão-ouro) e a forma como foi conduzido e interpretado	– É provável que o teste de referência irá classificar corretamente a condição clínica alvo? – Os resultados do teste de referência foram interpretados sem conhecimento dos resultados do teste índice?	Há preocupações que a condição alvo, conforme definida pelo teste de referência, não corresponde à definição na questão de pesquisa?

Quadro 2 – Domínios da QUADAS-2 e suas respectivas definições, questões de sinalização e de aplicabilidade. (conclusão)

Domínio	Definição	Questões de sinalização	Aplicabilidade
4) Fluxo e <i>timing</i>	Descreve quaisquer pacientes que não receberam o teste índice ou o teste de referência Descreve o intervalo e quaisquer intervenções entre o teste índice e o padrão-ouro	<ul style="list-style-type: none"> – Houve um intervalo apropriado entre o teste índice e o de referência? – Todos os pacientes receberam um teste de referência? – Todos os pacientes receberam o mesmo teste de referência? – Todos os pacientes foram incluídos na análise? 	–

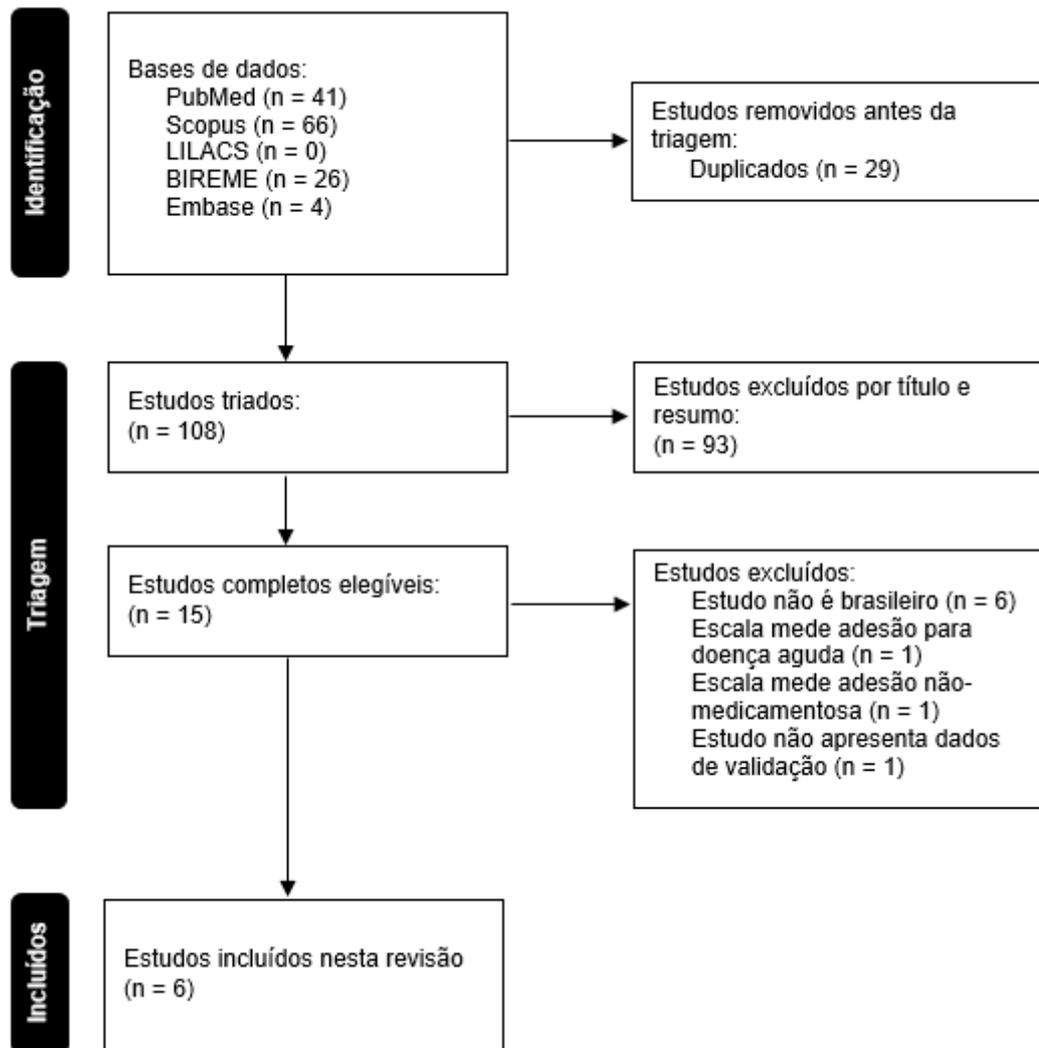
Fonte: WHITING et al., 2011

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise Bibliométrica

No total, 137 estudos foram encontrados nas bases de dados. Destes, 29 foram removidos por serem duplicados, e 93 foram excluídos a partir da triagem de títulos e resumos. Dos 15 estudos restantes, 9 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, restando os 6 estudos que foram incluídos nesta revisão (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma das etapas da seleção de artigos para esta revisão.



Fonte: Autora (2023).

Os 6 estudos selecionados são da década de 2010, sendo metade deles (n = 3) publicados em 2018 e os outros três em 2012, 2013 e 2014. Três dos estudos foram realizados na região Sudeste do Brasil (FERREIRA; LEITE; DUNCAN, 2018; MARSICANO *et al.*, 2013; VALE *et al.*, 2018), dois na região Nordeste (JESUS-NUNES *et al.*, 2018; OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2014) e um no Sul do país (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012). Todos os estudos selecionaram seus pacientes em contextos clínicos ambulatoriais, ainda que em diferentes tipos de serviços de saúde. O número amostral variou entre 32 e 937 participantes, com mediana de 119,5 pacientes (Tabela 1).

Dois dos estudos buscaram validar escalas de adesão terapêutica para hipertensão arterial (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012; OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2014), dois para terapia imunossupressora em pacientes que passaram por transplantes de órgãos sólidos (sendo um para transplante renal e outro, hepático) (JESUS-NUNES *et al.*, 2018; MARSICANO *et al.*, 2013), um para hemofilia grave (FERREIRA; LEITE; DUNCAN, 2018) e um para HIV/AIDS (VALE *et al.*, 2018) (Tabela 1).

Não houve repetição entre as escalas validadas nos estudos selecionados. Somente Ben, Neumann e Mengue (2012) apresentaram resultados de validação para mais de uma escala no mesmo estudo, havendo validado duas. O estudo de Vale e colaboradores (2018) foi o único que desenvolveu a própria escala de adesão terapêutica, ao passo que todas as outras foram desenvolvidas em outros países e traduzidas e adaptadas culturalmente para o português brasileiro (Tabela 1).

Esta revisão identificou uma quantidade reduzida de estudos de validação de escalas de adesão terapêutica, todos eles relativamente recentes. Desse modo, esta aparenta ser uma área ainda pouco explorada por pesquisadores brasileiros. Ao analisar a sua distribuição geográfica, foi possível constatar que a produção destes trabalhos se concentrou nas regiões Sudeste, Nordeste e Sul.

Por um lado, os estudos de validação abordados nesta revisão abrangem duas escalas para hipertensão arterial, doença de altíssima relevância epidemiológica (BARROSO *et al.*, 2021), bem como escalas para outras condições clínicas que exigem um elevado nível de adesão à terapia (FERREIRA; LEITE; DUNCAN, 2018; JESUS-NUNES *et al.*, 2018; VALE *et al.*, 2018). Por outro lado, é notável a ausência de escalas de adesão terapêutica validadas para outras doenças crônicas de grande importância epidemiológica no Brasil.

Tabela 1 – Perfil dos estudos brasileiros de validação de escalas de adesão terapêutica.

Ano	Autores	Local	Contexto clínico	Amostra	Condição clínica	Escala de adesão terapêutica
2012	Ben, Neumann, Mengue	Porto Alegre, RS	Unidade Básica de Saúde	206	Hipertensão Arterial	<i>Brief Medication Questionnaire</i> (BMQ), Teste de Morisky-Green (TMG)
2013	Marsicano <i>et al.</i>	Juiz de Fora, MG	Ambulatório da Universidade	100	Transplante Renal	<i>Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medications Scale</i> (BAASIS®)
2014	Oliveira-Filho <i>et al.</i>	Maceió, AL	Unidades de Saúde da Família	937	Hipertensão Arterial	<i>The Morisky Medication Adherence Scale</i> (MMAS-8)
2018	Ferreira, Leite, Duncan	Juiz de Fora, MG	Hemocentro Regional	32	Hemofilia grave	<i>Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale- Prophylaxis</i> (VERITAS-Pro)
2018	Jesus-Nunes <i>et al.</i>	Salvador, BA	Hospital Geral, Hospital Universitário	139	Transplante Hepático	<i>Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument</i> (ITAS)
2018	Vale <i>et al.</i>	São Bernardo do Campo, SP	Clínica de Especialidades Médicas	74	HIV/AIDS	<i>Web Adherence Questionnaire</i> (WebAd-Q)

Fonte: Autora (2023).

Entre tais doenças, pode-se citar o diabetes mellitus, que tem prevalência estimada de cerca de 9,2% e é a 6ª maior causa de óbitos no país (IHME, 2021; MUZY *et al.*, 2021). Similarmente, a hipercolesterolemia tem prevalência de cerca de 14,6% e é importante fator de risco para outras doenças cardiovasculares (NOGUEIRA DE SÁ *et al.*, 2022). Outra patologia relevante é a asma, que afeta cerca de 20% dos adolescentes no país, sendo que apenas 12,3% dos indivíduos

têm a doença controlada (PIZZICHINI *et al.*, 2020). Também não há escalas que avaliem a adesão em transtornos de saúde mental, em um país em que relataram depressão 10,2% dos participantes da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 (BRITO *et al.*, 2022).

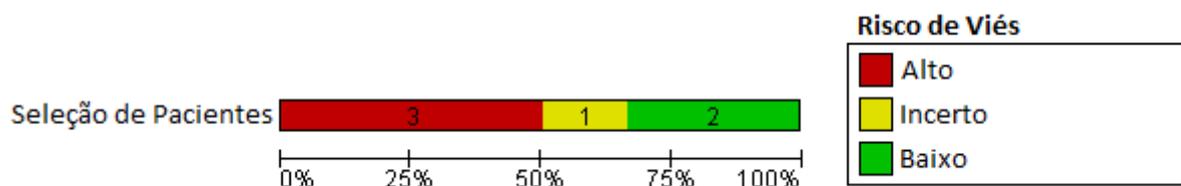
Ademais, as escalas validadas no Brasil foram, em sua maioria, criadas em países desenvolvidos. Sendo assim, seria interessante que futuros estudos procurassem validar mais escalas elaboradas no Brasil ou em outros países em desenvolvimento, de modo que a realidade brasileira pudesse ser melhor contemplada. Assim se propuseram, por exemplo, os pesquisadores paquistaneses que criaram uma das primeiras escalas provenientes de um país em desenvolvimento (NAQVI *et al.*, 2018). Em seu trabalho, eles consideraram o contexto socioeconômico de sua população e buscaram dar destaque ao fator custo do tratamento como entrave à adesão terapêutica.

Uma possível limitação deste estudo, realizado por uma única revisora, é o viés de julgamento na seleção dos trabalhos. Além disso, é possível que a estratégia de busca tenha falhado em para capturar todos os estudos sobre o tema.

4.2 Avaliação da qualidade metodológica

O domínio 1 da QUADAS-2 se refere à avaliação do risco de viés na seleção de pacientes. Idealmente, os estudos devem utilizar uma amostragem aleatória ou consecutiva, e devem ser evitados desenhos caso-controle e exclusões inadequadas. Neste domínio, três estudos apresentaram alto risco de viés, dois tiveram baixo risco e um deles teve risco incerto (Figura 2).

Figura 2 – Gráfico geral em porcentagem da avaliação do risco de viés na seleção de pacientes.



Fonte: elaborado pela autora com o auxílio do software Review Manager (THE COCHRANE COLLABORATION, 2020)

Entre os estudos com alto risco de viés, Jesus-Nunes *et al.* (2018) e Marsicano *et al.* (2013), que respectivamente validam escalas de adesão para transplante hepático e renal, inadequadamente excluíram pacientes que passaram por retransplante. Tais pacientes teriam maior probabilidade de apresentar comportamento não aderente, de maneira que sua exclusão pode levar à subestimativa da acurácia diagnóstica das ferramentas.

Além disso, nos estudos de Jesus-Nunes *et al.* (2018) e Marsicano *et al.* (2013) foi utilizada a amostragem por conveniência, assim como no de Vale *et al.* (2018). Assim, este último estudo foi também julgado como alto risco de viés, pois este tipo de seleção de participantes não garante que a amostra será representativa da população em que de fato será aplicada a escala de adesão. Já Ferreira, Leite e Duncan (2018) não explicitaram a forma de seleção da amostra de pacientes, motivo pelo qual o estudo recebeu o julgamento de risco de viés incerto.

Apenas os estudos de Ben, Neumann e Mengue (2012) e de Oliveira-Filho *et al.* (2014) apresentaram baixo risco de viés em relação à seleção de pacientes, como indica a Figura 3.

Figura 3 – Tabela em semáforo da avaliação do risco de viés na seleção de pacientes em cada estudo.

Ben, Neumann, Mengue (2012)	+
Marsicano et al. (2013)	-
Oliveira-Filho et al. (2014)	+
Ferreira, Leite, Duncan (2018)	?
Jesus-Nunes et al. (2018)	-
Vale et al. (2018)	-

Risco de Viés

- Alto
- ? Incerto
- + Baixo

Fonte: elaborado pela autora com o auxílio do software Review Manager (THE COCHRANE COLLABORATION, 2020)

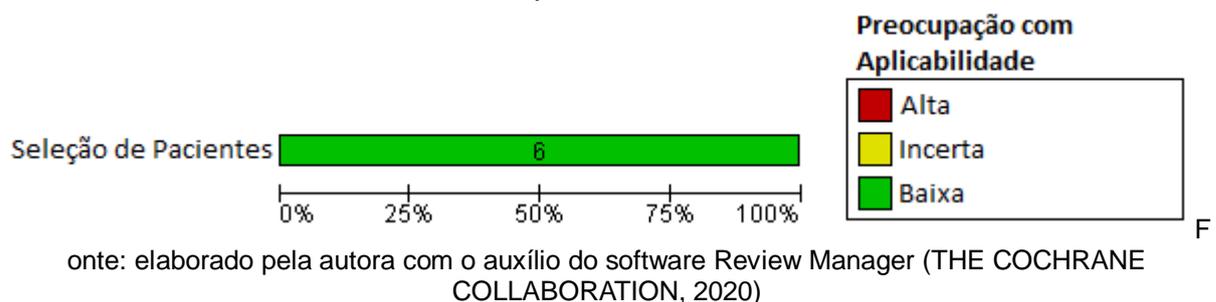
Outra possível forma de introdução de viés, esta não abordada diretamente pela ferramenta QUADAS-2, é a seleção de pacientes entre aqueles que ativamente buscaram um serviço de saúde. Por si só, este é um comportamento aderente segundo o conceito amplo de adesão, como definido pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2003). Assim, é possível que os mesmos indivíduos também apresentem maior adesão ao tratamento medicamentoso. Desse modo, os estudos

possivelmente superestimam os níveis de adesão da população em geral, podendo prejudicar a acurácia das escalas.

Dentre os seis estudos avaliados nesta revisão, apenas o de Ben, Neumann e Mengue (2012) adotou um desenho de estudo que diminuiu o risco de viés acima citado. Os pacientes foram selecionados não durante consultas de rotina, assim como nos outros estudos, mas a partir de uma amostra aleatória de pacientes inscritos no programa de assistência a indivíduos hipertensos e diabéticos de uma Unidade Básica de Saúde (UBS).

Quanto à aplicabilidade, todos os estudos receberam o julgamento de baixa preocupação, conforme mostra a Figura 4. Os seis estudos respondem à questão de pesquisa adequadamente em relação à seleção de pacientes: os participantes estão em tratamento para uma doença ou condição clínica crônica, e o contexto clínico é ambulatorial.

Figura 4 – Gráfico geral em porcentagem da avaliação da aplicabilidade dos estudos incluídos nesta revisão, referente ao domínio seleção de pacientes.



As classificações de viés neste trabalho de revisão têm como possível limitação o viés de julgamento na classificação do risco de viés e na aplicabilidade dos estudos incluídos, devido à sua relativa subjetividade e por haver sido realizado por única revisora.

Os domínios 2, 3 e 4 da QUADAS-2, respectivamente, teste índice, teste de referência e fluxo e *timing*, não foram incluídos neste trabalho. A razão para isto é que os domínios não se aplicam adequadamente aos estudos de validação de escalas de adesão terapêutica.

O domínio 2, teste índice, é composto por duas questões de sinalização. A primeira delas aborda a interpretação dos resultados do teste índice que, para diminuir o risco de viés, deve ser realizado sem o conhecimento dos resultados do

teste de referência. Neste contexto, no entanto, esta não seria uma preocupação relevante devido à natureza objetiva da interpretação dos resultados de uma escala de adesão terapêutica. Isto é, a obtenção dos resultados se dá matematicamente, a partir do escore obtido na aplicação da escala.

Já na segunda questão de sinalização do domínio 2, indaga-se se o ponto de corte utilizado havia sido pré-especificado com o intuito de evitar viés. Nas escalas de adesão terapêutica, os pontos de corte que definem os níveis de adesão podem ser pré-estabelecidos ou calculados posteriormente a partir da análise de curva ROC (*receiver operator characteristic curve*). Neste segundo caso, identifica-se o melhor ponto entre a sensibilidade e a especificidade do teste. Porém, devido à subjetividade do construto “adesão”, ambos os modos de calcular um ponto de corte são igualmente válidos e também estão igualmente sujeitos a vieses: o primeiro estaria sujeito ao viés de julgamento dos elaboradores da escala na quantificação do comportamento aderente, e o último pode levar a estimativas excessivamente otimistas da performance do teste.

O terceiro domínio da QUADAS-2, teste de referência, possui também duas questões de sinalização. A primeira se refere à probabilidade de o teste de referência classificar a condição clínica alvo corretamente, visto que as estimativas de acurácia da escala irão se basear no pressuposto que este teste é 100% sensível e específico. Aqui temos um entrave devido à ausência de um teste considerado padrão ouro para a medição da adesão terapêutica (LAVSA; HOLZWORTH; ANSANI, 2011; LEHMANN *et al.*, 2014), dificultando o julgamento do risco de viés.

A outra questão de sinalização acerca do teste de referência é similar à do segundo domínio onde, para evitar viés, o teste de referência deve ser interpretado sem o conhecimento do resultado do teste índice. De maneira semelhante às escalas de adesão terapêutica, os métodos empregados como testes de referência também possuem uma interpretação objetiva. Nos estudos incluídos nesta revisão foram utilizados distintos métodos: controle da pressão arterial, registros de dispensação, contagem de doses restantes de medicamento, MEMS e outras escalas de adesão, sendo que todos eles possuem uma interpretação quantitativa.

O quarto e último domínio da QUADAS-2, fluxo e *timing*, visa identificar vieses oriundos do intervalo de tempo entre a aplicação dos testes índice e de referência e da uniformidade de sua aplicação na população amostral. Em virtude da exclusão dos domínios acerca de ambos os testes, este também foi eliminado.

Diante do exposto, outra limitação deste trabalho é que a ferramenta QUADAS-2 mostrou-se inadequada para avaliar em sua totalidade a qualidade metodológica dos estudos de validação de escalas de adesão terapêutica. Este fato se deve a algumas das peculiaridades das escalas em relação a outros testes de diagnóstico. Entretanto, este instrumento pode e deve ser adaptado para uso em novos estudos de revisão com esta temática.

5 CONCLUSÃO

Existem poucas escalas de adesão terapêutica validadas em português brasileiro. Esta é uma área de estudo ainda pouco explorada no país, haja vista que doenças crônicas de alta relevância epidemiológica como o diabetes não possuem, até o presente momento, instrumentos de adesão validados.

Quanto à qualidade das escalas, apresentaram baixo risco de viés apenas dois trabalhos: o estudo que simultaneamente validou as escalas BMQ e TMG, e o estudo de validação da MMAS-8. Ambos estudos validaram suas escalas para hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS

- ABC PROJECT. **Ascertaining Barriers for Compliance: Policies for Safe, Effective and Cost-effective Use of Medicines in Europe.** Lodz: ABC Project, 2012.
- ALDEER, Murtadha; JAVANMARD, Mehdi; MARTIN, Richard P. A review of medication adherence monitoring technologies. **Applied System Innovation**, v. 1, n. 2, p. 14, 2018.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 29, n. 1, p. S43, 2006.
- BARROSO, W.K.S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.
- BEATON, Dorcas et al. Recommendations for the cross-cultural adaptation of health status measures. **American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 12, p. 1-29, 2002.
- BEN, Angela Jornada; NEUMANN, Cristina Rolim; MENGUE, Sotero Serrate. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence. **Revista de saúde pública**, v. 46, p. 279-289, 2012.
- BOATENG, Godfred O. et al. Best practices for developing and validating scales for health, social, and behavioral research: a primer. **Frontiers in public health**, v. 6, p. 149, 2018.
- BOYLE, B. A.; JAYAWEERA, D.; WITT, M. D. Randomization to once-daily stavudine extended release/lamivudine/efavirenz versus a more frequent regimen improves adherence while maintaining viral suppression. **HIV Clin Trials**, v. 9, p.164- 76, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Programa Farmácia Popular do Brasil: manual básico.** Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Síntese de evidências para políticas de saúde: adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas.** Brasília: Ministério da Saúde; EVIPNet Brasil, 2016.
- BRITO, Valéria Cristina de Albuquerque et al. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, 2022.

BROWN, M.T.; BUSSELL, J.K. Medication adherence: WHO cares?. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, p. 304-314, 2011.

BROWN, M.T. et al. Medication adherence: truth and consequences. **The American journal of the medical sciences**, v. 351, n. 4, p. 387-399, 2016.

BUBALO, Joseph et al. Medication adherence: pharmacist perspective. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 50, n. 3, p. 394-406, 2010.

CANÇADO, Jose Eduardo Delfini et al. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. **Journal of Asthma**, v. 56, n. 3, p. 244-251, 2019.

CHAN, Amy Hai Yan et al. The medication adherence report scale: a measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence. **British journal of clinical pharmacology**, v. 86, n. 7, p. 1281-1288, 2020.

CHATKIN, José Miguel et al. Adesão ao tratamento de manutenção em asma (estudo ADERE). **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 4, p. 277-283, 2006.

COLE, Joanne B.; FLOREZ, Jose C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature reviews nephrology**, v. 16, n. 7, p. 377-390, 2020.

CRAMER, Joyce A. A systematic review of adherence with medications for diabetes. **Diabetes care**, v. 27, n. 5, p. 1218-1224, 2004.

DE LAS CUEVAS, Carlos. Towards a clarification of terminology in medicine taking behavior: compliance, adherence and concordance are related although different terms with different uses. **Current Clinical Pharmacology**, v. 6, n. 2, p. 74-77, 2011.

EL ALILI, Mohamed et al. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 82, n. 1, p. 268-279, 2016.

FERREIRA, Adriana Aparecida; LEITE, Isabel Cristina Gonçalves; DUNCAN, Natalie August. Validation of the Brazilian version of the VERITAS-Pro scale to assess adherence to prophylactic regimens in hemophilia. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 40, p. 18-24, 2018.

FOND, Guillaume et al. Validation study of the Medication Adherence Rating Scale. Results from the FACE-SZ national dataset. **Schizophrenia research**, v. 182, p. 84-89, 2017.

GADKARI, A.S.; MCHORNEY, C.A. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really?. **BMC Health Services Research**, v. 12, n. 1, p. 1-12, 2012.

GARFIELD, Sara et al. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. **BMC medical research methodology**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2011.

HEALE, Roberta; TWYCROSS, Alison. Validity and reliability in quantitative studies. **Evidence-based nursing**, v. 18, n. 3, p. 66-67, 2015.

HEANEY, Liam G.; HORNE, Rob. Non-adherence in difficult asthma: time to take it seriously. **Thorax**, v. 67, n. 3, p. 268-270, 2012.

HORNE, R. et al. **Concordance, adherence and compliance in medicine taking**: report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO). London: NCCSDO, v. 2005, n. 40, p. 6, 2005.

HUTZ, Claudio Simon; BANDEIRA, Denise Ruschel; TRENTINI, Clarissa Marcelli. **Psicometria**. Artmed Editora, 2015.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). **Brazil profile**. Seattle, 2021. Disponível em: <<http://www.healthdata.org/brasil>>. Acesso em: 08 mai. 2023.

IUGA, Aurel O.; MCGUIRE, Maura J. Adherence and health care costs. **Risk management and healthcare policy**, v. 7, p. 35, 2014.

JESUS-NUNES, Ana Paula et al. The Portuguese version of the immunosuppressant therapy adherence scale (ITAS) among liver transplant recipient patients: translation and psychometric properties. **Annals of hepatology**, v. 17, n. 1, p. 104-109, 2018.

LAGHOUSI, Delara et al. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of its Persian version in diabetic adults. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 12, n. 1, p. 77, 2021.

LAM, Wai Yin; FRESCO, Paula. Medication adherence measures: an overview. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

LAVSA, Stacey M.; HOLZWORTH, Ashley; ANSANI, Nicole T. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 51, n. 1, p. 90-94, 2011.

LEHANE, E.; MCCARTHY, G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. **International Journal of Nursing Studies**, v. 44, n. 8, p. 1468-1477, 2007.

LEHMANN, Audrey et al. Assessing medication adherence: options to consider. **International journal of clinical pharmacy**, v. 36, p. 55-69, 2014.

LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 775-782, 2003.

LIMA, Glaucia Regina et al. Seguimento das diretrizes terapêuticas e adesão à farmacoterapia no tratamento da asma. **Brasília Med**, v. 50, n. 3, p. 207-213, 2013.

LIMA, Tácio de Mendonça; MEINERS, Micheline Marie Milward de Azevedo; SOLER, Orenzio. Perfil de adesão ao tratamento de pacientes hipertensos atendidos na unidade municipal de saúde de fátima, em belém, pará, amazônia, brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 2, p. 113-120, 2010.

LIMA-DELLAMORA, Elisangela da Costa et al. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00136216, 2017.

MANNHEIMER, S. et al. A randomized comparison of two instruments for measuring self-reported antiretroviral adherence. **AIDS care**, v. 20, n. 2, p. 161-169, 2008.

MARQUES, Silvia Brito. **Fatores que influenciam a adesão da terapia com antirretrovirais em pacientes HIV positivos: uma revisão integrativa.** 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal do Amazonas, Itacoatiara.

MARSICANO, Elisa de Oliveira et al. Transcultural adaptation and initial validation of Brazilian-Portuguese version of the Basel assessment of adherence to immunosuppressive medications scale (BAASIS) in kidney transplants. **BMC nephrology**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2013.

MEINERS, Micheline Marie Milward de Azevedo et al. Acesso e adesão a medicamentos entre pessoas com diabetes no Brasil: evidências da PNAUM. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 445-459, 2017.

MOKKINK, Lidwine B. et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. **Journal of clinical epidemiology**, v. 63, n. 7, p. 737-745, 2010.

MUKHTAR, O.; WEINMAN, J.; JACKSON, S.H.D. Intentional non-adherence to medications by older adults. **Drugs & Aging**, v. 31, n. 3, p. 149-157, 2014.

MUNGER, M.A.; VAN TASSELL, B.W.; LAFLEUR, J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. **Medscape General Medicine**, v. 9, n. 3, p. 58, 2007.

MUZY, Jéssica et al. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021.

NAQVI, A.A. et al. Development and validation of a novel General Medication Adherence Scale (GMAS) for chronic illness patients in Pakistan. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 1124, 2018.

NEIMAN, Andrea B. et al. CDC Grand Rounds: Improving medication adherence for chronic disease management—innovations and opportunities. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 45, p. 1248, 2017.

NGUYEN, Thi-My-Uyen; CAZE, Adam La; COTTRELL, Neil. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. **British journal of clinical pharmacology**, v. 77, n. 3, p. 427-445, 2014.

NOGUEIRA DE SÁ, Ana Carolina Micheletti Gomide et al. Prevalência e fatores associados ao diagnóstico autorreferido de colesterol alto na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, 2022.

OLIVEIRA-FILHO, Alfredo Dias et al. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian – Portuguese version in hypertensive adults. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 10, n. 3, p. 554-561, 2014.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **International journal of surgery**, v. 88, p. 105906, 2021.

PICON, Rafael V. et al. Hypertension management in Brazil: usual practice in primary care—a meta-analysis. **International Journal of Hypertension**, v. 2017, 2017.

PIZZICHINI, Marcia Margaret Menezes et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2020. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 46, 2020.

RACHID, Marcia; SCHECHTER, Mauro. **Manual de HIV/aids**. Thieme Revinter Publicações LTDA, 2017.

SANTOS, E. I.; SILVA, A. L.; SANTANA, P. P. C.; TEIXEIRA, P. A. Evidências científicas brasileiras sobre adesão à terapia antirretroviral por pessoas que vivem com HIV/AIDS. **Revista Gestão & Saúde**, v. 7, n. 1, p. 454–470, 2016.

SETHI, Ajay K. et al. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. **Clinical Infectious Diseases**, v. 37, n. 8, p. 1112-1118, 2003.

SOUZA, Ana Cláudia de; ALEXANDRE, Neusa Maria Costa; GUIRARDELLO, Edinêis de Brito. Propriedades psicométricas na avaliação de instrumentos: avaliação da confiabilidade e da validade. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 26, p. 649-659, 2017.

SOUZA, T. T. **Morbidade e Mortalidade Relacionadas a Medicamentos: Revisão Sistemática e Meta-Análise de Estudos Observacionais**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

STIRBULOV, Roberto; BERND, Luiz Antônio G.; SOLE, Dirceu. IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. **Rev. bras. alerg. imunopatol**, v. 26, n. 5, p. 222-245, 2006.

- STIRRATT, M.J. et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. **Translational behavioral medicine**, v. 5, n. 4, p. 470-482, 2015.
- TAJ, F. et al. Factors associated with non-adherence among psychiatric patients at a tertiary care hospital, Karachi, Pakistan: a questionnaire based cross-sectional study. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 58, n. 8, p. 432, 2008.
- THE COCHRANE COLLABORATION. **Review Manager**. Versão 5.4.1. 2020.
- VALE, Felipe Campos et al. Desenvolvimento e validação do Questionário WebAd-Q para monitorar adesão à terapia do HIV. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, 2018.
- WHITING, Penny F. et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **Annals of internal medicine**, v. 155, n. 8, p. 529-536, 2011.
- WILLIAMS, Ann Bartley et al. A proposal for quality standards for measuring medication adherence in research. **AIDS and Behavior**, v. 17, p. 284-297, 2013.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action**. Genebra: WHO, 2003.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Noncommunicable Diseases**, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>>. Acesso em: 18 fev. 2022.