

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

Carla Beatrice Crivellaro Gonçalves

Influência de eventos adversos na adesão ao tratamento, controle e
ocorrência de desfechos clínicos em pacientes hipertensos.

Porto Alegre, 2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

Carla Beatrice Crivellaro Gonçalves

Influência de eventos adversos na adesão ao tratamento, controle e
ocorrência de desfechos clínicos em pacientes hipertensos.

Tese para obtenção de título de Doutor
em Cardiologia pela Universidade
Federal do Rio Grande do Sul
Orientador: Prof^a Dra. Leila Beltrami
Moreira

Porto Alegre, 2012.

CIP - Catalogação na Publicação

Crivellaro Gonçalves, Carla Beatrice
Influência de eventos adversos na adesão ao
tratamento, controle e ocorrência de desfechos
clínicos em pacientes hipertensos. / Carla Beatrice
Crivellaro Gonçalves. -- 2012.
131 f.

Orientadora: Leila Beltrami Moreira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. hipertensão arterial sistêmica. 2. eventos
adversos. 3. adesão. 4. eventos clínicos. 5.
efetividade. I. Beltrami Moreira, Leila, orient. II.
Título.

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

Dedicatória

Dedico este trabalho aos amores da minha vida:

Leandro, Beatrice e Gabriel.

Agradecimentos

À minha família por compreender minhas ausências e apoiar minha formação.

À minha grande e sempre orientadora, professora Leila Beltrami Moreira por sua dedicação, paciência, simplicidade, compreensão, sabedoria, competência e amizade.

Ao professor Flávio Fuchs pelo exemplo, apoio e confiança.

À professora Sandra Costa Fuchs pelas oportunidades disponibilizadas.

Aos colegas, estudantes, de graduação e pós-graduação, médicos e farmacêuticos que desenvolveram e desenvolvem atividades no Ambulatório de Hipertensão e Comissão de Medicamentos do HCPA.

À secretária do PPG Cardiologia, Sirlei Reis, por sempre me atender com muita atenção e disponibilidade.

Aos colegas e alunos da UPF que entenderam minhas eventuais indisponibilidades em decorrência das tarefas demandadas pelo doutorado.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	8
REVISÃO DA LITERATURA	10
1. Eventos Adversos a Medicamentos Anti-hipertensivos	10
2. Adesão à terapia antihipertensiva	14
2.1 Avaliação da adesão a terapia antihipertensiva	17
3. Controle da Hipertensão.....	21
4. Eventos Clínicos.....	23
5. Estudos de Efetividade do tratamento anti-hipertensivo.....	25
JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA.....	29
OBJETIVOS	30
1. Objetivo Geral	30
2. Objetivos Específicos	30
CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS.....	32
ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	39
Queixa de eventos adversos reduz adesão ao tratamento anti-hipertensivo mas não aumenta morbimortalidade: um estudo de coorte	40
RESUMO.....	41
INTRODUÇÃO	43
MÉTODOS	45
RESULTADOS	47
DISCUSSÃO	50
REFERÊNCIAS	56
TABELAS	60
ARTIGO EM INGLÊS	73
Adverse events reduce antihypertensive treatment adherence but are not associated with increasing risk of cardiovascular events: a cohort study	74
ABSTRACT	75
INTRODUCTION	77
METHODS	79
RESULTS.....	81
DISCUSSION	83
REFERENCES.....	88
TABLES.....	92
ANEXOS	102
FICHA I – DADOS BÁSICOS	103

FICHA II – SEGUIMIENTO.....	112
STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies.....	115
ANNALS OF INTERNAL MEDICINE - Information for Authors	118

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), caracterizada pela elevação sustentada da pressão arterial (PA) ¹ é um dos principais fatores de risco doença cardiovascular e renal ^{2, 3}. É problema de saúde pública pela alta morbimortalidade e prevalência, afetando cerca de um bilhão de pessoas no mundo e 55 milhões nos Estados Unidos ⁴. Estima-se que, em 2025, 29.0% dos homens e 29.5% das mulheres sejam hipertensos, chegando à totalidade de 1,56 bilhões de pessoas⁵.

No Brasil, não existe estudo de âmbito nacional; no entanto, estudos de base populacional foram realizados em diferentes municípios. Conforme metanálise ⁶ de estudos epidemiológicos realizados na primeira década dos anos 2000, a prevalência de hipertensão no Brasil é estimada em 28,7% (IC 95% 26,2-31,4), variando de 5 a 36,5% nos diferentes estudos ^{7, 8, 9,10, 11}.

Apesar dos pacientes com elevação mais acentuada da PA serem os de maior risco, a contribuição da HAS para as doenças cardiovasculares, principal causa de mortalidade no Rio Grande do Sul e no Brasil ¹², deve-se principalmente aos casos leves e moderados que são mais prevalentes sendo muitas vezes assintomáticos, o que reforça a necessidade de controle dos níveis pressóricos.

Embora ensaios clínicos tenham demonstrado que o manejo da HAS reduz substancialmente os riscos, o controle adequado ainda é insuficiente, situando-se em torno de 34%⁴. O tema tem sido há muito tempo estudado, sendo observada associação significativa entre adesão ao tratamento informada pelo paciente e controle da PA ¹³.

A baixa adesão tem sido atribuída, ao menos em parte, à ocorrência de eventos adversos (EA) ao tratamento medicamentoso^{14; 15}, que podem levar à mudança ou abandono da terapia com anti-hipertensivos^{16; 17}, além do controle inadequado dos níveis pressóricos^{14; 18; 19}.

A ocorrência de EA aos anti-hipertensivos é freqüente no contexto clínico, principalmente nos pacientes que utilizam mais de um fármaco e o reconhecimento precoce dos EA pode ser crítico na melhoria dos níveis de adesão ao tratamento anti-hipertensivo²⁰. Além de comprometer o resultado terapêutico, os EA são também responsáveis por demanda de atendimento em saúde, reduzindo a qualidade de vida, sendo importante conhecer o problema na prática assistencial de avaliação e tratamento de hipertensão arterial sistêmica²¹. Em avaliação de adesão à terapia no Ambulatório de Hipertensão do HCPA²² os motivos mais freqüentes de abandono do uso dos fármacos prescritos foram: indicação médica (41%), ocorrência de reações adversas (25%) e crença de cura da doença (15%), demonstrando que as reações adversas são responsáveis por uma alta parcela de abandono da terapia, mas não são as únicas implicadas.

Neste cenário, desenvolveu-se a presente tese, com o objetivo de entender as relações entre controle dos níveis pressóricos e ocorrência de desfechos clínicos com adesão ao tratamento e a ocorrência de EA na prática clínica. Inicialmente é apresentada revisão concisa da literatura para contextualização do problema, seguida por artigo elaborado a partir da análise da coorte de pacientes hipertensos atendidos no ambulatório de hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Avalia-se a associação entre o relato de EA com o controle dos níveis pressóricos e desfechos clínicos, e aborda-se o problema da adesão ao tratamento medicamentoso.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Eventos Adversos a Medicamentos Anti-hipertensivos

Os EA são quaisquer ocorrências durante o tratamento com produtos farmacêuticos, mesmo sem relação causal definida. Incluem as reações adversas a medicamentos (RAM), definidas como respostas nocivas e não desejadas ao fármaco, as quais ocorrem com doses normalmente usadas em humanos para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou para a modificação de funções fisiológicas²³.

A incidência de EA nos ensaios clínicos chega a 28%, mas a real magnitude deste problema na prática assistencial não está bem estabelecida. A avaliação dos EA em pacientes hipertensos é difícil, devido a diversidade e subjetividade das queixas, pois as mesmas com frequência são reportadas por indivíduos que não apresentam hipertensão ou não usam medicamentos²⁰. No quadro 1 encontram-se a frequência de EA aos anti-hipertensivos relatados nos ensaios clínicos e respectivas taxas de abandono da terapia anti-hipertensiva .

Quadro 1: Taxa (%) de EA e abandono de tratamento em ensaios clínicos randomizados avaliando tratamento de hipertensão arterial sistêmica²¹.

Grupo / fármaco (s) ¹	EA	Abandono do tratamento	Referência
candesartana	2,4%	3,3%	Kloner et al. (33)
anlodipino	4,7%	9,4%	
anlodipino	24%	-	Papademetriou et al. [†]
enalapril	28%	-	(34)
bisoprolol / hidroclorotiazida	27%	-	
verapamil	15%	-	Black et al. (35) [‡]
atenolol ou hidroclorotiazida	16%	-	
eplerenona	9,9% [§]	10,3%	Williams et al. (36)
enalapril	12,6% [§]	13%	
losartana / hidroclorotiazida	13%	3,1%	Oparil et al. (37)
losartana / hidroclorotiazida/ outros fármacos	18%	2,2%	
valsartana	-	11,9%	Julius et al. (38)
anlodipino	-	12,9%	
captopril	-	14%	Dickstein et al. (39)
losartana	-	7%	
ibesartana	6,68%		Parving et al (40)
placebo	8,45%		

¹ Os fármacos estão designados pela Denominação Comum Brasileira, DCB/2003 (32).

cloridrato de quinapril (lento)	-	10,8%	ATIME (41)
cloridrato de quinapril (rápido)	-	10,7%	

*avaliado por questionário estruturado; † metodologia não apresentada; ‡ morte ou hospitalização por EA grave; § casualidade provável; || abandono devido a um EA; ¶ células em branco, informação não disponível

Embora a ocorrência de EA seja considerada uma importante razão para baixa adesão entre os pacientes que recebem medicamentos anti-hipertensivos¹⁴, parece haver dificuldade por parte dos médicos em relação à identificação e à notificação de eventos e reações adversas a medicamentos. A avaliação da ocorrência de EA à utilização de medicamentos é considerada fundamental, pois estes não só podem influenciar adesão do paciente, como também são causa de demanda de serviços de saúde²¹.

Diferentes métodos têm sido empregados para identificar e avaliar a ocorrência de EA em ECR. O mais presente é a identificação dos EA no momento das consultas, com posterior análise, discussão e estabelecimento da causalidade por um comitê de especialistas²⁴. Aplicação de questionários por enfermeiros, com itens de EA²⁵, também pode ser feita. Ocorre, ainda, emprego de perguntas abertas sobre EA em cada consulta ou indagação, a partir de uma lista pré-definida, com base em codificação preconizada pela OMS^{24, 26, 27, 28}.

Resultados de ECR sugerem percentuais de descontinuidade após seis meses de tratamento de 15% para inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), 15 a 20% para tiazídicos e 20 a 25% para β -bloqueador e, após quatro anos, de 20% para antagonistas dos canais de cálcio (Antag.Ca). Porém, por tratar-se de

contexto experimental, as taxas de abandono observadas nos ECR podem não refletir a prática diária devido aos critérios de seleção e condições de maior controle dos pacientes ²⁹.

Em estudo de coorte cujos resultados refletem a prática assistencial, a frequência de EA foi de 39,1%, associada com o uso de mais de um anti-hipertensivo e com a classe terapêutica dos fármacos utilizados (em monoterapia). Os mais seguros foram os diuréticos tiazídicos (7,6%), e os que apresentaram maior frequência de EA foram bloqueadores dos canais de cálcio (47,2%) ²⁰.

2. Adesão à terapia antihipertensiva

Pelo fato das doenças crônicas demandarem terapia constante, adesão ao tratamento é imprescindível para que os objetivos terapêuticos sejam atingidos. Com base nisto, em 2001 os participantes do *World Health Organization (WHO) Adherence Meeting*, definiram **adesão como a extensão em que o paciente segue as instruções médicas** ³⁰. O *WHO Adherence Meeting* adotou a definição para adesão à terapia a longo prazo, resultante da fusão das definições de Haynes ³¹ e Rand ³²: *a extensão na qual o comportamento pessoal corresponde às recomendações acordadas entre o paciente e o profissional da saúde em relação ao uso de medicamentos, seguimento de dietas e/ou mudanças no estilo de vida..*

Há necessidade de diferenciar os termos em língua inglesa, *adherence* que significa adesão e lealdade, de *compliance* que se relaciona a submissão e complacência ³³, pois adesão requer aceitação das recomendações por parte do paciente e a parceria com os profissionais de saúde ³⁰. Assim, *adesão* ao tratamento deve ser vista como uma atividade conjunta na qual o paciente não apenas obedece às orientações médicas, mas entende, concorda e segue a prescrição estabelecida. Significa que deve existir uma “aliança terapêutica” entre médico e paciente, na qual são reconhecidas não apenas as responsabilidades específicas de cada um no processo, mas de todos que estão envolvidos (direta ou indiretamente) no tratamento ³⁴.

As taxas de adesão ao tratamento medicamentoso podem variar de 23% ³⁵ a 60% ³⁶ e a fraca adesão é um dos motivos que contribuem para o quadro de controle inadequado da PA ¹⁴. Com base nos resultados de estudo de *coorte* retrospectivo,

Caro e colaboradores concluíram que as relações entre grupo terapêutico do anti-hipertensivo e abandono ou persistência no tratamento, que podem levar a mudanças no regime terapêutico, não são demonstradas nos ensaios clínicos e ressaltam a importância de estudos realizados no “mundo real” para a construção das evidências ³⁷.

Muitas barreiras contribuem para a não obtenção da adesão plena aos regimes de anti-hipertensivos prescritos nas diferentes fases do processo terapêutico ^{36, 38}. Primeiro, o paciente resiste em ser rotulado como hipertenso ^{36; 39} e tende a não seguir as recomendações e prescrição medicamentosa. Reações adversas temporariamente relacionadas à dose podem levar à interrupção da terapia, redução de doses ou não aceitação da prescrição médica. Toxicidade tardia e reações como impotência sexual ou tosse, relacionadas aos medicamentos, freqüentemente resultam em queixas por parte do paciente e ajuste de regime terapêutico levando, muitas vezes, o paciente a ocultar a não adesão. Mesmo quando os regimes terapêuticos são simples e bem tolerados, adesão pode não ser total ³⁶. Estudo de caso-controle que avaliou adesão em pacientes resistentes e aqueles que respondiam ao tratamento da hipertensão, não encontrou diferença entre os dois grupos ⁴⁰.

Segundo o documento do *WHO Adherence Meeting* adesão é um fenômeno multidimensional determinado pela interação de cinco grupos de fatores. Estes fatores são os sócio econômicos, aqueles relacionados aos sistemas e profissionais da saúde, às condições de saúde, à terapia e aos pacientes ³⁰.

Dos fatores relacionados à terapia, os mais notáveis são aqueles relacionados a complexidade do regime terapêutico, duração do tratamento, falha de tratamentos prévios, mudanças freqüentes no tratamento, expectativa de efeitos

benéficos imediatos, reações adversas e disponibilidade de suporte médico de apoio a isto ^{30, 36}.

Dentre os motivos para a não adesão existem aqueles relacionados a erros devido à falta de informação por parte dos pacientes, como: não saber se devem continuar usando os medicamentos, não devam usar os medicamentos se não se alimentarem, não saber que medicamentos controlam a pressão e acreditarem ser melhor não usar os medicamentos em dias de consulta, falta de recursos financeiros e reações adversas também figuram entre os motivos ⁴¹.

Em estudo observacional ³⁵ com população de idosos com diagnóstico recente de hipertensão, níveis de adesão de 80% ou mais, foram observados em somente 23% dos indivíduos. A melhor adesão foi associada com idade acima de 75 anos e cor branca, não havendo associação com gênero. Após avaliação da história médica de 79.591 hipertensos, Caro e colaboradores ³⁸, identificaram que a persistência com a terapia após um ano, dos pacientes com diagnóstico recente de hipertensão, foi de 78%, menor que os 97% dos pacientes que já sabiam ser hipertensos no início da avaliação ($P < 0,001$). Entre aqueles com diagnóstico recente, maior persistência associou-se com gênero feminino e idade mais avançada. Os mesmos autores também avaliaram a influência da terapia farmacológica escolhida. Em pacientes com diagnóstico recente, após 6 meses, a persistência diferiu conforme os agentes terapêuticos específicos: 80% para diuréticos, 85% para betabloqueadores, 86% para bloqueadores dos canais de cálcio e 89% para inibidores da enzima conversora de angiotensina ($P < 0,001$). As diferenças foram mantidas mesmo controlando para idade, sexo e estado de saúde no ano anterior. As mudanças efetuadas no regime terapêutico também foram associadas com falta de persistência ⁴². Jones e colaboradores ²⁹ avaliaram a

influência da classe do agente terapêutico na descontinuidade e mudanças na terapia. Em seis meses, 50 – 60% das terapias iniciais foram modificadas ou descontinuadas em todas as classes - diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Contreras e colaboradores⁴³ revisaram estudos realizados entre 1984 e 2005 na Espanha, que avaliavam o não cumprimento do tratamento farmacológico por pacientes hipertensos, encontrando média de não cumprimento de 32,78%.

Enfim, a hipertensão arterial sistêmica é uma condição crônica e como tal, é permanente e causada por alteração patológica não reversível, inicialmente assintomática, mas que conduz à incapacidade. O seu manejo requer treinamento especial do paciente para o controle e longos períodos de supervisão, observação e cuidado. Intervenções sobre adesão devem ser direcionadas para as necessidades do paciente para alcançar impacto máximo³⁰.

2.1 Avaliação da adesão a terapia antihipertensiva

Medir adesão dos pacientes aos tratamentos não é tarefa fácil, haja vista a complexa definição e inexistência de método acurado para fazê-lo. Formas variadas são utilizadas para avaliar adesão dos pacientes: adesão informada por autorrelato, relatos de familiares e observação clínica indireta, como dosagens plasmáticas ou urinárias e correlações fisiológicas com adesão⁴⁴, bem como por meio de métodos qualitativos⁴⁵. São ainda empregados métodos de monitorização eletrônica pelo *Medication Event Monitoring System* (MEMS)^{46, 47} e, também, métodos que

estimam adesão a partir da contagem dos medicamentos em posse do paciente após a última aquisição, o que é denominado em língua inglesa de *Measuring adherence with medication possession ratios* (MPR) ⁴⁸. Contudo, esses métodos são imprecisos pois os pacientes podem não informar corretamente como estão utilizando os medicamentos e também podem retirá-los da embalagem sem tomá-los.

Na literatura estão disponíveis estudos que objetivam construir, avaliar e validar escalas capazes de prever o grau de adesão a terapia medicamentosa e/ou mudanças no estilo de vida. Neste sentido, Lahdenperä, Wright e Kyngäs ⁴⁹ desenvolveram instrumento contendo perguntas referentes ao estilo de vida (uso de sal, gordura, álcool e fumo; realização de exercícios físicos) e mudanças no estilo de vida; visitas de seguimento e resultados de exames laboratoriais; intenção de cuidados (objetivos terapêuticos) e avaliação do tratamento. Estes itens refletem a colaboração entre paciente e profissionais da saúde, responsabilidade e atitudes em relação a hipertensão e medicamentos, e constituíram, desta forma, proposta inicial da *Compliance of hypertensive patients scale* (CHPS).

O *The stages-of-change model of behavior change* (método SOC) tem sido usado para identificar quando os indivíduos mudam seu comportamento, sendo definidos cinco estágios de mudança: (1) pré-contemplação (não é vislumbrada mudança de comportamento nos próximos seis meses); (2) contemplação (é vislumbrada mudança de comportamento nos próximos seis meses); (3) preparação (planejamento de mudança de comportamento no próximo mês); ação (mudança de comportamento em andamento) e manutenção (sucesso na mudança de comportamento por no mínimo seis meses). A partir da identificação destes estágios são definidas estratégias de intervenção específicas com o objetivo de promover as

mudanças⁵⁰. Willey e colaboradores⁵¹ testaram o método SOC para avaliar adesão a terapia medicamentosa em pacientes hipertensos, comparando com um método validado a partir do *Medical Outcomes Study* (MOS)⁴⁴ para avaliação de adesão. A medida de adesão aos medicamentos anti-hipertensivos pelo método MOS foi fortemente associada com o método SOC ($P = 0.001$).

Ogedegbe e colaboradores⁵² desenvolveram e avaliaram uma escala para medir adesão a medicamentos (*Medication Adherence Self-Efficacy Scale* – MASES) por pacientes hipertensos. Os autores concluíram que os resultados sugerem que a MASES é aplicável, estável e internamente consistente para medir a expectativa de auto-eficácia de pacientes afro-americanos hipertensos. Sugerem ainda que o instrumento seja utilizado tanto em pesquisa quanto na atenção primária com o objetivo de identificar barreiras para adesão aos medicamentos potencialmente modificáveis, sendo necessário investigar a dinâmica da relação entre expectativa de auto-eficácia, adesão aos medicamentos e controle da PA na determinação de como a MASES prediz adesão aos medicamentos anti-hipertensivos prescritos e o controle da PA.

O teste Morisky-Green tem sido aplicado para avaliar adesão a terapia, no entanto, não demonstra ser um bom indicador quando comparado a outras formas de mensuração ou com níveis pressóricos⁵³.

Segundo Piñeiro e colaboradores⁵⁴, devido às dificuldades de mensurar o cumprimento das terapias prescritas por não haver um método ideal, em atenção primária, a investigação deve analisar a validade da associação de vários métodos indiretos ou validar estes mesmos métodos por meio de intervenções mistas, que aumentem o conhecimento e modifiquem o comportamento dos pacientes, visando comprovar a melhoria dos indicadores de validade.

A avaliação da adesão de pacientes hipertensos a terapia medicamentosa por meio de uma escala é problemática, o que leva ao método de observação de longo prazo, o qual pode ser considerado o melhor método para avaliar adesão. No entanto, este ainda apresenta desvantagens, pois o tratamento da hipertensão faz parte do dia-a-dia dos pacientes ⁴⁹ e a observação por parte dos profissionais de saúde ocorre somente no momento das consultas ou, em eventuais visitas domiciliares, se esta for uma prática na atenção primária.

A influência da pobre adesão a terapia medicamentosa anti-hipertensiva sobre desfechos clínicos como hospitalização, eventos cardiovasculares e morte pode ser super estimada nos estudos observacionais, pois quando examinada a inferência de que pacientes com baixa adesão apresentam risco maior de desfechos que os não expostos, a explicação potencial é de acordo com a hipótese *healthy user* a qual sugere que a adesão á farmacoterapia possa ser um desfecho substituto para outros comportamentos importantes relativos a saúde. A associação entre pobre adesão e desfechos clínicos é amplamente independente dos efeitos farmacológicos dos fármacos sobre o controle da pressão arterial e também a covariável mais comumente medida. Estes achados sugerem que ainda que cuidadosamente planejados os estudos observacionais que avaliam adesão usando dados clínicos podem apresentar confusão e superestimar a real magnitude do efeito. As diretrizes clínicas referentes aos efeitos da adesão, devem ser reconsideradas ⁵⁵.

3. Controle da Hipertensão

Os níveis aceitos como hipertensão controlada, são aqueles abaixo de 140 mmHg para sistólica e 90 mmHg para diastólica ⁴, excetuando-se situações de comorbidades como diabete e insuficiência renal.

Apesar da conscientização dos indivíduos quanto à hipertensão ser cada vez maior, o controle é muito pequeno. Nos Estados Unidos, entre 1976 e 1980, 51% dos indivíduos hipertensos sabiam de sua condição, no entanto, 31% estavam sob tratamento e somente 10% tinham a pressão controlada. Nos últimos anos houve avanços, e entre 1999 e 2000, 70% sabiam ser hipertensos, 59% estavam tratando, mas ainda somente 34% tinham sua pressão controlada ⁴. Usando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* de 1988 a 2000, Hajjar e Kotchen ⁵⁶ identificaram níveis de controle da PA (todos os pacientes hipertensos e diabéticos) de 53,1% e 46,9% quando avaliados os períodos de 1988-1991 e 1999-2000, respectivamente. Os fatores de risco identificados para o pobre controle foram sexo masculino e ser branco não hispânico.

Considerando níveis aceitos como hipertensão controlada, aqueles abaixo de 160 mmHg para sistólica e 90 mmHg para diastólica, Barucha e Kuruvilla ⁵⁷ identificaram índice de controle de somente 13,6%. Também considerando os mesmos níveis pressóricos, avaliação realizada com homens idosos veteranos de guerra, identificou controle em 39,4% dos indivíduos ⁵⁸.

Em artigo de revisão, Neutel e Smith ⁵⁹ identificaram múltiplas razões para o pobre controle da PA, entre elas segurança, conveniência, polifarmácia, custo e seleção dos anti-hipertensivos, os quais são criticamente importantes para o tratamento dos pacientes hipertensos. Todas essas razões podem acarretar pobre

adesão ao tratamento, principal causa de controle insatisfatório dos níveis pressóricos apontada pelos médicos. Contudo, a relação entre resposta insuficiente e pobre adesão não foi confirmada em estudo de caso-controle, envolvendo pacientes com hipertensão resistente, sugerindo que outros fatores independentes podem explicar o não controle da PA, além da adesão ⁴⁰.

O nível de envolvimento do paciente com seu tratamento parece ser essencial, para o sucesso do tratamento e prevenção das complicações cardiovasculares da hipertensão. O controle inadequado da PA tem sido responsabilizado pelos baixos níveis na redução da doença cardiovascular ⁵⁹.

Estudo transversal que comparou o tratamento e controle da hipertensão de cinco países do oeste da Europa com os Estados Unidos apontou que o maior controle da hipertensão pelos americanos está relacionado com os limites mais baixos de PA para início do tratamento medicamentoso e pelo tratamento mais intensivo, associando duas ou mais classes terapêuticas de anti-hipertensivos ⁶⁰. Tais resultados estão de acordo com estudos populacionais realizados na década de 1990 que identificaram menores taxas de tratamento e controle da hipertensão em cinco países europeus e Canadá quando comparados aos Estados Unidos ^{61; 62}.

A avaliação das barreiras relatadas por médicos para o efetivo manejo da hipertensão não controlada apontou que o tratamento não é mais agressivo devido à aceitação de níveis elevados da pressão sistólica, por parte dos médicos assistentes ⁶³. Apesar de que em 93% das consultas pacientes acompanhados há pelo menos seis meses apresentavam pressão sistólica de 140 mmHg ou mais, não houve início ou troca da terapia medicamentosa.

4. Eventos Clínicos

A mortalidade no Brasil apresentou, nas últimas décadas, mudanças importantes, tanto no perfil etário quanto na distribuição dos grupos de causas. Em 1980, a principal causa de morte era a decorrente de doenças do aparelho circulatório, situação que permaneceu em 2000 e 2004. No mesmo período, as causas mais freqüentes de óbitos por doença cardiovascular, foram doenças cerebrovasculares, doenças isquêmicas do coração e infarto agudo do miocárdio. As taxas de óbitos por doenças do aparelho circulatório, por 100 mil habitantes, em 2004, foram de 159 no Brasil e de 184,1 na região sul.⁶⁴

Esta não é somente uma característica brasileira, pois mais de 2 milhões de americanos, por ano, sofrem infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral e destes, 800 mil morrem. A doença cardiovascular é a principal causa de morte e de redução da expectativa de vida entre os negros americanos⁶⁵.

A PA elevada é o principal fator de risco modificável, para doença cardiovascular e mortalidade. Estima-se que níveis tensionais sub-ótimos (pressão sistólica de 115mm Hg) sejam responsáveis por 62% da doença cerebrovascular e 49% de doença coronariana, sendo a PA elevada fator de risco independente para doença cardiovascular^{66,67}.

Metanálise⁶⁸ que avaliou estudos que tinham como objetivo investigar a associação de hipertensão com eventos cardiovasculares após infarto do miocárdio, identificou, em ensaios clínicos, RR de 1,29 (95% IC 1,09 - 1,53) para mortalidade por doença cardiovascular e, em estudos de coorte, RR 1.54 (95% IC 1,22 – 1,93). Antecedentes de hipertensão arterial foram associados a aumento do risco de

acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e infarto do miocárdio recorrente.

Dentre as medidas de prevenção indicadas pelo “*Million Hearts*”, iniciativa do governo da Inglaterra, para prevenir 1 milhão de infartos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais nos próximos cinco anos, figuram medidas efetivas e de baixo custo, como definir critérios que garantam medidas de qualidade clínica para mensuração e controle da PA, campanha para que em 2011 farmacêuticos aconselhassem e orientassem os pacientes sobre a importância do controle da PA e a redução da ingestão de sódio como forma de reduzir o risco de hipertensão e doença cardiovascular⁶⁹.

5. Estudos de Efetividade do tratamento anti-hipertensivo

Apesar de todas as evidências disponíveis, existe uma grande discrepância entre as recomendações dos ensaios clínicos e a prática clínica da terapia anti-hipertensiva, a adesão a terapia figura nos fatores mais importantes que influenciam nesta discrepância ⁷⁰. O controle efetivo da hipertensão depende da detecção e manejo adequado pelos profissionais da saúde seguido pela adesão dos pacientes ao tratamento, estima-se que menos de 20% dos pacientes hipertensos tenham adequado controle da pressão arterial ⁷¹.

Conhecer os fatores que afetam a adesão é, fundamental na avaliação, em longo prazo, da efetividade do tratamento anti-hipertensivo. Pacientes, com má adesão à terapêutica, podem levar a julgamento errôneo pelo médico do tratamento instituído, supondo que o mesmo não possua eficácia, que pode acarretar tomada de decisão terapêutica equivocada, seja o aumento da dose, troca por outra classe ou, ainda, a adição de um novo medicamento ao esquema anti-hipertensivo previamente prescrito ⁷². Diferente das indicações de terapia anti-hipertensiva medicamentosa, para as quais as taxas de adesão podem ser baixas e influenciar no controle da pressão arterial, a indicação de suspensão de contracepção oral, que pode influenciar no controle inadequado da pressão arterial, demonstrou a efetividade no controle da pressão arterial, evidenciada pela razão de chances de 0.27 (0.08– 0.90) ⁷³.

A efetividade da assistência médica é definida pela habilidade de manter equidade em uma base eficiente para a otimização da saúde e com benefícios de toda a população ⁷¹.

O impacto da HA não-controlada é medido pelos custos das complicações, usando metodologias complexas, combinadas e múltiplas fontes de informação: 1) prevalências da HA, abrangendo: a desconhecida, a conhecida não-tratada, a subtratada (não-controlada), a controlada e a não-adesão ao tratamento; 2) incidência dos eventos agudos das complicações; 3) registro dos custos hospitalares dos eventos pela HA não-controlada; 4) dos custos para o tratamento dos casos graves após a alta hospitalar; 5) resultados dos desfechos dos grandes *clinical trials*, obtidos para hipertensos aderentes e não-aderentes aos tratamentos e para controlados e não-controlados ⁷⁷ .

O efeito (impacto) do controle da HA para a sociedade, obrigatoriamente dependente da adesão ao tratamento, só pode ser detectado a longo prazo, através de mudanças nas taxas da morbidade e mortalidade cardiovascular pelas causas específicas ⁷⁴ .

São de extrema importância, para a identificação da efetividade das medidas adotadas na “vida real”, os resultados de estudos que avaliam pacientes atendidos em ambulatórios especializados, serviços de atenção primária a saúde e de saúde da família ^{75,70,76} .

Estudo realizado em centros de atenção primária à saúde na Espanha, que objetivou verificar o controle da pressão arterial de 12.754 pacientes hipertensos, maiores de 18 anos, o qual identificou que 36,1% (IC 95%, 35,2-36,9) dos pacientes apresentaram pressão arterial controlada (sistólica e diastólica) sendo o percentual de pacientes controlados significativamente maior naqueles avaliados no turno da tarde (43,6%) em comparação com os avaliados no turno da manhã (37,1%), χ^2 , $p < 0,001$. Os fatores de risco para o não controle estão apresentados no quadro 2 ⁷⁵ .

Quadro 2: Características clínicas dos pacientes com controle inadequado e adequado da hipertensão arterial

	Controle inadequado (8.074)	Controle adequado (4.566)	P
Idade (anos)	63,9 (10,6)	62,3 (11,1)	< 0,001
IMC (kg/m ²)	29,0 (4,3)	28,1 (4,1)	< 0,001
Sexo (%) (H/M)	42,6/57,4	43,0/57,0	NS
PAS (mmHg)	149,0 (12,4)	128,1 (7,7)	< 0,001
PAD (mmHg)	85,5 (8,5)	77,4 (6,8)	< 0,001

Uma análise aleatória e retrospectiva de 245 prontuários de pacientes hipertensos seguidos em Unidade Clínica de Hipertensão Arterial pelo período de um ano, classificou os pacientes em assíduos (A) e faltosos (F) definidos como atraso a consulta agendada em prazo maior que 30 dias. Dos pacientes analisados, 220 foram classificados como A (89,7%) e 25 (10,3%) como F. Os pacientes do grupo A mostraram uma maior taxa de controle da PA quando comparados com F (30% vs 8%, p=0,02, teste exato de Fischer). A adesão relatada pelos pacientes ao tratamento farmacológico foi maior nos pacientes A que F (91% vs 56%, p<0,05) assim como para o tratamento não farmacológico (63% vs 44%, p<0,05). Portanto, embora a taxa de controle da pressão arterial seja baixa na população estudada, foi observada pior adesão ao tratamento e controle da PA em indivíduos com hábito de

faltar às consultas agendadas, devendo esse aspecto merecer atenção e ações específicas nos serviços de atendimento a hipertensos ⁷².

Em resumo, a falta de efetividade no controle da pressão arterial decorre não somente da não-adesão ao tratamento, como do sub-tratamento, inadequação dos fármacos, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, indisponibilidade de medicamentos na rede básica de saúde, quantidade de medicamentos e número de doses diárias prescritas, efeitos adversos, resistência ao tratamento e presença de co-morbidades ⁷⁷.

JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA

Dada a importância do controle da hipertensão para deter o avanço das doenças cardiovasculares e as taxas insatisfatórias de controle descritas na literatura - apesar da disponibilidade de fármacos com eficácia comprovada em ensaios clínicos randomizados em reduzir os níveis pressóricos e prevenir morbimortalidade cardiovascular - há necessidade de melhor entender os motivos para a falha em atingir os alvos propostos pelas diversas diretrizes na prática assistencial. A influência da ocorrência de EA sobre adesão ao tratamento assim como da adesão sobre o controle pressórico dos pacientes tem sido discutidas na literatura, mas não estão claramente quantificadas e principalmente, quanto a ocorrência de EA pode comprometer o resultado terapêutico objetivado.

Adicionalmente, EA são responsáveis por demanda de atendimento em saúde e queda da qualidade de vida, tornando importante conhecer o problema na prática assistencial de avaliação e tratamento de hipertensão arterial sistêmica no mundo real.

OBJETIVOS

1. Objetivo Geral

Avaliar a associação dos eventos adversos com desfechos clínicos em pacientes com hipertensão arterial sistêmica.

2. Objetivos Específicos

- Avaliar a associação da ocorrência de eventos adversos com:
 - adesão ao tratamento autorrelatada ao médico na consulta de acompanhamento;
 - taxa de controle da pressão arterial;
 - Incidência de eventos clínicos: coronarianos, cerebrovasculares e vasculopatia periférica .

- Identificar e quantificar a mudança de terapia associada à queixa de eventos adversos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados oriundos da coorte estabelecida apresentam limitações inerentes ao seu delineamento, por tratar-se de estudo observacional conduzido no contexto assistencial, portanto, pelas dificuldades de manutenção na uniformidade da coleta de dados, anualmente o grupo de pesquisa é submetido a atualizações a respeito do tema visando a qualificação da coleta de dados.

As informações apresentadas permitirão a revisão dos métodos aplicados no ambulatório e, fundamentalmente, fornecem subsídios para abordagens da equipe de saúde promover, como objetivos finais, o controle da PA e a prevenção de desfechos clínicos e morte cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1 Fuchs FD. Hipertensão Arterial Sistêmica. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ et al. Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências.3.ed. Porto Alegre: Artmed,2004.

2 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration.Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.Lancet. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.

3 Fuchs FD. Fármacos anti-hipertensivos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC . Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. (ed) Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2004.

4 Chobanian AV, Bakris GH, Cushman W, et al. The seventh report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289, 2560-2582.

5 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J.Global burden of hypertension: analysis of worldwide data.Lancet. 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.

6 Picon RV, Riegel G, Moreira LB, Fuchs FD, Fuchs SC. Prevalence of hypertension in Brazil over the past 3 decades: a systematic review and meta-analysis.J Epidemiol Community Health 2011;65:A289.

7 Gimeno SGA, Rodrigues D, Pagliaro H, Cano EN, de Souza Lima EE, Baruzzi RG. Metabolic and anthropometric profile of Aruák Indians: Mehináku, Waurá and Yawalapití in the Upper Xingu, Central Brazil, 2000-2002. Cad Saude Publica 2007; 23: 1946–54.

8 Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC.Prevalence of systemic arterial hypertension and associated risk factors in the Porto Alegre metropolitan area. Populational-based study. Arq Bras Cardiol 1994; 63: 473–9.

9 Chrestani MA, Santos Ida S, Matijasevich AM. Self-reported hypertension: validation in a representative cross-sectional survey. Cad Saude Publica. 2009 Nov;25(11):2395-406.

10 Longo GZ, Neves J, Luciano VM, Peres MA. Prevalence of high blood pressure levels and associated factors among adults in Southern Brazil. Arq Bras Cardiol 2009; 93: 387–94, 380–86.

11 Matos AC, Ladeia AM. Assessment of cardiovascular risk factors in a rural community in the Brazilian state of Bahia. Arq Bras Cardiol 2003; 81: 291–302.

-
- 12 DATASUS – Sistema de informações sobre mortalidade. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br> Acesso em: 28/abril/2003.
- 13 Hershey JC, Morton BG, Davis JB, Reichgott MJ. Patient compliance with antihypertensive medication. *Am J Public Health* 1980 70(10):1081-1089.
- 14 Cohen JS. Adverse drug effects, compliance, and initial doses of antihypertensive drugs recommended by the Joint National Committee vs the Physician's Desk Reference. *Arch Intern Med* 2001. 161(6), 880-885.
- 15 Jokisalo E, Kumpusalo E, Enlund H, and Takala J. Patient's perceived problems with hypertension and attitudes towards medical treatment. *J Hum Hypertens* 2001. 15, 755-761.
- 16 Olsen H, Klemetsrud T, Stokke H, Tretli S, and Westheim A. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. *Blood Press* 1999. 8(2), 94-101.
- 17 Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, and Williams DW. Placebo-Associated Blood Pressure Response and Adverse Effects in the Treatment of Hypertension: Observations From a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arch Intern Med* 2000. 160(10), 1449-1454.
- 18 Andrade JP, Vilas-Boas F, Chagas H, and Andrade M. Epidemiological Aspects of Adherence to the Treatment of Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2002. 79(4), 380-384.
- 19 Kjellgren KI, Ahlner J, Dahlöf B, Gill H, Hedner T, and Säljö R. Perceived symptoms amongst hypertensive patients in routine clinical practice - a population-based study. *J Intern Med.* 1998. 244, 325-332.
- 20 Gonçalves CBC, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Adverse events of blood-pressure-lowering drugs: evidence of high incidence in a clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 63:973–978.
- 21 Gonçalves CBC, Moreira LB. Eventos adversos a anti-hipertensivos: qual a real incidência? *Hipertensão.* 2007; 10(4): 138–143
- 22 Moreira LB, Pires CP, Torres FS, Furtado MV, Fuchs FD. Avaliação de Adesão à Prescrição de Medicamentos em Pacientes Referidos para um Ambulatório Especializado. *Hipertensão – Suplemento Resumos X Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão.* 2001;4:18
- 23 World Health Organization (WHO). National Centres participating in the WHO International Drug Monitoring Programme. Disponível em <<http://www.who-umc.org/umc.html>> <acesso em 04/10/2004>
- 24 The ALLHAT Officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The

antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-2987. .

25 Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA et al. Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS). JAMA. 1996. 276[10], 785-791.

26 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359, 995-1003.

27 Zanchetti A, Bond MG, Henning M, Neiss A, Mancia G, Dal Palú C et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial. Circulation. 2002;106: 2422-2427.

28 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290[21]: 2805-2819.

29 Jones JK, Gorkin L, Lian JF, Staffa JA, Fletcher AP. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: STUDY OF A United Kingdom population. BMJ. 1995 311 293-295.

30 World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Printed in Switzerland. 2003. ISBN 92 4 154599 2

31 Haynes RB. Determinants of compliance: the disease and the mechanics of treatment. Johns Hopkins University Press 1979.

32 Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic disease: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1993; 72: 68-74.

33 Hollaender A, Sanders S. The Landmark Dictionary. 1998. São Paulo. Ed. Moderna.

34 Brasil. Ministério da Saúde. Conceitos e recomendações básicas para melhorar a adesão ao tratamento anti-retroviral. 2003.

35 Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, and Avorn J. Compliance with antihypertensive therapy among elderly Medicaid enrollees: the roles of age, gender, and race. Am J Public Health 1996. 86(12), 1805-1808.

-
- 36 Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: unsettled issues about compliance. *Am Heart J* 1995. 130(3 pt 1), 572-579.
- 37 Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999. 160: 41-46.
- 38 Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999. 160 (1) 31-37.
- 39 McInnes GT. Integrated approaches to management of hypertension: promoting treatment acceptance. *Am Heart J*. 1999; 138 (3 pt 2): 252-255.
- 40 Nuesh R, Schroeder K, Dieterle T, Martina B, Battegay E. Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. *BMJ* 2001, 323: 142-146.
- 41 Ogunyemi O. Reasons for failure of antihypertensive treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983. 286 (6382) 1956-1957
- 42 Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ*. 1999. 160 (1) 41-47.
- 43 Contreras EM, Guillén VG, Martínez JJC, Claros NM, Wichmann MF von, Pablos JLM, Martín FA, García TG, García JE. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria*. 2006;38(6):325-32.
- 44 Sherbourne CD, Hays RD, Ordway L, DiMatteo MR, Kravitz RL. Antecedents of adherence to medical recommendations: Results from the Medical Outcomes Study. *J Behav Med* 1992; 15:447-68.
- 45 Svensson S, Kjellgren K, Ahlner J, Säljö R. Reasons for adherence with INCOMPLETA antihypertensive medication. *International Journal of Cardiology* 2000. 76:157-163.
- 46 Wetzels GEC, Nelemans PJ, Schouten JSAG, Wijk BLG van, Prins MH. All that glitters is not gold: a comparison of electronic monitoring versus filled prescriptions – an observational study. *BMC Health Services Research* 2006; 6:8. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/6/8> Acesso em: 10 de março de 2008.
- 47 Vaur L, Vaisse B, Genes N, Elkik F, Legrand C, Poggi L. Use of electronic pill boxes to assess risk of poor treatment compliance- results of a large-scale trial. *AJH* 1999; 12:374-80.
- 48 Piette JD, Heisler M, Ganoczy D, McCarthy JF, Valenstein M. Differential medication Adherence among patients with schizophrenia and comorbid diabetes and hypertension. *PSYCHIATRIC SERVICES* 2007; 58 (2)207:212. Disponível em: <www.ps.psychiatryonline.org> Acesso em: 21 de junho 2008

-
- 49 Lahdenperä TS, Wright CC, Kyngäs HÅ. Development of a scale to assess the compliance of hypertensive patients. *International Journal of Nursing Studies* 2003; 40: 677-684
- 50 Prochaska JO. Assessing how people change. *Cancer* 1991; 67 (Suppl 3): 805-7.
- 51 Willey C, Redding C, Stafford J, Garfield F, Geletko S, Flanigan T, Melbourn K, Mitty J, Caro J. Stages of change for adherence with medication regimens for chronic disease: development and validation of a measure. *Clinical Therapeutics* 2000; 22 (7): 858-71.
- 52 Ogedegbe G, Mancuso C, Allegrante JP, Charlson ME. Development and evaluation of a medication adherence self-efficacy scale in hypertensive African-American patients. *Journal of Clinical Epidemiology*; 2003. 56:520-529.
- 53 Strelec MAAM, Pierin A MG, Décio Mion Jr. The Influence of Patient's Consciousness Regarding High Blood Pressure and Patient's Attitude in Face of Disease Controlling Medicine Intake. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81 (4), 349-54.
- 54 Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Atención Primaria*; 1997 19(7):372-375
- 55 LaFleur J, Nelson RE, Saue BC, Nebeker JR. Overestimation of the effects of adherence on outcomes: a case study in healthy user bias and hypertension. *Heart* 2011;97:1862e1869
- 56 Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*, 2003, 290 (2): 199-206.
- 57 Bharucha NE, Kuruvilla T. Hypertension in the parsi community of Bombay: a study on prevalence, awareness and compliance to treatment. *BMC Public Health* 2003, 3. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/3/1>>. Acesso em 15 de março de 2004.
- 58 Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, Moskowitz MA. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *New England JM* 1998; 339 (27) :1957-1963.
- 59 Neutel JM, Smith DH. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5(2):127-132.
- 60 Wang YR, Alexander C, Sttaford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med* 2007. 167 141-147.
- 61 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-2369.

-
- 62 Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004; 43:10-17.
- 63 Oliveira SA, Lapuerta P, McCarthy B, L'Italien G, Berlowitz DR, Asch S. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med*. 2002.162 (4) 413-420.
- 64 SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde/MS. SAÚDE BRASIL 2004 – UMA ANÁLISE DA SITUAÇÃO DE SAÚDE. Acesso em 18 de setembro de 2011. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=24421
- 65 Frieden TR, Berwick, DM.Perspective. The “Million Hearts” Initiative — Preventing Heart Attacks and Strokes. 10.1056/nejmp1110421 nejm.org. Downloaded from nejm.org on September 16, 2011.
- 66 Franco OH, Peeters, A.Bonneux, L de Laet, C. Blood Pressure in Adulthood and Life Expectancy With Cardiovascular Disease in Men and Women - Life Course Analysis.*Hypertension*. 2005;46:280-286.
- 67 Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, SatohH, Imai Y. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality:The Ohasama Study.*Hypertension*. 2005;45:240-245.
- 68 Chen G Hemmelgarn B, Alhaider S, Quan H, Campbell N, Rabi D.Meta-Analysis of Adverse Cardiovascular Outcomes Associated With Antecedent Hypertension After Myocardial Infarction.*Am J Cardiol* 2009;104:141–147
- 69 Frieden TR, Berwick, DM.Perspective. The “Million Hearts” Initiative — Preventing Heart Attacks and Strokes. 10.1056/nejmp1110421 nejm.org. Downloaded from nejm.org on September 16, 2011.
- 70 Perreault S, Dragomir A, Roy L, White M, Blais L, Lalonde L, Bérard A.Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69:1 74-84
- 71 Costa JSD ,Fuchs SC, Olinto MTA, Gigante DP, Menezes AMB , Macedo S, Gehrke S. Cost-effectiveness of hypertension treatment:a population-based study.*Rev Paul Med* 2002;120(4):100-4
- 72 Coelho EB, Neto MM, Palhares R, Cardoso MCM, Geleilate TJM, Nobre F. Relação entre a Assiduidade às Consultas Ambulatoriais e o Controle da Pressão Arterial em Pacientes Hipertensos.*Arq Bras Cardiol*.2005 Volume 85, Nº 3, 157-161
- 73 Lubianca JN,Moreira LB,Gus M, Fuchs FD.Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension.*Journal of Human Hypertension* (2005) 19, 451–455.

74 Roccella EJ. Considerations for evaluating community high blood pressure control programmes. J Hum Hypertens 1996;10(Suppl 1):S17-9

75 Caro JLL, Roca GCR, Moreno FJA, Arnal SL, Garrotee JAD, Rodríguez JAS, Béjarg AR, Sansóh RC, Urioste LMR, Banegas JRB. (Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (en representación del Grupo HTA/SEMERGEN)* y de los investigadores del Estudio PRESCAP 2002). Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. Med Clin (Barc) 2004;122(5):165-71.

76 Busnello RG, Melchior R, Faccin C, Vettori D, Petter J, Moreira LB, Fuchs FD. Características Asociadas ao Abandono do Acompanhamento de Pacientes Hipertensos Atendidos em um Ambulatório de Referência. Arq Bras Cardiol 2001; 76: 349-51.

77 Lessa I. Impacto social da não-adesão ao tratamento da hipertensão arterial. Rev Bras Hipertens vol.13(1): 39-46, 2006.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Queixa de eventos adversos reduz adesão ao tratamento anti-hipertensivo mas não aumenta morbimortalidade: um estudo de coorte

Gonçalves, Carla B.C; Moreira, Leila B.; Fuchs, Flávio D

Cursos de Farmácia e Medicina da Universidade de Passo Fundo, RS, Brasil e Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS (Farm^a Gonçalves); Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Dr. Fuchs, Dr. Gus e Dra. Moreira) e Departamentos de Medicina Interna da FAMED(Dr. Fuchs) e de Farmacologia do ICBS (Dra. Moreira), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

Correspondência para os autores: Carla B.C. Gonçalves, Curso de Farmácia , Universidade de Passo Fundo - BR 285, Bairro São José CEP: 99052-900 - Cx. Postal 611, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. Telefone: (54) 3168499. Endereço eletrônico: carlag@upf.br .

2

² Financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul, Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq.

RESUMO

Introdução: Hipertensão é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares, mas seu controle é insatisfatório. Fraca adesão ao tratamento anti-hipertensivo e ocorrência de eventos adversos (EA) têm sido implicados, mas a real magnitude do problema na prática assistencial é pouco estudada.

Objetivos: Avaliar associação de EA com controle da pressão arterial (PA), incidência de eventos cardiovasculares e adesão ao tratamento.

Delineamento: Estudo de coorte prospectivamente planejado, acompanhada de 1989 a 2001.

Local do estudo: Ambulatório de referência em hipertensão arterial de hospital terciário.

Métodos: Nas consultas realizadas a cada 3 a 6 meses, informações sobre seguimento da prescrição e presença de EA, foram coletadas através de questionário. A PA foi aferida de forma padronizada, definida como controlada pela média de duas medidas maior ou igual a 140/90mmHg. Os desfechos foram registrados sistematicamente nas consultas e confirmados por revisão completa do prontuário dos pacientes.

Resultados: De 2408 pacientes da coorte, foram incluídos nesta análise 1144 seguidos por $16,4 \pm 15,3$ meses. 486 (42,4%) referiram pelo menos uma queixa de EA (26 pacientes com EA /1000 pessoas-mês; IC 95% 31 – 22). A taxa de pacientes não controlados foi de 74,5%, eventos cardiovasculares não-fatais 10,8%, mortalidade geral 2,4%. A queixa de EA não se associou com a taxa de controle da PA, eventos cardiovasculares não fatais, morte cardiovascular, mortalidade por

qualquer causa ou desfecho composto, apesar da associação com redução da adesão ao tratamento (RR=0,73, IC95% 0,59 a 0,51; P=0,005) e com maior mediana de tempo para obter controle da PA (7,1 meses, P25=3 - P75=18,3 vs. 5 meses, P25=2,0 P75=11,2; P<0,001). Adesão informada não se mostrou fator de risco para controle da PA ou eventos clínicos. Fatores de risco para EA foram número de anti-hipertensivos, tempo de seguimento, glicemia >126 mg/dL e PA sistólica.

Limitações:

Conclusões: Relato de EA não está associado com menor controle da PA ou com desfechos clínicos, associando-se apenas com modificação no tratamento. Fatores de risco para EA foram número de anti-hipertensivos, tempo de seguimento, glicemia >126 mg/dL e PA sistólica. Adesão aferida por autorrelato não está associada à falha do tratamento.

Palavras chave: EA com controle da pressão arterial (PA), incidência de eventos cardiovasculares e adesão ao tratamento

INTRODUÇÃO

Estima-se que níveis tensionais sub-ótimos sejam responsáveis por 62% da doença cerebrovascular e 49% de doença coronariana, sendo PA elevada fator de risco modificável independente para doença cardiovascular ¹. Apesar da eficácia demonstrada dos anti-hipertensivos, é grande a distância entre o controle da pressão arterial observado em ensaios clínicos e o alcançado na prática clínica,².

Baixa adesão ao tratamento tem sido apontada como principal fator de controle insatisfatório, e decorrente, ao menos em parte, da presença de eventos adversos (EA) percebidos ao longo do tratamento com fármacos anti-hipertensivos^{3,4,5}. São considerados EA quaisquer ocorrências durante o tratamento com produtos farmacêuticos, mesmo sem relação causal definida. Incluem as reações adversas a medicamentos (RAM), definidas como respostas nocivas e não desejadas ao fármaco, as quais ocorrem com doses normalmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou para a modificação de funções fisiológicas ⁶, os quais podem chegar a 28% nos ensaios clínicos ⁷ e levar à mudança ou abandono da terapia ^{8,9}.

Avaliação da adesão, por meio de contadores eletrônicos de comprimidos/cápsulas, evidencia que 9% a 37% dos pacientes apresentam adesão inadequada à terapia anti-hipertensiva, enquanto que 35% dos pacientes informam não adesão ¹⁰. Resultados de ECR sugerem percentuais de descontinuidade após seis meses de tratamento de 15% para inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), 15 a 20% para tiazídicos e 20 a 25% para β -bloqueador e, após quatro anos, de 20% para antagonistas dos canais de cálcio (Antag.Ca) ¹¹.

Em estudo de coorte de pacientes hipertensos ⁷, a frequência de EA foi de 39,1%, associada com o uso de mais de um anti-hipertensivo e com a classe terapêutica dos fármacos em monoterapia. Os mais seguros foram os diuréticos tiazídicos (7,6%) e os que apresentaram maior frequência de EA foram bloqueadores dos canais de cálcio (47,2%). Contudo, a real magnitude do impacto dos EA sobre as taxas de adesão ao tratamento e sobre o controle da hipertensão na prática assistencial não está bem estabelecida⁷.

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a associação dos EA com controle da PA, com adesão ao tratamento autorrelatada ao médico nas consultas de acompanhamento e com desfechos clínicos cardiovasculares em pacientes tratados em centro de referência. Objetivos secundários foram identificar fatores de risco para EA e avaliar a associação de adesão auto-relatada com controle da hipertensão e desfechos clínicos.

MÉTODOS

Realizou-se estudo de coorte, prospectivamente planejado, incluindo pacientes admitidos e acompanhados em serviço de referência para hipertensão arterial de 1989 a 2001. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e detalhes do planejamento da coorte e resultados foram publicados anteriormente^{12,13}.

Eram elegíveis todos os pacientes, adultos, que receberam prescrição de anti-hipertensivos durante o período de estudo e seguidos por no mínimo uma consulta após a avaliação inicial, excluindo-se aqueles com dados insuficientes sobre os desfechos. Os dados da avaliação inicial foram aferidos em três consultas, por equipe treinada, incluindo história clínica e exame físico detalhados, fatores de risco cardiovascular e dados socioeconômicos. PA foi aferida segundo as recomendações internacionais^{14,15}, com manguitos adequados ao perímetro braquial. Tomou-se como pressão classificatória a média de seis medidas, ou de duas se PA diastólica maior que 110 ou sistólica maior que 180mmHg ou se presença de lesão em órgão alvo na primeira consulta. Nas visitas de seguimento, o paciente foi indagado sobre a ocorrência de queixas que, no seu entender, eram relacionadas aos fármacos, bem como se estava seguindo a prescrição medicamentosa. Utilizou-se pergunta aberta inicialmente e, em caso de resposta positiva, aplicava-se uma lista dirigida a EA específicos. Adesão ao tratamento foi aferida por autorrelato e classificada em: segue rigorosamente, segue parcialmente, não segue. Foi definido aderente paciente que informou seguir rigorosamente o tratamento medicamentoso prescrito em 100% das consultas de seguimento. Desfechos de interesse foram pressão não controlada na última consulta, caracterizada por PAS \geq 140mmHg e PAD \geq 90mmHg

(média de duas medidas na consulta), eventos cardiovasculares não fatais (AVC, IAM, ICC, anginas, vasculopatia) diagnosticados nas consultas de seguimento pelo médico assistente e morte por causa cardiovascular e por qualquer causa. Realizou-se revisão do prontuário a fim de identificar desfechos cardiovasculares registrados por outras especialidades da instituição e morte.

Freqüência de EA foi quantificada pela incidência de densidade. A amostra estudada permitiu estimar incidência de densidade com precisão de $\pm 2,5/1000$ pacientes/mês, com Intervalo de Confiança (IC) de 95%. Considerando-se amostragem de conveniência, proporção de 2 não expostos a EA para 1 exposto, a taxa de PA não controlada observada no grupo não-exposto de 70%, o número de pacientes estudados (1144) conferiu poder de 80% para detectar RR de pelo menos 1,3. Considerando-se os eventos cardiovasculares não-fatais observados, o poder do estudo para detectar RR de 1,5 foi de aproximadamente de 65%.

Para análise estatística, foram considerados nível de significância de 0,05 e IC de 95%. Na avaliação das associações brutas foram utilizados os testes Qui-quadrado ou Teste *t* de Student e, para análise de potenciais fatores de risco independentes para não controle da PA, desfechos cardiovasculares e mortalidade realizou-se análise de regressão de Poisson assim como para avaliar a associação de EA com adesão informada por autorrelato. Tempo até atingir controle da PA foi analisado pelo teste de Kruskal-Wallis. Nos modelos multivariáveis, as covariáveis foram incluídas, levando-se em conta diferenças entre os grupos (tabela 1) com $P < 0,1$ e potencialidade teórica para confusão como sexo, idade, escolaridade, fumo e índice de massa corporal (IMC) devido a diferenças no volume de distribuição dos fármacos, além da gravidade de hipertensão representada pelas pressões arteriais sistólica e diastólica basais.

RESULTADOS

Dos 2408 pacientes da coorte, 1144 atenderam aos critérios de inclusão e foram seguidos por $16,4 \pm 15,3$ meses (mediana 12). De todos os pacientes incluídos, 486 (42,4%) apresentaram pelo menos uma queixa de EA durante o acompanhamento, resultando na incidência de 26 pacientes com EA/1000 pessoas- mês (IC 95% 31 – 22).

O grupo de pacientes com queixas de EA (tabela 1) apresentou menor IMC, enquanto a idade e PA na avaliação basal foram mais elevadas, assim como tempo de seguimento e proporção de indivíduos com glicemia $>126\text{mg/dL}$. No modelo de regressão de Poisson que incluiu número de anti-hipertensivos prescritos na avaliação basal, pressões arteriais sistólica e diastólica basais, IMC, glicemia $>126\text{mg/dL}$, idade e tempo de seguimento, mostraram-se como fatores de risco independentes e diretamente associados com ocorrência de EA glicemia $>126\text{mg/dL}$ (RR 1,29; IC 95% 1,02 a 1,62; $P<0,03$), número de anti-hipertensivos prescritos na avaliação basal (RR 1,11; IC 95% 1,04 a 1,18; $P<0,001$), PA sistólica (RR 1,005; IC 95% 1,002 a 1,009; $P=0,001$) e tempo de seguimento (RR 1,01; IC 95% 1,005 a 1,012), enquanto IMC apresentou associação inversa (RR 0,98; IC 95% 0,97 a 0,99; $P=0,026$).

Cerca de dois terços dos pacientes (74,5%) não estavam com PA controlada na última consulta. Ocorreram 119 (10,4%) eventos cardiovasculares não fatais, 10 (0,9%) mortes cardiovasculares, 28 (2,4%) óbitos por qualquer causa e 123 (10,8%) indivíduos apresentaram desfecho composto (evento cardiovascular não fatal ou morte cardiovascular). Nas análises brutas (tabela 2), queixa de EA associou-se inversamente com adesão autorrelatada e diretamente com pressão não-controlada

na última consulta. No grupo que apresentou queixa de EA, houve tendência a incidência mais elevada de eventos cardiovasculares não fatais, morte cardiovascular e desfecho cardiovascular composto,.

Nos modelos multivariáveis (tabela 3) para avaliar a associação independente de EA com os desfechos da tabela 2, foram inseridos como potenciais fatores de confusão idade, sexo, hábito de fumar, anos de estudo, glicemia > 126mg/dL, pressão arterial, número de fármacos anti-hipertensivos prescritos na avaliação basal e tempo de seguimento. Para análise dos fatores de risco para mortalidade cardiovascular e morte por qualquer causa, PA não controlada no último seguimento foi adicionada aos modelos. A queixa de EA não se confirmou como fator de risco independente para eventos clínicos, mantendo-se apenas como fator de risco para adesão ao tratamento (RR=0,73, IC95% 0,59 a 0,51; P=0,005) e o tempo mediano até obter controle da PA foi maior no grupo com queixa de EA (7,1 meses, P25=3 - P75=18,3 *versus* 5 meses, P25=2,0 P75=11,2; P<0,001).

Houve mudança da terapia medicamentosa no último seguimento em 36,8% (n=363) dos pacientes. O relato de EA em algum momento do seguimento aumentou a probabilidade de mudança na terapia medicamentosa anti-hipertensiva na última consulta (RR 1,27; IC 95% 1,07 – 1,51 P=0,006). Outros fatores de risco independentes para mudança da terapia medicamentosa foram PA \geq 140/90 (RR 1,45; IC 95% 1,14 – 1,83; P=0,002), glicemia > 126mg/dL (RR 1,47; IC 95% 1,12 – 1,93; P=0,006) e PA sistólica basal (RR 1,006; IC 95% 1,002 – 1,011; P=0,006).

Adesão informada, por sua vez, não mostrou associação com PA não controlada, eventos cardiovasculares não fatais, morte cardiovascular, mortalidade por qualquer causa ou com o desfecho composto (tabela 4). Os motivos para não adesão

referidos pelos pacientes estão apresentados na tabela 5 e os EA observados estão descritos nas tabelas 6 e 7.

DISCUSSÃO

Nesse estudo, envolvendo mais de mil pacientes hipertensos em tratamento medicamentoso seguidos, em média, por dezesseis meses, observou-se que, a cada 50 pacientes acompanhados por um mês, um refere EA que atribui ao tratamento anti-hipertensivo. A queixa de EA associou-se com menor adesão auto-relatada e maior tempo necessário para atingir o controle pressórico, sem, contudo influenciar a taxa de controle ao final do período de acompanhamento ou a morbimortalidade.

Diferentes métodos têm sido empregados para avaliar a ocorrência de EA. Mais frequentemente, EA são identificados no momento das consultas, com posterior análise, discussão e estabelecimento da causalidade por um comitê de especialistas. Aplicação de questionários por enfermeiros, com itens de EA, também é feita. Ocorre, ainda, emprego de perguntas abertas sobre EA em cada consulta ou indagação, a partir de uma lista pré-definida, com base em codificação preconizada pela OMS ¹⁶, aumentando a sensibilidade do método de aferição. O método aqui utilizado não incluiu análise de causalidade e já se mostrou adequado para a identificação da presença de EA, embora existam fragilidades anteriormente apontadas ⁷. Cabe ressaltar ainda que, como o período de coleta de dados foi amplo, ocorreu mudança do padrão de prescrição de anti-hipertensivos ao longo do tempo, o que pode ter influenciado a estimativa da incidência de EA. A abolição do uso de nifedipino, associado a aumento de risco cardiovascular ¹⁷, e a introdução de anlodipino são exemplos.

A falha no controle da PA observada na coorte (72,3%) encontra-se na faixa superior das taxas relatadas em diversos estudos, as quais variam de 29% em ensaios clínicos ¹⁸ a 75% ³⁸ em dados epidemiológicos ¹⁴. Embora a queixa de EA tenha reduzido em 27% a adesão autorrelatada, não explica a falha no controle pressórico. Mesmo tendo retardado em cerca de dois meses o controle da PA, não aumentou o risco de desfechos clínicos. Erro beta não pode ser descartado uma vez que o poder do estudo para detectar o aumento de 32% no risco de desfecho composto foi de apenas 30%. O risco de falha também pode ter sido minimizado pelo ajuste do tratamento farmacológico uma vez que a queixa de EA associou-se com maior probabilidade de modificação da prescrição, podendo melhorar a efetividade do tratamento. As estratégias identificadas para promoção do controle da PA são essencialmente educativas, com ações direcionadas aos pacientes e as equipes de saúde ¹⁹, incluindo prática da atenção farmacêutica ²⁰. Uma vez que a presença de eventos adversos associou-se com menor adesão ao tratamento, a atenção farmacêutica voltada para solução de problemas relacionados aos medicamentos pode ser uma estratégia para melhorar a efetividade do tratamento anti-hipertensivo. As taxas de óbitos por doenças do aparelho circulatório, por 100 mil habitantes, em 2004, foram de 159, no Brasil e 184,1, na região sul, configurando a principal causa de morte, composta por doenças cerebrovasculares, doenças isquêmicas do coração e infarto agudo do miocárdio.²¹. Estudo que acompanhou pacientes hipertensos diabéticos por 29 meses obteve 15,44% de eventos cardiovasculares ou morte cardiovascular²². A incidência de 10,1%, observada no presente estudo, pode ser explicada, ao menos em parte, pelo menor risco cardiovascular da coorte e tempo de seguimento mais curto. Estudo que avaliou fatores de risco para desfechos clínicos em participantes de ensaio clínico que comparou dois diferentes

inibidores dos receptores da angiotensina II, no qual os pacientes atingiram pressão alvo em torno de 132/73mmHg em média, identificou 8,8% de desfecho composto por doença cardiovascular ou morte cardiovascular ²³, em aproximadamente três anos. A incidência mais elevada observada na coorte reforça as diferenças de efetividade do contexto assistencial.

Fatores de risco cardiovascular, modificáveis e não modificáveis, estão bem estabelecidos ^{1, 24}. Zangh e colaboradores identificaram sexo masculino, idade, glicemia >126mg/dL e doença cardiovascular prévia como fatores de risco para a incidência de eventos cardiovasculares em chineses hipertensos tratados²⁵ enquanto somente sexo masculino e níveis pressóricos representaram risco aumentado de morte cardiovascular e geral na presente coorte. Já para o desfecho composto de eventos CV não fatais e mortalidade CV, os fatores de risco associados foram idade, anos de estudo e tempo de seguimento. Estes resultados podem ser decorrentes do baixo poder estatístico do estudo tendo em vista o pequeno número de eventos.

A exposição a EA tem sido referida como causa de não adesão ^{26, 10, 27, 28}, como aqui constatado. O motivo mais frequentemente apontado para não haver seguimento rigoroso do tratamento foi presença de EA, mas dificuldades de acesso aos medicamentos (custo e falta do medicamento) vieram logo a seguir. O método de autorrelato de adesão é habitualmente empregado na prática clínica, devido sua maior praticidade em relação a outros como contador eletrônico de comprimidos/cápsulas²⁹, avaliações qualitativas por grupos focais ²⁷, entrevistas por meio de questionários estruturados³⁰, avaliação da adesão por meio da aquisição/dispensação de medicamentos³⁰, dosagem plasmática dos fármacos ou seus metabólitos ²⁶, definição de escalas para avaliação da adesão ³¹, observação

de resultados clínicos³² e acompanhamento dos pacientes pelo farmacêutico³³. O método adotado neste estudo prevê a informação por parte do paciente, no momento da consulta, quanto a seguir rigorosamente, parcialmente ou não seguir a terapia prescrita. Considerando a diversidade de métodos disponíveis na literatura e as fragilidades de cada um deles, apontamos que esta forma de avaliação pode não traduzir a realidade, embora a taxa encontrada (26,4%) aproxime-se ao relatado nos ensaios clínicos de anti-hipertensivos e estudos observacionais^{7, 34, 35}.

Assim como relatado na literatura^{11,36}, neste estudo, o número de fármacos anti-hipertensivos associou-se com EA, aumentando em 11% o risco para cada fármaco a mais prescrito. A associação com a PA sistólica provavelmente seja um indicador de gravidade e necessidade de maior número de medicamentos, mas manteve-se significativa mesmo com ajuste para o tratamento, o que sugere que pacientes com níveis mais elevados de pressão têm mais risco de queixar-se de EA. De acordo com o conceito de EA, a queixa é relacionada pelo paciente ao tratamento, mas não é necessariamente reação adversa ao mesmo, o que pode explicar a associação independente. Trevisol e colaboradores observaram, em estudo de base populacional de Porto Alegre, RS, Brasil, que hipertensos relatam qualidade de vida inferior aos normotensos, particularmente quando apresentam hipertensão controlada por tratamento farmacológico. Uma explicação sugerida pelos autores seria a conscientização da condição de hipertenso. Se isto é verdade, também poderia explicar a associação aqui observada, uma vez que pode estar intensificada quando a hipertensão é grave levando o paciente a relacionar situações indesejáveis ao tratamento anti-hipertensivo em uso³⁷.

A ausência de associação de adesão com controle da PA, desfechos cardiovasculares não fatais e mortalidade pode espelhar a dificuldade na aferição de

adesão ou erro beta. Strelec e colaboradores ³⁸ avaliando adesão pelo teste Morisk-Green em amostra de hipertensos brasileiros não identificaram associação entre adesão e controle da PA, porém a acurácia estimada no estudo foi inferior a 60%. Os métodos de quantificação da adesão (diretos e indiretos) apresentam limitações, sem haver um método ideal que apresente sensibilidade e especificidade superiores a 80% ³⁹. A aferição de adesão por dosagem plasmática dos fármacos tem limitada aplicabilidade na prática clínica, pois os procedimentos de monitorização são interferidos consideravelmente pelas atividades diárias dos pacientes ⁴⁰. Embora a contagem de pílulas seja utilizada como padrão-ouro em muitos estudos, requer distribuição integral dos medicamentos, o que muitas vezes não ocorre no sistema de saúde brasileiro ⁴¹.

Os fatores associados com modificação do tratamento medicamentoso foram pressão não controlada na última consulta, PAS basal e número de fármacos, já queixa de EA anterior e atual não se associaram. Esse achado sugere que queixa de EA seja um marcador de risco, uma vez que, apesar do maior tempo necessário para atingir o controle pressórico, não acarretou por si só, maior risco de desfechos desfavoráveis em paciente hipertensos em tratamento.

Se por um lado pontos fortes deste estudo são o delineamento e o contexto assistencial que permitem avaliar a efetividade do tratamento no mundo real, também está sujeito a vieses de aferição tendo em vista a dificuldade de identificar EA e adesão no contexto assistencial. Além desta limitação, a incidência de desfechos clínicos foi baixa conferindo baixo poder para explorar os fatores de risco, inclusive da exposição a EA.

Concluindo, número de anti-hipertensivos, PA sistólica, tempo de acompanhamento e glicemia > 126mg/dL aumentam o risco de queixa de EA, mas este não é fator de

risco para desfechos cardiovasculares e mortalidade. Entretanto, está associada com redução da adesão ao tratamento, modificação do esquema terapêutico e retardo no controle da pressão, sugerindo que EA seja marcador de risco. Adesão aferida por autorrelato não está associada a risco de desfechos clínicos. Pacientes que referem eventos adversos devem ter acompanhamento rigoroso para garantir a efetividade do tratamento.

REFERÊNCIAS

1 Franco OH, Peeters, A.Bonneux, L de Laet, C. Blood Pressure in Adulthood and Life Expectancy With Cardiovascular Disease in Men and Women - Life Course Analysis.Hypertension. 2005;46:280-286.

2 Ogedegbe G.Barriers to Optimal Hypertension Control.The J C Hypertension (2008)VOL. 10 NO. 8. 644-646.

3 Cohen JS. Adverse drug effects, compliance, and initial doses of antihypertensive drugs recommended by the Joint National Committee vs the Physician's Desk Reference. Arch Intern Med (2001) 161(6), 880-885.

4 Jokisalo E, Kumpusalo E, Enlund H, and Takala J. Patient's perceived problems with hypertension and attitudes towards medical treatment. J Hum Hypertens (2001) 15, 755-761.

5 Andrade JP, Vilas-Boas F, Chagas H, and Andrade M. Epidemiological Aspects of Adherence to the Treatment of Hypertension. Arq Bras Cardiol. 2002. 79(4), 380-384.

6 World Health Organization (WHO). National Centres participating in the WHO International Drug Monitoring Programme. Disponível em <<http://www.who-umc.org/umc.html>> <acesso em 04/10/2004>

7 Gonçalves CBC, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Adverse events of blood-pressure-lowering drugs: evidence of high incidence in a clinical setting. Eur J Clin Pharmacol 2007 63:973-978.

8 Olsen H, Klemetsrud T, Stokke H, Tretli S, and Westheim A. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. Blood Press 1999. 8(2), 94-101.

9 Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, and Williams DW. Placebo-Associated Blood Pressure Response and Adverse Effects in the Treatment of Hypertension: Observations From a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Arch Intern Med 2000;160(10), 1449-1454.

10 Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy.AJH 2006; 19:1190-1196.

11 Jones JK, Gorkin L, Lian JF, Staffa JA, Fletcher AP. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: STUDY OF A United Kingdom population. BMJ. 1995 311 293-295.

12 Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, Moreira WD, Goncalves SC, and Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. J Hum Hypertens 17(11), 787-790. 2003.

13 Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA et al. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and changes in lifestyle in a Brazilian hypertensive cohort. *Journal of Hypertension* 1997 15, 783:792.

14 Chobanian AV, Bakris GH, Cushman W, and et al. The seventh report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003 289, 2560-2582.

15 The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997 157, 2413-2446.

16 Gonçalves CBC, Moreira LB. Eventos adversos a anti-hipertensivos: qual a real incidência? *Hipertensão*. 2007. 10(4): 138–143

17 Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1326-31

18 McKinstry B, Hanley J, Heaney D, McCloughan L, Elton R, JWebb D. Impact on hypertension control of a patient-held guideline: a randomised controlled trial. *British Journal of General Practice* 2006 November 842-847.

19 Roumie CL, Elasy TA, Greevy R, Griffin MR, Liu X, Stone WJ, Wallston KA, Dittus RS, Alvarez V, Cobb J, Speroff T. Improving Blood Pressure Control through Provider Education, Provider Alerts, and Patient Education A Cluster Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:165-175.

20 Wentzlaff DM, Carter BL, Ardery G, Franciscus CL, Doucette WR, Chrischilles EA, Rosenkrans KA, Buys LM. Sustained Blood Pressure Control Following Discontinuation of a Pharmacist Intervention. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:431–437.

21 SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde/MS. SAÚDE BRASIL 2004 – UMA ANÁLISE DA SITUAÇÃO DE SAÚDE. Acesso em 18 de setembro de 2011. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=24421

22 Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlöf B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B. Cardiovascular Events During Differing Hypertension Therapies in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77–85.

23 Kjeldsen SE, Sta J, Hasvol P, Bodegar J, Olsson U, Russell D. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *Journal of Human Hypertension* (2010) 24, 263–273

24 Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Larochelle P, McInnes GT, Mallion JM, Ruilope L, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens*. 2001 Jun; 19(6):1149-59.

25 Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A; FEVER Study Group. Effects of individual risk factors on the residual risk of cardiovascular events in a population of treated Chinese patients with hypertension: data from the Felodipine Event Reduction (FEVER) study. *J Hypertens*. 2010 Oct;28(10):2016-25.

26 Frishman WH. Importance of Medication Adherence in Cardiovascular Disease and the Value of Once-Daily Treatment Regimens. *Cardiology in Review* 2007;15: 257–263

27 Marx G, Witte N, Himmel W, Kuhnel S, Simmenroth-Nayda A, Koschack A. Accepting the unacceptable: Medication adherence and different types of action patterns among patients with high blood pressure. *Patient Education and Counseling* 85 (2011) 468–474

28 Krousel-Wood MA, Muntner P, Islam T, Morisky DE, Webber LS. Barriers to and Determinants of Medication Adherence in Hypertension Management: Perspective of the Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults (CoSMO). *Med Clin North Am*. 2009 May ; 93(3): 753–769.

29 Wetzels GEC, Nelemans PJ, Schouten JSAG, Van Wijk BLG, Prins M. All that glitters is not gold: a comparison of electronic monitoring versus filled prescriptions – an observational study. *BMC Health Services Research* 2006, 6:8.

30 Hekler EB, Lambert J, Leventhal E, Leventhal H, Jahn E, Contrada RJ. Commonsense illness beliefs, adherence behaviors, and hypertension control among African Americans. *J Behav Med* (2008) 31:391–400

31 Ogedegbe G, Mancuso C, Alagante JP, Charlson ME. Development and evaluation of a medication adherence self-efficacy scale in hypertensive African-American patients. *Journal of Clinical Epidemiology*; 2003. 56:520-529.

32 Haynes RB, MacDonald HP, Garg AX. Helping Patients Follow Prescribed Treatment: Clinical Applications. *JAMA* 2002; 288(22):2880;2883.

33 de Castro MS, Fuchs FD, Santos MC, Maximiliano P, Gus M, Moreira LB, Ferreira MB. Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension. Report of a double-blind clinical trial with ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 2006 May;19(5):528-33.

34 Contreras EM, Guillén VG, Martínez JJC, Claros NM, Wichmann MF von, Pablos JLM, Martín FA, García TG, García JE. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria*. 2006;38(6):325-32.

35 Steiner JF, Ho PM, Beaty BL, Dickinson LM, Hanratty R, Zeng C, Tavel HM, Havranek EP, Davidson AJ, Magid DJ, Estacio RO. Sociodemographic and Clinical Characteristics Are Not Clinically Useful Predictors of Refill Adherence in Patients With Hypertension. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:451-457.

36 Borzecki AM, Oliveria SA, Berlowitz DR, Barriers to hypertension control. *American Heart Journal* (2005) 149-5.785-794.

37 Trevisol DJ, Moreira LB, Fuchs FD, Fuchs SC. Health-related quality of life is worse in individuals with hypertension under drug treatment: results of population-based study. *J Hum Hypertens*. 2012 Jun;26(6):374-80. doi: 10.1038/jhh.2011.48. Epub 2011 May 19.

38 Strelec MAAM, Pierin AMG, Mion Jr D. The Influence of Patient's Consciousness Regarding High Blood Pressure and Patient's Attitude in Face of Disease Controlling Medicine Intake. *Arq Bras Cardiol* 2003 81 (4), 349-54.

39 Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Atención Primaria*; 1997 19(7):372-375

40 Prado JC, Kupek E, Mion Jr D. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. *Journal of Human Hypertension*; 2007;21, 579-584.

41 Bloch KV, Melo NA, Nogueira AR. Prevalência da adesão ao tratamento anti-hipertensivo em hipertenso resistentes e validação de três métodos indiretos de avaliação da adesão. *CAD. Saúde Pública*; 2008; 24(12) 2979-2984.

TABELAS

Tabela 1: Distribuição das características sócio-demográficas e clínicas da amostra, na avaliação basal e de acordo com a presença ou não de EA (média ± DP ou %(n))

Características	Todos (N=1144)	Com EA (N=486)	Sem EA (N=658)	P
Idade (anos)	56,0±13,7	57,2±13,9	55,3±13,4	0,017
Anos de estudo	6,0 ± 3,6	5,9 ± 3,4	6,1 ± 3,6	0,530
IMC (kg/ m²)	29,0 ± 5,1	28,6 ± 5,0	29,3 ± 5,2	0,025
PAS (mmHg)	159,8 ±26,6	166,1 ± 28,3	155,1 ± 24,4	0,000
PAD (mmHg)	95,6 ±15,3	98,1 ± 16,5	93,7 ±14,1	0,000
Seguimento (meses)	16,4 ± 15,3	18,2 ± 15,6	15,0 ± 14,9	0,000
Nº consultas	4,7 ± 3,1	5,8 ± 3,0	3,9 ± 2,9	0,000
Meses até PA controlada	10,14 ± 12,0	11,8 ± 13,1	8,9 ± 10,9	0,001
Mulheres	68,7	69,3	68,2 (449)	0,690
Cor Branca	81,0	80,3	81,5	0,632
Fumantes	17,2	17,7	16,9	0,715
Glicemia >126 mg/ dL	5,9	7,8	4,4 (29)	0,015
Tratamento prévio	79,3	80,1	78,7 (510)	0,560
Nº de fármacos no início da avaliação basal				
Zero	40,6 (465)	32,1 (156)	47,0 (309)	
Um	29,3 (335)	31,9 (155)	27,4 (180)	0,000
Dois	20,1 (230)	22,0 (107)	18,7 (123)	
Três	8,0 (91)	11,1 (54)	5,6 (37)	
Quatro	2,0 (23)	2,9 (14)	1,4 (9)	

Prescrição fármacos no final

da avaliação basal 59,4 (680) 68,1 (331) 53,0 (349) 0,000

PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; IMC=índice de massa corporal;

n=número de pacientes; DP=desvio padrão

Tabela 2: Adesão informada pelo paciente, PA não controlada no último seguimento, ocorrência de eventos clínicos não fatais, morte cardiovascular e morte por qualquer causa de acordo com a presença de EA.

	Com EA(n= 486)	Sem EA(n= 658)	P
	%(n)	%(n)	
Adesão informada pelo paciente	21,4 (104)	30,1 (198)	0,001
PA não controlada no último seguimento	78,3(381)	71,6 (471)	0,009
Eventos cardiovasculares não fatais (ICC, IAM, AVC, Angina, Vasculopatia)	12,1 (59)	9,1 (60)	0,098
Morte cardiovascular	1,4 (7)	0,5 (3)	0,077
Desfecho cardiovascular composto (fatal e não fatal)	12,6 (61)	9,4 (62)	0,091
Morte por qualquer causa	2,7 (13)	2,3 (15)	0,669

ICC=insuficiência cardíaca; IAM=infarto agudo do miocárdio; AVC=acidente vascular cerebral

Tabela 3: Risco relativo ajustado de PA não controlada, eventos cardiovasculares não fatais, morte cardiovascular e morte por qualquer causa segundo a presença de EA e fatores de risco independentes identificados no modelo de regressão de Poisson.

	Risco Relativo	IC 95%	P
Desfecho: PA não controlada no último seguimento*			
Fatores:			
Queixa de EA aos medicamentos	1,02	0,952 – 1,093	0,574
Idade	1,004	1,001 – 1,007	0,020
Sexo masculino	1,085	1,011 – 1,164	0,023
PA sistólica	1,005	1,003 – 1,006	0,001
PA diastólica	1,005	1,002 – 1,007	0,001
Glicemia > 126mg/dL	1,189	1,080 – 1,308	0,000
Desfecho: evento cardiovascular não fatal*			
Fatores:			
Queixa de EA aos medicamentos	1,333	0,898 – 1,980	0,154

Tempo de seguimento	0,979	0,965 – 0,993	0,004
Anos de estudo	0,930	0,876 – 0,985	0,013

Tabela 3. Continuação

	Risco Relativo	IC 95%	P
Desfecho: mortalidade cardiovascular**			
Fatores:			
Queixa de EA aos medicamentos	2,637	0,722 – 9,634	0,143
Sexo masculino	8,616	1,643 – 45,162	0,011
Desfecho: mortalidade por qualquer causa**			
Fator:			
Queixa de EA aos medicamentos	0,967	0,427 – 2,187	0,935
Sexo masculino	2,885	1,318 – 6,315	0,008
Pressão sistólica basal	1,020	1,007 – 1,033	0,003
Pressão diastólica basal	0,979	0,958 – 0,998	0,029
Desfecho: desfecho CV composto (evento CV não fatal e morte CV)**			
Fator:			

Queixa de EA aos medicamentos	1,317	0,922 – 1,881	0,130
Idade	1,023	1,007 – 1,039	0,005
Anos de estudo	0,931	0,885 – 0,979	0,006
Tempo de seguimento	0,984	0,971 – 0,997	0,014
Sexo masculino	1,389	0,949 – 2,033	0,091

*Variáveis no modelo: idade, sexo, hábito de fumar, anos de estudo, glicemia > 126mg/dL, pressão arterial, número de fármacos anti-hipertensivos prescritos na avaliação basal e tempo de seguimento.

** Variáveis no modelo: as anteriores mais PA não controlada no último seguimento.

Tabela 4: PA não controlada no último seguimento, eventos clínicos não fatais (ICC, IAM, AVC, Angina, Vasculopatia), morte cardiovascular e morte por qualquer causa de acordo com adesão informada.

	com adesão(n= 302)	sem adesão(n= 842)	P
	% (n)	% (n)	
PA não controlada no último seguimento	74,5 (225)	74,5 (627)	0,99
Eventos cardiovasculares não fatais (ICC, IAM, AVC, Angina, Vasculopatia)	11,3 (34)	10,1 (85)	0,57
Morte cardiovascular	1,7 (5)	0,6 (5)	0,09
Desfecho cardiovascular composto (fatal e não fatal)	12,3 (37)	10,2 (86)	0,33
Morte por qualquer causa	4,0 (12)	1,9 (16)	0,04

Tabela 5 : Frequência de motivos para não seguimento rigoroso do tratamento medicamentoso de acordo com relato de adesão em 100% das consultas.

	Com adesão(n= 302)	Sem adesão(n= 842)	P
	% (n)	%(n)	
PA muito baixa	0,7 (2)	7,7 (65)	<0,001
Ocorrência de EA	0,3 (1)	18,4 (155)	<0,001
PA normalizada	0,3(1)	8,1 (68)	<0,001
Terminou o medicamento	0,3 (1)	7,0 (92)	<0,001
Faltou o medicamento	0,7 (2)	9,7 (82)	<0,001
Medicamentos muitos caros	0,3 (1)	9,9 (83)	<0,001

Tabela 6: EA mais freqüentes na coorte.

Coorte	
(n=1144)	
Boca seca	11,1% (n=127)
Tontura	12,0% (n=137)
Sonolência	9,1% (n=104)
Cefaléia	7,6% (n=87)
Câimbras	5,9% (n=68)
Dor epigástrica	4,5% (n=52)
Dispnéia	2,9% (n=33)
Problemas sexuais	4,7% (n=54)
Constipação	2,9% (n=33)
Outras manifestações Gastrintestinais	2,5% (n=29)
Tosse	2,3% (n=27)
Palpitações	1,0% (n=12)
Insônia	1,0% (n=12)
Calor na face	1,0% (n=12)

Tabela 7: Eventos adversos por grupo terapêutico, relatados por pacientes em monoterapia

	Diuréticos	Betabloqueador	Bloq. canais Ca	IECA	Bloq. Alfa
	(n= 595)	(n= 560)	(n= 376)	(n= 135)	(n= 25)
Boca seca	2,52% (15)	1,60% (9)	3,72% (14)	2,96% (4)	-
Tontura	1,85% (11)	2,68% (15)	6,11% (23)	1,48% (2)	-
Sonolência	2,02% (12)	1,78% (10)	2,39% (9)	-	-
Cefaléia	0,5% (3)	1,25% (7)	7,18% (27)	1,48% (2)	-
Câimbras	2,52% (15)	0,71% (4)	1,86% (7)	0,74% (1)	-
Dor epigástrica	1,01% (6)	1,60% (9)	0,53% (2)	0,74% (1)	-
Dispnéia	0,5% (3)	0,53% (3)	0,53% (2)	1,48% (2)	-
Problemas sexuais	1,51% (9)	1,07% (6)	3,19% (12)	0,74% (1)	-
Constipação	0,17% (1)	1,07% (6)	1,06% (4)	0,74% (1)	-
Outras manifestações	0,67% (4)	0,71% (4)		-	-
Gastrintestinais			1,86% (7)		

Tosse	0,34% (2)	0,18% (1)	0,53% (2)	2,22% (3)	-
Palpitações	-	-	1,33% (5)	-	-
Insônia	0,34% (2)	1,07% (6)	0,26% (1)	-	-
Calor na face	0,17% (1)		1,6% (6)	-	-
Síncope/Hipotensão	-	0,18% (1)	0,26% (1)	-	4% (1)
Edema	-	0,18% (1)	1,06% (4)	-	-
Poliúria	0,34% (2)	0,18% (1)	1,06% (4)	-	-
Manifestações cutâneas	0,17% (1)	0,18% (1)	0,26% (1)	-	-
Outros EA	1,34% (8)	1,42 % (8)	1,06% (4)	1,48% (2)	-
Total	16% (95)	16% (90)	36% (136)	14% (19)	4% (1)

OBS: Nenhum paciente fez uso de vasodilatadores ou antagonistas dos receptores de angiotensina em monoterapia.

ARTIGO EM INGLÊS

Adverse events reduce antihypertensive treatment adherence but are not associated with increasing risk of cardiovascular events: a cohort study

Gonçalves, Carla B.C; Moreira, Leila B.; Fuchs, Flávio D

Pharmacy and Medicine Program, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, Brazil, and Graduate Program in Health Sciences – Cardiology and Cardiovascular Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul School of Medicine, Porto Alegre, Brazil (Ms. Gonçalves); Department of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil (Drs. Fuchs and Moreira); Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul School of Medicine, Porto Alegre, Brazil (Dr. Fuchs); Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul Institute of Basic Health Sciences, Porto Alegre, Brazil (Dr. Moreira).

Corresponding author: Carla B.C. Gonçalves, Curso de Farmácia , Universidade de Passo Fundo - BR 285, Bairro São José, 99052-900 - Cx. Postal 611, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brazil. Phone: (54) 3168499. Email: carlag@upf.br .

3

³ This study was made possible by grants from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul, Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is a leading risk factor for cardiovascular disease, but its management is often unsatisfactory. Poor adherence to antihypertensive treatment has been implicated, as have adverse effects (AEs), but their real magnitude in clinical practice has yet to be determined.

Objectives: To ascertain whether associations exist between AEs and blood pressure (BP) control, incidence of cardiovascular events, and treatment adherence.

Design: Prospective cohort study carried out between 1989 and 2001.

Setting: Outpatient hypertension clinic of a tertiary referral hospital.

Methods: During follow-up visits, patients were asked about adherence to prescribed treatment and emergence of AEs. Those who reported AEs were administered an AE-specific checklist. BP was measured according to standard guidelines and considered well controlled if the mean of two measurements was <140/90mmHg. Endpoints were assessed during follow-up visits and by means of a chart review.

Results: The cohort consisted of 2408 patients, 1144 of whom were included and followed for a mean of 16.4 ± 15.3 months. Of these, 486 (42.4%) reported at least one AE (26 patients with AEs per 1000 person/month; CI 95% 31 – 22). The rate of uncontrolled hypertension was 74.5%. Nonfatal cardiovascular event occurred in 10.8% of patients, and overall mortality was 2.4%. AEs were not associated with the rate of blood pressure control, nonfatal cardiovascular event, cardiovascular death, overall mortality or the composed outcome (fatal and nonfatal cardiovascular events). AEs were associated with lower self-reported adherence (RR=0.73, CI 95% 0.59 – 0.51; P=0.005) and higher median of time to achieving blood pressure control (7.1

months, P25=3 – P75=18.3 vs. 5 months, P25=2.0 P75=11.2; P<0.001). Self-reported adherence was not risk factor for blood pressure control and clinical outcomes. The number of antihypertensive agents prescribed, time of follow-up, blood glucose >126mg/dL and Systolic BP were risk factors for AEs.

Limitations:.

Conclusions: Self-reported AEs are not associated with incidence of cardiovascular events. Time spent to achieving blood pressure control is higher and self-reported treatment adherence is lower in patients with AE. Self-reported treatment adherence is not associated with treatment failure.

Key words: hypertension, adverse events, adherence, effectiveness, treatment, risk factors

INTRODUCTION

Suboptimal blood pressure levels are believed to account for 62% of cerebrovascular disease and 49% of coronary artery disease. Elevated blood pressure is considered a modifiable independent predictor of cardiovascular disease¹, but there is an obvious disconnect between clinical trial (RCT) evidence and clinical practice when it comes to achieving adequate blood pressure (BP) control².

Poor treatment adherence has been singled out as the main factor behind unsatisfactory BP control, and is at least partly due to the adverse effects (AEs) of antihypertensive agents^{3,4,5}, which can lead to modification or even discontinuation of therapy.^{6,7} An adverse event (AE) is any adverse change in health that occurs in a person while he/she is receiving a drug treatment, including adverse drug reaction (ADR). AEs may be as high as 28% in RCT.

Assessment of adherence by means of electronic pill counters has shown that 9% to 37% of patients are inadequately compliant with antihypertensive therapy, while 35% of patients report noncompliance⁸. RCT findings suggest that discontinuation rates may be as high as 15% for angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, 15% to 20% for thiazide diuretics and 20% to 25% for beta-blockers after 6 months of therapy and 20% for calcium channel blockers (CCBs) after 4 years⁹.

In a cohort study of hypertensive patients¹⁰, the overall frequency of AEs to blood pressure-lowering therapy was 39.1%. AEs were associated with the use of more than one hypertensive agent and, in case of monotherapy, with the class of agent. The safest were thiazides (7.6%), whereas CCBs were associated with the highest

AE rate (47.2%). However, the real magnitude of the impact of AEs on treatment adherence rates and BP control in clinical practice has yet to be established clearly¹⁰. The present study sought to ascertain whether an association exists between AEs and BP control, cardiovascular events, and patient-reported treatment adherence in a cohort of hypertensive patients. The secondary objectives were to identify risk factors for AEs and to evaluate the association between adherence and clinical endpoints.

METHODS

This was a prospective cohort study of patients admitted to and followed at the blood pressure clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary referral center in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, between 1989 and 2001. The study was approved by the HCPA Research Ethics Committee, and details on cohort design and findings have been published elsewhere¹¹.

All patients who completed a minimum of one and a maximum of 10 follow-up visits after initial assessment were eligible for inclusion in the cohort, except those for whom insufficient data on study endpoints were available. Initial assessment data were collected over the course of three visits by trained health care providers and included a thorough medical history and physical examination, evaluation of cardiovascular risk factors and socioeconomic data, and BP measurement. The latter was performed according to international guidelines^{12,13}, using cuff diameters appropriate for each patient's arm circumference. The BP value used for initial classification was the mean of two measurements in case of diastolic blood pressure (DBP) >110 mmHg, systolic blood pressure (SBP) >180mmHg or presence of end-organ damage on initial assessment, or the mean of six measurements otherwise. During follow-up visits, patients were asked to report any complaints they felt to be related to use of antihypertensive agents and were inquired as to their adherence to prescribed therapy. Initial questions were open-ended; when patients confirmed the presence of a perceived AE, an AE-specific checklist was used for further assessment. Treatment adherence was classified as "strictly follows [prescribed therapy]," "partly follows," or "does not follow," based solely on self-reporting. Patients were defined as treatment-adherent if they reported strict compliance with prescribed

therapy on 100% of follow-up visits. The study endpoints were uncontrolled BP on last visit (defined as SBP ≥ 140 mmHg and DBP ≥ 90 mmHg, mean of two measurements), nonfatal cardiovascular events (stroke, AMI, CHF, angina, large vessel disease) diagnosed during follow-up by the attending physician, cardiovascular mortality, and all-cause mortality. A chart review was conducted to identify death or cardiovascular endpoints diagnosed by other physicians at the study facility.

AE frequency was quantified as the incidence density rate, which, due to sample size, could be estimated with a precision of $\pm 2.5/1000$ /month, with a 95% confidence interval (CI). Considering the convenience sampling strategy, a proportion of 2 patients unexposed to AEs for every exposed patient, and an uncontrolled AE rate of 70% in the unexposed group, the sample size (1240) yielded 80% statistical power to detect a relative risk (RR) of at least 1.12. Considering nonfatal cardiovascular events, the study had a statistical power of approximately 55% to detect a RR of 1.5.

All statistical analyses used a significance level of 0.05 and 95% confidence intervals. The chi-square or Student *t*-tests were used for assessment of crude associations. Poisson regression was used for analysis of potential independent risk factors for uncontrolled BP, cardiovascular endpoints and mortality, as well as for assessment of the association between AEs and self-reported adherence. Time to first controlled BP was assessed through Kruskal-Wallis test. In multivariate models, covariables were included taking into account between-group differences (Table 1) with $p < 0.1$ and a theoretical confounding potential, such as gender, age, smoking, education and body mass index (due to differences in drug distribution volume) and severity of hypertension (as expressed by baseline SBP and DBP).

RESULTS

Of the 2408 patients in the cohort, 1144 met criteria for inclusion and were followed for a mean of 16.4 ± 15.3 months (median, 12 months). Overall, 486 patients (42.4%) had at least one AE complaint during the follow-up period, for an incidence of 26 cases of AE per 1000 person-months (95% CI 31 - 22/1000 person-months). 95%CI 22 - 31)

The AE group (Table 1) had lower BMI, whereas age, baseline BP, length of follow-up, proportion of patients with blood glucose $>126\text{mg/dL}$ were higher. On multivariate analysis including number of antihypertensive agents, baseline SBP and DBP, BMI, blood glucose $> 126\text{mg/dL}$, age and length of follow-up, the following were identified as independent risk factors directly associated with treatment-emergent AEs: number of antihypertensive agents prescribed at baseline (RR 1.11; 95%CI 1.04–1.18; $p<0.001$), SBP (RR 1.005; 95%CI 1.002–1.009; $p=0.001$), and length of follow-up (RR 1.01; 95%CI 0.005–0.012), whereas BMI was inversely associated with AEs (RR 0.98; 95%CI 0.97–0.99; $p=0.026$).

Approximately two-thirds of patients (74.5%) had uncontrolled BP at last follow-up visit, 119 (10.4%) experienced nonfatal cardiovascular events, 10 (0.9%) died due to cardiovascular causes and 28 (2.4%) regardless of cause. On crude analysis (Table 2), AE occurrence was inversely associated with self-reported adherence and positively associated with uncontrolled blood pressure at last follow-up visit. In the group with AEs was a tendency to higher incidence of nonfatal cardiovascular events, cardiovascular death and overall mortality.

In multivariate models (Table 3) for assessment of independent association between AEs and the clinical endpoints described in Table 2, the following factors were added

as potential confounders: age, gender, smoking status, educational attainment, blood glucose >126 mg/dL, SBP, DBP, number of antihypertensive agents prescribed at baseline and length of follow-up. Uncontrolled BP at last follow-up visit was added to the models for analysis of risk factors for cardiovascular and all-cause mortality. Table 3 shows estimated relative risks for AEs and variables independently associated with adherence, uncontrolled BP and clinical endpoints. AE complaints were not confirmed as an independent risk factor, but they were associated with longer median time to achieving blood pressure control.

Pharmacotherapy had been changed by last follow-up in 36.8% of patients (n=363). Report of an AE at any time during the follow-up period was positively associated with modification of antihypertensive therapy at last follow-up (RR 1.27; 95%CI 1.07–1.51; p=0.006), regardless of gender, age, educational attainment, baseline BP and BP control at last follow-up. Other independently associated risk factors were baseline SBP (RR 1.006; 95%CI 1.002–1.011; p=0.006), blood pressure > 126mg/dL (RR 1.47; 95% CI 1.12 – 1.93; p=0.006) and uncontrolled BP at last follow-up (RR 1.45; 95%CI 1.14–1.83; p=0.002).

Reported adherence was not associated with uncontrolled BP, nonfatal cardiovascular events, cardiovascular mortality or all-cause mortality (Table 4). Reported reasons for nonadherence are listed in Table 5, and AEs that occurred in at least 1% of the sample, in Tables 6 and 7.

DISCUSSION

In this study of over one thousand hypertensive patients under drug therapy, followed over a mean period of 16 months, we found that one out of 50 patients in 1 month of follow-up reports AEs, that he/she links with antihypertensive drugs. Emergence of AEs was associated with lower self-reported treatment adherence and with longer time to achieving blood pressure control. However, exposure to AEs influences neither the rate of hypertension control at the end of follow-up, nor morbimortality.

Several methods have been employed for identification and assessment of AEs. The most widespread approach is identification of AEs during patient visits, followed by analysis, discussion and establishment of causality by an expert committee. Administration of AE questionnaires by nurses is also an alternative, as is asking open-ended AE-related questions at every patient visit or using a predefined checklist based on WHO-recommended AE codes.¹⁴ The method used in the present study underwent no causality analysis and has been proven adequate for identification of treatment-emergent AEs, although weaknesses have been noted¹⁰. The use of open-ended questions, followed by complaint-specific ones, increases the sensitivity of identification of exposure. Regarding AEs, it bears noting that the data collection period was quite long, and thus encompasses a variety of changes in antihypertensive prescription patterns over time, such as nifedipine falling out of favor due to increased cardiovascular risk¹⁵, and introduction of anlodipine.

The rate of uncontrolled BP ($\geq 140/90$ mmHg) detected in this cohort (72.9%) is at the upper bound of those detected in several studies, that range between 29%¹⁶ in clinical trials to 75%³⁸ in epidemiological data. Although reporting AEs had been

associated to 27% reduction in self-reported adherence, it does not explain the rate of uncontrolled BP. Moreover, despite the two months difference to achieving blood pressure control, there was no increasing in clinical events incidence. Beta error can not be excluded since the power to detect 32% difference in the risk of composed endpoint was only 30%. The risk of failure could be reduced by drug therapy adjustment, since AE was associated with increasing probability of change in drug prescription and better effectiveness of therapy. All known strategies for fostering BP control are essentially educational in nature, and consist of actions geared to patients and their health care providers¹⁷, ensuring pharmaceutical care^{18,19}. Once AE was associated with poor adherence, pharmaceutical care oriented to the solution of medication problems may be useful to promote effectiveness of antihypertensive treatment.

In 2004, the cardiovascular mortality rate in Brazil was 159 per 100,000 (184.1 per 100,000 in Southern Brazil). Cardiovascular diseases are the leading cause of death, with cerebrovascular conditions, ischemic heart disease and acute myocardial infarction predominating.²⁰ The composite endpoint (cardiovascular events and cardiovascular mortality) in the present study was lower (10.1%, n=125) than that reported by Weber et al. in their assessment of hypertensive and diabetic patients over a 29-month period (15.44% rate of nonfatal cardiovascular events or cardiovascular mortality)²¹. Lower cardiovascular risk and shorter follow-up of the cohort can explain such difference. An observational study comparing progression to clinical endpoints in two groups of patients who received different angiotensin II receptor antagonists, achieving mean target blood pressure of 132/73 mmHg, found an 8.8% rate for the composite endpoint of cardiovascular disease or cardiovascular

mortality²², in three years. The higher incidence of events in the cohort emphasizes the differences in treatment effectiveness in the real world.

Modifiable and nonmodifiable cardiovascular risk factors have been well established^{23,24}. Zangh et al. identified male gender, age, blood sugar >126 mg/dL, and history of cardiovascular disease as risk factors for cardiovascular event incidence in the Chinese population²⁵, whereas only male gender and blood pressure were associated with an increased risk of cardiovascular and all-cause mortality in our study. Risk factors for the composed end point were age, education and length of follow-up. Those results may be produced by the low number of events and, probably, due to insufficient statistical power.

AE exposure has been reported as a cause of nonadherence^{26, 10, 27, 28} as it was observed in the present study. The most frequent reason for poor adherence was treatment-emergent AE, but reduced access to medicines (high price and absence of medication in the public system) came in second place.

Self-reporting adherence is the most widely used method in clinical practice due to its convenience compared to others methods like electronic pill counter²⁹, qualitative assessment by focus groups²⁷, structured questionnaire-based interviews³⁰, assessment based on drug purchases and dispensing data³⁰, measurement of serum levels of drugs or their metabolites²⁶, use of adherence measurement scales³¹, observation of clinical outcomes³² and pharmacist-based patient follow-up³³. The method adopted herein involves asking patients, during follow-up visits, whether they “strictly follow,” “partly follow” or “do not follow” prescribed therapy. In view of the diversity of methods reported in the literature and their weaknesses, we note that this approach might not be representative of reality, although the rate detected in our

sample (26.4%) was similar or even superior to that usually reported in clinical trials and observational studies of antihypertensive therapy^{34, 35, 36}.

As reported elsewhere in the literature^{36,10} the number of antihypertensive agents prescribed was associated with AEs, with 11% increasing in the risk for every additional agent prescribed. The association with SBP is probably indicative of the severity of hypertension and, thus, of the need to use more drugs, but this association remained significant even after adjusting for treatment, which suggests that patients with higher blood pressure values are at greater risk of complaining of AEs. According to the very concept of an AE, the patient associates his or her complaint with treatment, although the AE will not necessarily be an adverse drug reaction, which may account for the aforementioned independent association. Trevisol et al.³⁷, in a population-based study conducted in Porto Alegre, Brazil, concluded that individuals with hypertension have worse quality of life, particularly when their blood pressure is controlled by drugs. They speculate that the association could be explained by the awareness of having hypertension. If that is true, the severity of hypertension may lead the patient to relate undesirable events with antihypertensive therapy.

Another remarkable finding was the absence of any association between adherence and BP control, nonfatal cardiovascular events, or mortality, which provides further evidence of the difficulty of measuring adherence. Strelec et al.³⁸ used the widely employed Morisk-Green test to assess adherence and also failed to find any association between adherence and BP control, but the accuracy of the test was lower than 60%. The methods (direct and indirect) used to measure adherence are limited, none presenting sensitivity and specificity greater than 80%. The measure of plasmatic level of drug is not easy to use in clinical practice, since monitoring

procedures suffer interference of daily activities. Pill count is the gold standard used in several studies, but it needs wide access to medicines, which is not always true in the Brazilian health public system.

In the present cohort, the factors associated with modification of antihypertensive pharmacotherapy were uncontrolled BP at follow-up, baseline SBP and number of drugs. Past or current AEs were not associated with change in drug therapy. This finding suggests that a complaint of AEs may constitute a risk marker, as, despite seemingly prolonging the time to first controlled BP, AEs were not associated with an increased risk of unfavorable outcomes.

If, on the one hand, the design of the study and the clinical setting, which enable assessment of real-world treatment effectiveness, were major strengths, there is still a possibility of measurement bias due to difficulty in identifying AEs and assessing adherence in clinical practice. Furthermore, the incidence of adverse clinical outcomes was low, thus leading to low statistical power for detection of risk factors, including AE exposure.

In conclusion, the number of antihypertensive agents prescribed, systolic BP, length of follow-up and blood glucose > 126mg/dL were associated with increased risk of AEs, whereas AE is not risk factor for cardiovascular events and mortality. On the other hand it is associated with poor adherence, changes in drug therapy and longer time to achieving blood pressure control, suggesting that AE is only a marker of risk rather than a risk per se. Self-reported adherence is not associated with clinical events. Patients reporting AEs should be under strict follow-up to promote effectiveness of treatment.

REFERENCES

1 Franco OH, Peeters, A.Bonneux, L de Laet, C. Blood Pressure in Adulthood and Life Expectancy With Cardiovascular Disease in Men and Women - Life Course Analysis. *Hypertension*. 2005;46:280-286.

2 Ogedegbe G. Barriers to Optimal Hypertension Control. *The J C Hypertension* (2008)VOL. 10 NO. 8. 644-646.

3 Cohen JS. Adverse drug effects, compliance, and initial doses of antihypertensive drugs recommended by the Joint National Committee vs the Physician's Desk Reference. *Arch Intern Med* (2001) 161(6), 880-885.

4 Jokisalo E, Kumpusalo E, Enlund H, and Takala J. Patient's perceived problems with hypertension and attitudes towards medical treatment. *J Hum Hypertens* (2001) 15, 755-761.

5 Andrade JP, Vilas-Boas F, Chagas H, and Andrade M. Epidemiological Aspects of Adherence to the Treatment of Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2002. 79(4), 380-384.

6 Olsen H, Klemetsrud T, Stokke H, Tretli S, and Westheim A. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. *Blood Press* 1999. 8(2), 94-101.

7 Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, and Williams DW. Placebo-Associated Blood Pressure Response and Adverse Effects in the Treatment of Hypertension: Observations from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arch Intern Med* 2000;160(10), 1449-1454.

8 Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *AJH* 2006; 19:1190–1196.

9 Jones JK, Gorkin L, Lian JF, Staffa JA, Fletcher AP. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: STUDY OF A United Kingdom population. *BMJ*. 1995 311 293-295.

10 Gonçalves CBC, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Adverse events of blood-pressure-lowering drugs: evidence of high incidence in a clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 63:973–978.

11 Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, Moreira WD, Goncalves SC, and Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens* 17(11), 787-790. 2003.

12 Chobanian AV, Bakris GH, Cushman W, and et al. The seventh report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003 289, 2560-2582.

13 The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997 157, 2413-2446.

14 Gonçalves CBC, Moreira LB. Eventos adversos a anti-hipertensivos: qual a real incidência? Hipertensão. 2007. 10(4): 138–143

15 Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation. 1995 Sep 1;92(5):1326-31

16 McKinstry B, Hanley J, Heaney D, McCloughan L, Elton R, JWebb D. Impact on hypertension control of a patient-held guideline: a randomised controlled trial. British Journal of General Practice 2006 November 842-847.

17 Roumie CL, Elasy TA, Greevy R, Griffin MR, Liu X, Stone WJ, Wallston KA, Dittus RS, Alvarez V, Cobb J, Speroff T. Improving Blood Pressure Control through Provider Education, Provider Alerts, and Patient Education A Cluster Randomized Trial. Ann Intern Med. 2006;145:165-175.

18 Wentzlaff DM, Carter BL, Ardery G, Franciscus CL, Doucette WR, Chrischilles EA, Rosenkrans KA, Buys LM. Sustained Blood Pressure Control Following Discontinuation of a Pharmacist Intervention. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13:431–437.

19 Abdullah A, Othman S. The Influence of Self-Owned Home Blood Pressure Monitoring (HBPM) on Primary Care Patients With Hypertension: a Qualitative Study. BMC Fam Pract. 2011 Dec 30;12(1):143.

20 SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde/MS. SAÚDE BRASIL 2004 – UMA ANÁLISE DA SITUAÇÃO DE SAÚDE. Retrieved 18 September 2011 from <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=24421>

21 Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlöf B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B. Cardiovascular Events During Differing Hypertension Therapies in Patients With Diabetes. J Am Coll Cardiol 2010;56:77–85.

22 Kjeldsen SE, Sta J, Hasvol P, Bodegar J, Olsson U, Russell D. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. Journal of Human Hypertension (2010) 24, 263–273

23 Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Larochelle P, McInnes GT, Mallion JM, Ruilope L, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. J Hypertens. 2001 Jun; 19(6):1149-59.

24 Franco OH, Peeters, A. Bonneux, L de Laet, C. Blood Pressure in Adulthood and Life Expectancy With Cardiovascular Disease in Men and Women - Life Course Analysis. *Hypertension*. 2005;46:280-286.

25 Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A; FEVER Study Group. Effects of individual risk factors on the residual risk of cardiovascular events in a population of treated Chinese patients with hypertension: data from the Felodipine Event Reduction (FEVER) study. *J Hypertens*. 2010 Oct;28(10):2016-25.

26 Frishman WH. Importance of Medication Adherence in Cardiovascular Disease and the Value of Once-Daily Treatment Regimens. *Cardiology in Review* 2007;15: 257–263

27 Marx G, Witte N, Himmel W, Kuhnel S, Simmenroth-Nayda A, Koschack A. Accepting the unacceptable: Medication adherence and different types of action patterns among patients with high blood pressure. *Patient Education and Counseling* 85 (2011) 468–474

28 Krousel-Wood MA, Muntner P, Islam T, Morisky DE, Webber LS. Barriers to and Determinants of Medication Adherence in Hypertension Management: Perspective of the Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults (CoSMO). *Med Clin North Am*. 2009 May ; 93(3): 753–769.

;

29 Wetzels GEC, Nelemans PJ, Schouten JSAG, Van Wijk BLG, Prins M. All that glitters is not gold: a comparison of electronic monitoring versus filled prescriptions – an observational study. *BMC Health Services Research* 2006, 6:8.

30 Hekler EB, Lambert J, Leventhal E, Leventhal H, Jahn E, Contrada RJ. Commonsense illness beliefs, adherence behaviors, and hypertension control among African Americans. *J Behav Med* (2008) 31:391–400

31 Ogedegbe G, Mancuso C, Allegrante JP, Charlson ME. Development and evaluation of a medication adherence self-efficacy scale in hypertensive African-American patients. *Journal of Clinical Epidemiology*; 2003. 56:520-529.

32 Haynes RB, MacDonald HP, Garg AX. Helping Patients Follow Prescribed Treatment: Clinical Applications. *JAMA* 2002; 288(22)2880;2883.

33 de Castro MS, Fuchs FD, Santos MC, Maximiliano P, Gus M, Moreira LB, Ferreira MB. Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension. Report of a double-blind clinical trial with ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 2006 May;19(5):528-33.

34 Contreras EM, Guillén VG, Martínez JJC, Claros NM, Wichmann MF von, Pablos JLM, Martín FA, García TG, García JE. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria*. 2006;38(6):325-32.

35 Borzecki AM, Oliveria SA, Berlowitz DR, Barriers to hypertension control. *American Heart Journal* (2005) 149-5.785-794.

36 Steiner JF, Ho PM, Beaty BL, Dickinson LM, Hanratty R, Zeng C, Tavel HM, Havranek EP, Davidson AJ, Magid DJ, Estacio RO. Sociodemographic and Clinical Characteristics Are Not Clinically Useful Predictors of Refill Adherence in Patients With Hypertension. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:451-457.

37 Trevisol DJ, Moreira LB, Fuchs FD, Fuchs SC. Health-related quality of life is worse in individuals with hypertension under drug treatment: results of population-based study. *J Hum Hypertens*. 2012 Jun;26(6):374-80. doi: 10.1038/jhh.2011.48. Epub 2011 May 19.

38 Strelec MAAM, Pierin AMG, Mion Jr D. The Influence of Patient's Consciousness Regarding High Blood Pressure and Patient's Attitude in Face of Disease Controlling Medicine Intake. *Arq Bras Cardiol* 2003 81 (4), 349-54.

TABLES

Table 1: Sample profile at initial assessment, stratified by presence or absence of AEs

	Overall (n=1144)	AEs absent (n=752)	AEs present (n=488)	P
Age (years \pm SD)	56 \pm 13.7	52.2 \pm 12.5	57.2 \pm 13.9	0.017
Educational attainment (years \pm SD)	6.0 \pm 3.6	6.1 \pm 3.6	5.9 \pm 3.4	0.530
BMI (kg/m ² \pm SD)	29.0 \pm 5.1	29.3 \pm 5.2	28.6 \pm 5.0	0.025
SBP (mmHg \pm SD)	159.8 \pm 26.6	155.1 \pm 24.4	166.1 \pm 28.3	0.000
DBP (mmHg \pm SD)	95.6 \pm 15.3	93.7 \pm 14.1	98.1 \pm 16.5	0.000
No. medical consultation	4.7 \pm 3.1	3,9 \pm 2,9	5.8 \pm 3.0	0.000
Follow-up (months \pm SD)	16.4 \pm 15.3	15.0 \pm 14.9	18.2 \pm 15.6	0.000
Time to first controlled BP	10.14 \pm 12.0	8.9 \pm 10.9	11.8 \pm 13.1	<0.001
Female gender (%)	68.7	68.2	69.3	0.690
White skin color (%)	81	81.5	80.3	0.632
Smokers (%)	17.2	17,7	16.9	0.715
Blood glucose >126 mg/dL (%)	5.9	4.4	7.8	0.015
Prior treatment (%)	79.3	78.7	80.1	0.560
No. agents on initial assessment (%)				
None	40.6	47.0	32.1	
One	29.3	27.4	31.9	0.000
Two	20.1	18.7	22.0	
Three	8.0	5.6	11.1	
Four	2.0	1.4	2.9	

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; N, number of patients; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation.

Table 2: Patient-reported adherence, uncontrolled BP at last follow-up visit, nonfatal clinical events, cardiovascular mortality, and all-cause mortality according to presence or absence of AEs.

	AE (n= 488)	No AE (n= 752)	p
Patient-reported adherence	21.4% (n=104)	30.1% (n=198)	0.001
Uncontrolled BP on last follow-up visit	78.3% (n=381)	71.6% (n=471)	0.009
Nonfatal cardiovascular events (CHF, AMI, stroke, angina, large vessel disease)	12.1% (n=59)	9.1% (n=60)	0.098
Cardiovascular mortality	1.4% (n=7)	0.5% (n=3)	0.077
All-cause mortality	2.7% (n=13)	2.3% (n=15)	0.669

AMI, acute myocardial infarction; CHF, congestive heart failure.

Table 3: Adjusted relative risk for, uncontrolled BP, nonfatal cardiovascular events, cardiovascular mortality, and all-cause mortality, according to the presence of AEs and independent risk factors identified on Poisson regression.

	RR_{adj}	95%CI	p
Endpoint: Uncontrolled BP at last follow-up visit *			
Factor:			
Complaint of treatment-emergent AEs	1.02	0.952–1.093	0.574
Age	1.004	1.001–1.007	0.020
Male gender	1.085	1.011–1.164	0.023
SBP	1.005	1.003–1.006	0.001
DBP	1.005	1.002–1.007	0.001
Blood glucose >126 mg/dL	1.189	1.080–1.308	0.000
Endpoint: nonfatal cardiovascular event *			
Factor:			
Complaint of treatment-emergent AEs	1.333	0.898–1.980	0.154
Length of follow-up	0.979	0.965–0.993	0.004
Educational attainment	0.930	0.876–0.985	0.013

Table 3 (continued)

	RR _{adj}	95%CI	p
Endpoint: cardiovascular mortality**			
Factor:			
Complaint of treatment-emergent AEs	2.637	0.722–9.634	0.143
Male gender	8.616	1.643–45.162	0.011
Endpoint: all-cause mortality**			
Factor:			
Complaint of treatment-emergent AEs	0.967	0.427–2.187	0.935
Male gender	2.885	1.318–6.315	0.008
Baseline SBP	1.020	1.007–1.033	0.003
Baseline DBP	0.979	0.958–0.998	0.029
Composite endpoint: nonfatal cardiovascular event and cardiovascular mortality**			
Factor:			
Complaint of treatment-emergent AEs	1.317	0.922 – 1.881	0.130
Age	1.023	1.007 – 1.039	0.005
Educational attainment	0.931	0.885 – 0.979	0.006
Length of follow-up	0.984	0.971 – 0.997	0.014
Male gender	1.389	0.949 – 2.033	0.091

*Variables model: age, gender, smoker, educational attainment, Blood glucose >126 mg/dL, blood pressure, no. agents on initial assessment and length of follow-up.

** Variables model: age, gender, smoker, educational attainment, Blood glucose >126 mg/dL, blood pressure, no. agents on initial assessment, length of follow-up and Uncontrolled BP at last follow-up visit.

Table 4: Uncontrolled BP at last follow-up visit, nonfatal cardiovascular events (CHF, AMI, stroke, angina, large vessel disease), cardiovascular mortality, and all-cause mortality according to reported adherence.

	Adherent (n= 302)	Nonadherent (n= 842)	p
Uncontrolled BP at last follow-up visit	74.5% (n=225)	74.5% (n=627)	0.99
Nonfatal cardiovascular events (CHF, AMI, stroke, angina, large vessel disease)	11.3% (n=34)	10.1% (n=85)	0.57
Cardiovascular mortality	1.7 % (n=5)	0.6% (n=5)	0.09
Cardiovascular composite endpoint (fatal and non fatal)	12.3 (37)	10.2 (86)	0.33
All-cause mortality	4.0 % (n=12)	1.9% (n=16)	0.04

Table 5 : Reasons for less than strict adherence to prescribed therapy according to adherence status (>100% or <100% reported adherence)

	Adherent % (n= 302)	Nonadherent (n= 842)	p
Low BP	0.7 (n=2)	7.7 (n=65)	<0.001
Treatment-emergent AEs	0.3 (n=1)	18.4 (n=155)	<0.001
Normal BP	0.3(n=1)	8.1 (n=68)	<0.001
Ran out of drug	0.3 (n=1)	7.0 (n=92)	<0.001
Drug shortage	0.7 (n=2)	9.7 (n=82)	<0.001
Drug cost	0.3 (n=1)	9.9 (n=83)	<0.001

Table 6: Most common AEs in the study cohort.

	Rate % (n=1144)
Dry mouth	11.1 (n=127)
Dizziness	12.0 (n=137)
Drowsiness	9.1 (n=104)
Headache	7.6 (n=87)
Cramps	5.9 (n=68)
Epigastric pain	4.5 (n=52)
Dyspnea	2.9 (n=33)
Sexual dysfunction	4.7 (n=54)
Constipation	2.9 (n=33)
Other GI complaints	2.5 (n=29)
Cough	2.3 (n=27)
Palpitations	1.0 (n=12)
Insomnia	1.0 (n=12)
Flushing	1.0 (n=12)

Table 7: More frequent Adverse Events in the cohort according to the drug monotherapy. (ACE-I= angiotensin converting enzyme-inhibitors; CCBs= calcium channel blockers; NI = not identified).

	Thiazides	Beta-blockers	CCBs %	ACE-I %	Alfa blockers %
	%	%	(n= 376)	(n= 135)	(n= 25)
	(n= 595)	(n= 560)			
Dry mouth	2.52(n=15)	1.60(n=9)	3.72(n=14)	2.96(n=4)	NI
Dizziness	1.85(n=11)	2.68(n=15)	6.11(n=23)	1.48(n=2)	NI
Drowsiness	2.02(n=12)	1.78(n=10)	2.39(n=9)	NI	NI
Headache	0.5(n=3)	1.25(n=7)	7.18(n=27)	1.48(n=2)	NI
Cramps	2.52(n=15)	0.71(n=4)	1.86(n=7)	0.74(n=1)	NI
Epigastric pain	1.01(n=6)	1.60(n=9)	0.53(n=2)	0.74(n=1)	NI
Dyspnea	0.5(n=3)	0.53(n=3)	0.53(n=2)	1.48(n=2)	NI
Sexual dysfunction	1.51(n=9)	1.07(n=6)	3.19(n=12)	0.74(n=1)	NI
Constipation	0.17(n=1)	1.07(n=6)	1.06(n=4)	0.74(n=1)	NI
Other GI complaints	0.67(n=4)	0.71(n=4)	1.86(n=7)	NI	NI
Cough	0.34(n=2)	0.18(n=1)	0.53(n=2)	2.22(n=3)	NI

Palpitations	-	-	1.33(n=5)	NI	NI
Insomnia	0.34(n=2)	1.07(n=6)	0.26(n=1)	NI	NI
Flushing	0.17(n=1)		1.6(n=6)	NI	NI
Syncope/Hypotension	-	0.18(n=1)	0.26(n=1)	NI	4(n=1)
Edema	-	0.18(n=1)	1.06(n=4)	NI	NI
Polyuria	0.34(n=2)	0.18(n=1)	1.06(n=4)	NI	NI
Cutaneous manifestations	0.17(n=1)	0.18(n=1)	0.26(n=1)	NI	NI
Outros EA	1.34(n=8)	1.42 (n=8)	1.06(n=4)	1.48(n=2)	NI
Total	16(n=95)	16(n=90)	36(n=136)	14(n=19)	4(n=1)

ANEXOS

FICHA I – DADOS BÁSICOS

UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA
AMBULATÓRIO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL
FICHA I: DADOS BÁSICOS

DADOS DE CADASTRO

CASO Nº: _____ REGISTRO: _____ MÊS E ANO DA COLETA DOS DADOS BÁSICOS: ____/____/____

SOBRENOME: _____ NOME: _____

NASCIMENTO: ____/____/____ SEXO: _____ COR: _____ ESTADO CIVIL: _____ PROF.: _____

ENDEREÇO RESIDENCIAL: _____ TELEFONE: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____ CEP.: _____

ENDEREÇO PROFISSIONAL: _____ TELEFONE: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____ CEP.: _____

NOME DE PARENTE/AMIGO: _____

ENDEREÇO DE PARENTE/AMIGO: _____ TELEFONE: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____ CEP.: _____

DADOS DE HISTÓRIA

01. O paciente sabe ter pressão alta? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 10)

02. Em caso afirmativo, como soube? _____

- | | | |
|------------------------|----------------------------------|------------------|
| 1. Médico | 4. Medidores de rua/supermercado | 8. Não se aplica |
| 2. Enfermeiro/auxiliar | 5. Suspeita ter | 9. Não se lembra |
| 3. Banco de sangue | 6. Outros: _____ | |

03. Desde quando sabe ter pressão alta? _____

- | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 1. Há menos de 1 ano | 4. De 5 anos a menos de 10 anos | 6. Há mais de 20 anos |
| 2. De 1 ano a menos de 3 anos | 5. De 10 a menos de 20 anos | 8. Não se aplica |
| 3. De 3 anos a menos de 5 anos | | |

04. Que medicamentos para a pressão está usando? _____

NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1. _____	_____	_____	_____	_____
2. _____	_____	_____	_____	_____
3. _____	_____	_____	_____	_____

05. Que medicamentos usou anteriormente para a pressão? _____

NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1. _____	_____	_____	_____	_____
2. _____	_____	_____	_____	_____
3. _____	_____	_____	_____	_____

06. Assinale os motivos para o abandono: _____

- | | | |
|----------------------------|--------------------------------------|------------------|
| 1. Efeitos adversos | 4. O médico mandou parar | 8. Não se aplica |
| 2. Achou que estava curado | 5. Achou que a pressão baixou demais | 9. Não se lembra |
| 3. Custo | 6. Outro: _____ | |

07. Houve recomendação de tratamento não-farmacológico prévio? _____

- | | | |
|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Não houve | 5. Diminuir sal da comida | 11. Parar o anticoncepcional hormonal |
| 2. Parar de fumar | 6. Diminuir as gorduras animais | 12. Outra: _____ |
| 3. Diminuir as bebidas | 7. Diminuir o peso | 88. Não se aplica |
| 4. Fazer exercícios | 10. Aumentar ingestão de frutos/verd. | 99. Não se lembra |

SAG-036 - 1

08. Quais das medidas recomendadas o paciente segue? _____ (USE O CÓDIGO ACIMA).

09. O paciente usa ou usou outros tratamentos alternativos para a hipertensão? _____

- | | | |
|--------------------|-----------------|------------------|
| 1. Não usa ou usou | 4. Espiritismo | 8. Não se aplica |
| 2. Homeopatia | 5. Outro: _____ | 9. Não lembra |
| 3. Chás: _____ | | |

10. O paciente tem falta de ar? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 13)

11. Qual a relação da falta de ar com os esforços físicos? _____

- | | | |
|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 1. Ocorre aos grandes esforços | 6. Ocorre ao deitar | 7. Surge em crises paroxísticas |
| 2. Ocorre aos médios esforços | 5. Melhora com os esforços | 8. Não se aplica |
| 3. Ocorre aos pequenos esforços | 6. Não tem relação com os esforços | |

12. Se a dispnéia tem relação com os esforços: _____

- | | | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------|
| 1. Tem piorado progressivamente | 2. Tem melhorado progressivamente | 3. Não tem se modificado | 8. Não se aplica |
|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------|

13. O paciente tem ou teve dor ou desconforto no peito? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 19)

14. Qual a relação com caminhar rápido ou subir uma lomba/escada? _____

- | | | |
|-----------------------|--------------------|---------------|
| 1. É desencadeada por | 3. Não tem relação | 9. Não lembra |
| 2. Alivia | 8. Não se aplica | |

15. Se o paciente pára de caminhar rápido ou subir a lomba/escada, a dor/desconforto: _____

- | | | |
|-----------|---------------|------------------|
| 1. Alivia | 2. Não alivia | 8. Não se aplica |
|-----------|---------------|------------------|

16. Se alivia, em quanto tempo? _____

- | | | | |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| 1. Menos de 5 minutos | 2. Menos de 10 minutos | 3. Mais de 10 minutos | 8. Não se aplica |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------|

17. A dor é desencadeada por algumas das seguintes situações? _____

- | | | | |
|---------------|-------------|------------------|-------------------|
| 1. Emoções | 4. Deitar | 7. Frio | 88. Não se aplica |
| 2. Nervosismo | 5. Tossir | 10. Repouso | 99. Não lembra |
| 3. Refeição | 6. Respirar | 11. Outro: _____ | |

18. Qual o lugar da dor: _____

- | | | |
|-----------------------------|--------------------|------------------|
| 1. Esterno médio e superior | 4. MSE | 6. Outro: _____ |
| 2. Esterno inferior | 5. Sobre o coração | 8. Não se aplica |
| 3. Face anterior do tórax | | |

19. O paciente tem dor no(s) membro(s) inferior(es)? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 25)

20. Em que parte? _____ 1. Na(s) panturrilha(s) 2. Outro(s): _____ 8. Não se aplica

21. Qual a relação com caminhar rápido ou subir uma lomba/escada? _____

- | | | | | |
|-----------------------|-----------|--------------------|------------------|---------------|
| 1. É desencadeada por | 2. Alivia | 3. Não tem relação | 8. Não se aplica | 9. Não lembra |
|-----------------------|-----------|--------------------|------------------|---------------|

22. O que ocorre com a dor se permanece caminhando/subindo? _____

- | | | | | |
|----------|-----------|-----------------|------------------|---------------|
| 1. Piora | 2. Alivia | 3. Não modifica | 8. Não se aplica | 9. Não lembra |
|----------|-----------|-----------------|------------------|---------------|

23. O que ocorre se paciente pára: _____

- | | | | | |
|-----------|---------------|-----------------|------------------|---------------|
| 1. Alivia | 2. Não alivia | 3. Não modifica | 8. Não se aplica | 9. Não lembra |
|-----------|---------------|-----------------|------------------|---------------|

24. Se alivia, em quanto tempo: _____

- | | | | |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| 1. Menos de 5 minutos | 2. Menos de 10 minutos | 3. Mais de 10 minutos | 8. Não se aplica |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------|

25. O paciente se queixa de palpitações? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 27)

26. As palpitações ocorrem: _____

1. Aos esforços 3. Em crises paroxísticas 5. Sem correlação evidenciada
2. Em repouso 4. Outro: _____ 8. Não tem palpitações

27. Há queixas potencialmente atribuíveis a problema neurológico? _____

1. Não há queixas 5. Alterações de marcha 10. Alterações de memória recente
2. Diminuição de força 6. Tremor de extremidades 11. Alterações de memória remota
3. Alterações de sensibilidade 7. Outro: _____ 88. Não se aplica
4. Alterações de equilíbrio

28. Na família biológica do paciente tem alguém com pressão alta? _____

0. Ninguém 2. Mãe 4. Tios 6. Filhos 8. Não se aplica
1. Pai 3. Irmãos 5. Avós 7. Primos 9. Ignorado

29. Na família biológica alguém teve provável infarto do miocárdio, AVC ou morte súbita antes dos 60 anos? _____

0. Ninguém 2. Mãe 4. Tios 6. Filhos 8. Não se aplica
1. Pai 3. Irmãos 5. Avós 7. Primos 9. Ignorado

30. O paciente fuma? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 34) 3. Não fuma mais, parou há _____ meses _____ anos

31. O que o paciente fuma(va)? _____

1. Cigarro com filtro 3. Palheiro 5. Outro: _____
2. Cigarro sem filtro 4. Charuto

32. Preencha o quadro:

TIPO	IDADE			QUANTIDADE	
	INICIOU	PAROU	CONTINUA	DIA	SEMANA
1	_____	_____	_____	_____	_____
2	_____	_____	_____	_____	_____
3	_____	_____	_____	_____	_____

33. O paciente já parou de fumar por algum tempo? _____

0. Não 4. De 3 anos a menos de 5 anos 7. Há 20 anos ou mais
1. Menos de 6 meses 5. De 5 anos a menos de 10 anos 8. Não se aplica
2. De 6 meses a menos de 1 ano 6. De 10 anos a menos de 20 anos 9. Não lembra
3. De 1 ano a menos de 3 anos

34. O paciente tem alguma atividade física regular? _____

1. Não tem atividade 3. Corre regularmente 5. Outra: _____
2. Caminha regularmente 4. Tem atividade física associada ao trabalho

35. O paciente costuma tomar bebidas alcoólicas? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 37)

36. Especifique o tipo e a quantidade usada: _____

1. Cerveja 5. Mistura duas _____ + _____
2. Cachaça 6. Mistura três _____ + _____ + _____
3. Vinho 7. Outro: _____
4. Conhaque 8. Não se aplica
9. Não bebe mais

TIPO	IDADE			UNIDADES POR SEMANA	
	INICIOU	PAROU	CONTINUA	UNIDADE	NÚMERO
1	_____	_____	_____	_____	x _____
2	_____	_____	_____	_____	x _____
3	_____	_____	_____	_____	x _____
4	_____	_____	_____	_____	x _____
5	_____	_____	_____	_____	x _____

UNIDADE: 1. Martelo (100ml) 3. Cálice (???ml) 5. 1/2 Garrafa (300ml) 7. 1 lata (350ml)
 2. Copo comum (250ml) 4. Dose (60ml) 6. 1 Garrafa (600ml)

37. Anote outros diagnósticos estabelecidos anotados no prontuário:

DIAGNÓSTICO	DATA	CID	DIAGNÓSTICO	DATA	CID
1. _____	_____	_____	1. _____	_____	_____
2. _____	_____	_____	2. _____	_____	_____
3. _____	_____	_____	3. _____	_____	_____

38. Anote outras doenças que o paciente refere ter:

DIAGNÓSTICO	DATA	CID	DIAGNÓSTICO	DATA	CID
1. _____	_____	_____	1. _____	_____	_____
2. _____	_____	_____	2. _____	_____	_____
3. _____	_____	_____	3. _____	_____	_____

39. Que outras queixas, não devidas às doenças referidas acima, o paciente informa ter: _____

- | | | | |
|-------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------|
| 1. Cefaléia | 6. Problemas ginecológicos | 13. Dor osteoarticular | 18. Alergia |
| 2. Ansiedade patológica | 7. Deficiência visual | 14. Anorexia | 19. Outro: _____ |
| 3. Insônia | 10. Deficiência auditiva | 15. Cansaço | 88. Não se aplica |
| 4. Constipação | 11. Problemas dermatológicos | 16. Obstrução nasal | 99. Não lembra |
| 5. Dispepsia | 12. Problemas sexuais | 17. Tosse | |

40. Que remédios usa/usou para esse(s) doença(s) ou sintoma(s)?

NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1. _____	_____	_____	_____	_____
2. _____	_____	_____	_____	_____
3. _____	_____	_____	_____	_____
4. _____	_____	_____	_____	_____

41. Que outros tratamentos, como homeopatia, chás, cirurgia, espiritismo, umbanda, outro, usa/usou para esta(s) doença(s)?

- | | |
|----------|----------|
| 1. _____ | 4. _____ |
| 2. _____ | 5. _____ |
| 3. _____ | 6. _____ |

42. Que outros remédios usou na última semana?

NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1. _____	_____	_____	_____	_____
2. _____	_____	_____	_____	_____
3. _____	_____	_____	_____	_____
4. _____	_____	_____	_____	_____

SE O PACIENTE FOR DO SEXO MASCULINO PULAR PARA A PERGUNTA 50

43. A paciente já esteve grávida? _____ 1. Sim 2. Não

44. Quantas vezes? 1. _____ 8. Não se aplica

45. Quantos filhos nasceram vivos? 1. _____ 8. Não se aplica
46. A paciente teve pressão alta durante alguma gravidez? _____ 1. Sim 2. Não 8. Não se aplica 9. Não sabe
47. A paciente faz ou fez anticoncepção? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA PERGUNTA 50) 8. Não se aplica
48. Que método emprega ou empregou? _____
 1. Tabela 3. Pílula: _____ 5. Diafragma 8. Não se aplica
 2. Camisinha 4. DIU 7. Outro: _____
49. Se usa ou usou pílula, por quanto tempo (desconte interrupções)? _____
 1. Menos de 6 meses 4. De 3 anos a menos de 5 anos 7. Há 20 anos ou mais
 2. De 6 meses a menos de 1 ano 5. De 5 anos a menos de 10 anos 8. Não se aplica
 3. De 1 ano a menos de 3 anos 6. De 10 anos a menos de 20 9. Não sabe
50. O paciente estudou no colégio? _____ 0. Não estudou 1. _____ série do _____ grau
51. Quem é o principal responsável pela renda familiar? _____
 1. O próprio paciente 3. A esposa/companheira 5. Outro: _____
 2. O marido/companheiro 4. Ambos 9. Não sabe
52. A principal fonte de renda é: _____
 1. Empregador 3. Emprego público 5. Aposentado
 2. Assalariado empresa particular 4. Autônomo 9. Não sabe
53. A renda familiar mensal estimada em salários mínimos é: _____
 1. Até um salário 3. De três a dez salários 5. De vinte a cinquenta
 2. De um a três salários 4. De dez a vinte salários 6. Mais de cinquenta

DADOS DE EXAME FÍSICO

54. PRESSÃO ARTERIAL

PA1: _____ / _____ mmHg PA2: _____ / _____ mmHg
 PA3: _____ / _____ mmHg PA4: _____ / _____ mmHg PA CLASSIFICATÓRIA: _____ / _____ mmHg
 PA5: _____ / _____ mmHg PA6: _____ / _____ mmHg

55. Classificação da pressão arterial: _____

1. Pressão arterial normal 5. Hipertensão severa
 2. Pressão arterial normal-alta 6. Hipertensão sistólica limítrofe isolada
 3. Hipertensão leve 7. Hipertensão sistólica isolada
 4. Hipertensão moderada 10. Não classificado por uso anti-hipertensivo

56. Frequência cardíaca:

FC1: _____ bpm FC3: _____ bpm FC5: _____ bpm FCmédia: _____ bpm
 FC2: _____ bpm FC4: _____ bpm FC6: _____ bpm

57. PESO: _____ Kg

58. ALTURA: _____ cm

59. CIRCUNFERÊNCIA BRAQUIAL: _____ cm

60. QUADRIL: _____ cm

61. CINTURA: _____ cm

62. Inspeção e palpação do ictus cordis: _____

1. Ictus invisível e impalpável 3. Palpável com impulsão pré-sistólica 4. Palpável em decúbito lat. E
 2. Palpável normal 4. Palpável impulsivo

63. Extensão do ictus cordis: _____
 1. Uma polpa digital 2. Duas polpas digitais 3. Três ou mais polpas 8. Não se aplica
64. Posição do ictus cordis: _____
 1. 5ª EIE, LHC 3. 5ª EIE, LAA 5. 6ª EIE, entre LHC e LAA 7. Outro: _____
 2. 5ª EIE, entre LHC e LAA 4. 6ª EIE, LHC 6. 6ª EIE, LAA 8. Não se aplica
65. Há impulsão para-esternal esquerda? _____ 1. Sim 2. Não
66. Os pulsos carotídeos são: _____
 1. Normais 3. Com ascensão e queda rápidas 5. Impalpável a E 7. Com sopro E
 2. Com ascensão lenta 4. Impalpável a D 6. Com sopro D
67. Há sopros no precórdio: _____
 1. Não há sopros 3. Em área aórtica 5. Em área pulmonar
 2. Em área de ventr. E 4. em área de ventr. D
68. Intensidade do sopro em cruzes em seis: _____
 1. Uma 2. Duas 3. Três 4. Quatro 5. Cinco 6. Seis 8. Não se aplica
69. A terceira bulha é audível? _____ 1. Sim 2. Não
70. A quarta bulha é audível? _____ 1. Sim 2. Não
71. A segunda bulha é: _____ 1. Normal 2. Hipofonética 3. Hiperfonética
72. O ritmo cardíaco é: _____
 1. Regular 2. Irregular, sugere extrassístolia 3. Irregular, sugere fibrilação atrial 4. Irregular inespecífico
73. Há turgência jugular a 45º? _____ 1. Sim 2. Não
74. Há edemas de membros inferiores? _____ 1. Uma cruz em 4 2. Duas 3. Três 4. Quatro 5. Não há edema
75. A tireóide é: _____ 1. Impalpável 2. Palpável normal 3. Palpável aumentada de volume
76. Anote a frequência respiratória em repouso: _____ mmm
77. Anote as anormalidades de semiologia respiratória: _____
 1. Não há anormalidade 4. Diminuição do MV à E 7. Estertores
 2. Aumento do diâmetro AP 5. Sibilos 10. Outra: _____
 3. Diminuição do MV à D 6. Roncos
78. Há massas palpáveis no abdômen? _____
 1. Não 3. Sim, sugere fígado aumentado 5. Sim, outra: _____
 2. Sim, sugere rins aumentados 4. Sim, sugere baço aumentado
79. A aorta é palpável no abdômen? _____
 1. Não 3. Sim, aparentemente normal 3. Sim, sugere dilatação aneurismática
80. Há sopros no abdômen? _____
 1. Não 3. Sim, na altura da artéria renal E 5. Sim, sobre as artérias ilíacas
 2. Sim, na altura da artéria renal D 4. Sim, sobre a aorta 6. Sim, outra: _____

189-018 - 4

81. Exame dos pulsos periféricos: anote os seguintes códigos:

- | | | | |
|----------------|---------------------------|------------------|------------------------------|
| 1. Normais | 3. Ausente a E | 5. Diminuído à D | 7. Diminuídos bilateralmente |
| 2. Ausente a D | 4. Ausente bilateralmente | 6. Diminuído à E | 10. Com sopro (femorais) |

Pulso braquial: _____ Pulso tibial anterior: _____ Pulso femoral: _____
 Pulso cubital: _____ Pulso tibial posterior: _____ Pulso radial: _____

82. Anormalidades no exame neurológico: _____

- | | | |
|---------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 1. Não há alteração | 5. Hemiparesia a E | 10. Distúrbio de equilíbrio |
| 2. Hemiplegia a D | 6. Alterações de sensibilidade | 11. Afasia/disfasia |
| 3. Hemiplegia a E | 7. Alteração par craneano: | 12. Outra: _____ |
| 4. Hemiparesia a D | | |

83. Anormalidades do fundo de olho: _____

- | | | | |
|-----------------------------|-----------------------|---------------|--------------------|
| 1. Sem anormalidade | 3. Apagamento venoso | 5. Exsudatos | 7. Edema de papila |
| 2. Estreitamento arteriolar | 4. Repesamento venoso | 6. Hemorragia | |

RESULTADO DOS EXAMES COMPLEMENTARES

84. Exame qualitativo de urina: _____

- | | | |
|---------------------|-------------------------|---------------------------------|
| 1. Sem alterações | 5. Proteinúria moderada | 10. Cilindros granulosos: _____ |
| 2. Hematúria | 6. Proteinúria maciça | 11. Cilindros hialinos: _____ |
| 3. Leucocitúria | 7. Glicosúria | 12. Cilindros hemáticos: _____ |
| 4. Proteinúria leve | | |

85. Creatinina: _____ mg/dl 86. Potássio: _____ mEq/l 87. Colesterol: _____ mg/dl

88. Glicemia em jejum: _____ mg/dl 89. ECG: (ver se há códigos padronizados)

90. Outros exames feitos; anote o tipo e resultado

1. _____ : _____
2. _____ : _____
3. _____ : _____
4. _____ : _____

DIAGNÓSTICOS ESTABELECIDOS APÓS AVALIAÇÃO INICIAL

91. Considere os diagnósticos constantes de prontuário (pergunta...), os diagnósticos referidos pelo paciente e que foram confirmados, e outros eventualmente estabelecidos:

DIAGNÓSTICO	CID	DIAGNÓSTICO	CID
1. _____	_____	4. _____	_____
2. _____	_____	5. _____	_____
3. _____	_____	6. _____	_____

92. Assinale os achados relacionados à repercussão cardiovascular de hipertensão: _____

- | | |
|---|---|
| 1. Insuficiência cardíaca E classe I | 11. Angina de Prinzmetal |
| 2. Insuficiência cardíaca E classe II | 12. Dor torácica de etiologia duvidosa para cardiopatia isquêmica |
| 3. Insuficiência cardíaca E classe III | 13. Dor torácica de outra etiologia |
| 4. Insuficiência cardíaca E classe IV | 14. Claudicação intermitente |
| 5. Dispnéia não devida à insuficiência cardíaca | 15. Dor nos membros inferiores de outra etiologia |
| 6. Insuficiência cardíaca direita | 16. Acidente vascular cerebral prévio |
| 7. Angina de peito estável | 17. Outro: _____ |
| 10. Angina de peito instável | 88. Não há nenhuma repercussões suspeitadas |

CONDUTA APÓS A AVALIAÇÃO INICIAL

93. Assinale o plano inicial para o paciente: _____

1. Retorno à consulta em dois anos, sem recomendações específicas
2. Retorno à consulta em dois anos, com recomendação para controle de fatores de risco para doença cardiovascular
3. Retorno à consulta em um ano, com recomendação para controle de fat. de risco para hipertensão ou doença cardiov.
4. Indicado tratamento não-medicamentoso
5. Manter o tratamento medicamentoso em uso
6. Indicado tratamento medicamentoso
7. Encaminhado a outro ambulatório: _____
10. Outro: _____

94. Qual o tratamento não-medicamentoso recomendado: _____

- | | |
|--|---|
| 1. Parar de fumar | 5. Aumentar a ingestão de frutos e verduras |
| 2. Tratar a obesidade | 6. Limitar a ingestão de álcool |
| 3. Reduzir gorduras saturadas e carboidratos refinados | 7. Realizar exercícios físicos dinâmicos |
| 4. Reduzir a ingestão de sal | 10. Substituir a anticoncepção hormonal |

95. Qual o tratamento medicamentoso em uso e que foi mantido?

	NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1.	_____	_____	_____	_____	_____
2.	_____	_____	_____	_____	_____
3.	_____	_____	_____	_____	_____
4.	_____	_____	_____	_____	_____

96. Qual o tratamento medicamentoso prescrito para hipertensão:

	NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1.	_____	_____	_____	_____	_____
2.	_____	_____	_____	_____	_____
3.	_____	_____	_____	_____	_____
4.	_____	_____	_____	_____	_____

97. Qual o tratamento prescrito para diagnóstico listados na pergunta 91:

	DIAGNÓSTICO	NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1.	_____	_____	_____	_____	_____	_____
2.	_____	_____	_____	_____	_____	_____
3.	_____	_____	_____	_____	_____	_____
4.	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Data prevista para o retorno a consulta: ____/____/____

Médico que coletou os dados básicos: _____

Responsável pelo preenchimento: _____

FICHA II – SEGUIMIENTO



UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA
AMBULATÓRIO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

FICHA II:
SEGUIMENTO

CASO Nº _____ REGISTRO: _____ RECONSULTA Nº: _____

NOME: _____ DATA: ____ / ____ / ____

01. O retorno a consulta se deu: _____
1. No prazo marcado
2. Antes do prazo marcado
3. Com atraso
4. Após telefonema ou correspondência
5. Após a visita domiciliar

02. O paciente considerou o seu atendimento prévio: _____
1. Plenamente satisfatório
2. Satisfatório
3. Insatisfatório
4. Não se aplica

03. No caso da opção 3, aponte o(s) motivo(s): _____
1. Pouca atenção do médico
2. Não concordância com a conduta indicada
3. Dificuldade de marcar as consultas
4. Outro: _____
8. Não se aplica

04. Assinale o seguimento dos tratamentos não-medicamentosos prescritos segundo o seguinte código:
1. Seguindo rigorosamente
2. Seguindo parcialmente
3. Não está seguindo
4. Parar de fumar
5. Aumentar a ingestão de frutos e verduras
6. Limitar a ingestão de álcool
7. Realizar exercícios físicos dinâmicos
8. Não se aplica
9. Ignorado
10. Substituir o método anticoncepcional
11. Reduzir a ingestão de gorduras sat. e carboidratos refinados
12. Reduzir a ingestão de sal

05. Porque não houve seguimento rigoroso do tratamento não-medicamentoso? _____
1. Porque achava que não ia ter efeito
2. Porque achou que perdeu o efeito
3. Por problemas econômicos ou de horário
4. Por falta de persistência
5. Outro: _____
8. Não se aplica

06. Assinale o seguimento do tratamento medicamentoso? _____
1. Seguindo rigorosamente
2. Seguindo parcialmente
3. Não está seguindo
8. NSA

07. Se não está seguindo rigorosamente, assinale o(s) motivo(s): _____
1. Porque a pressão baixou demais
2. Porque a pressão estava normal
3. Porque os medicamentos não estavam disponíveis no CEME
4. Porque os medicamentos eram muito caros
5. Porque os medicamentos induziram efeitos adversos
6. Testar se está curado
7. Outro: _____
8. Não se aplica

08. Assinale os efeitos adversos atribuíveis aos medicamentos prescritos: _____
1. Nenhum
2. Cefaléia
3. Tontura
4. Dor epigástrica
5. Sonolência
6. Diarréia
10. Constipação
11. Cãimbras
12. Diminuição da libido
13. Boca seca
14. Diminuição do desempenho sexual
15. Falta de ar
Outro: _____
88. Não se aplica

09. Liste, exclusivamente, novos diagnósticos, queixas ou evidências de repercussão de hipertensão detectados e a evolução de achados previamente referidos, segundo o seguinte código:

1. Novo diagnóstico, queixa, ou repercussão	4. Melhorado moderadamente
2. Problema resolvido	5. Piorado
3. Melhorado acentuadamente	6. Inalterado
1. _____	4. _____
2. _____	5. _____
3. _____	6. _____

DADOS DE EXAME CLÍNICO

MANGUITO: _____

10. Pressão arterial: PA1: _____ / _____ mmHg PA2: _____ / _____ mmHg PAMÉDIA: _____ / _____ mmHg

11. Frequência cardíaca: FC1: _____ bpm FC2: _____ bpm FCMÉDIA: _____ bpm

12. PESO: _____ Kg 13. QUADRIL: _____ cm 14. CINTURA: _____ cm

15. Liste, exclusivamente, novos achados de exame físico e a evolução de achados previamente referidos, segundo o seguinte código:

- | | | |
|--------------------------------|-------------------------|----------------------|
| 1. Novo achado | 3. Achado menos intenso | 5. Achado inalterado |
| 2. Achado não é mais detectado | 4. Achado mais intenso | |
1. _____ 4. _____
2. _____ 5. _____
3. _____ 6. _____

RESULTADOS DE NOVOS EXAMES COMPLEMENTARES

14. Exame qualitativo de urina _____, _____, _____

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| 1. Sem alterações | 6. Proteinúria maciça |
| 2. Hematúria | 7. Glicosúria |
| 3. Leucocitúria | 10. Cilindros granulosos |
| 4. Proteinúria leve | 11. Cilindros hialinos |
| 5. Proteinúria moderada | 12. Cilindros hemáticos |

15. Creatinina _____ mg/dl 16. Potássio _____ meq/l 17. Colesterol: _____ mg/dl 18. Glicemia: _____ mg/dl

CONDUTA APÓS A CONSULTA

19. Assinale o plano estabelecido na consulta: _____, _____, _____

- | | |
|---|--|
| 1. Retorno à consulta em dois anos, sem recomendações específicas. | 10. Modificar tratamento não-medicamentoso |
| 2. Retorno à consulta em dois anos, com recomendação para controle de fatores de risco para doença cardiovascular. | 11. Modificar tratamento medicamentoso |
| 3. Retorno à consulta em um ano; recomendação de controle de fatores de risco de hipertensão e doença cardiovascular. | 12. Encaminhado a outro ambulatório _____ |
| 4. Indicado manter tratamento não-medicamentoso em uso | 13. Outro: _____ |
| 5. Indicado manter o tratamento medicamentoso em uso | |
| 6. Indicado iniciar tratamento não-medicamentoso | |
| 7. Indicado iniciar tratamento medicamentoso | |

20. Indique a modificação de tratamento não-medicamentoso segundo o seguinte código:

- | | | | |
|------------|--------------|------------------------------|-----------|
| 1. Iniciar | 2. Suspender | 3. Seguir mais adequadamente | 4. Manter |
|------------|--------------|------------------------------|-----------|
1. Parar de fumar _____ 5. Aumentar a ingestão de frutos e verduras _____
2. Tratar a obesidade _____ 6. Limitar a ingestão de álcool _____
3. Reduzir gorduras sat. e carboidratos refinados _____ 7. Realizar exercícios físicos dinâmicos _____
4. Reduzir a ingestão de sal _____ 10. Substituir a anticoncepção hormonal _____

21. Qual a prescrição feita nesta consulta

	DOSE	INTERVALO
1. _____	_____	_____
2. _____	_____	_____
3. _____	_____	_____

22. Qual o tratamento prescrito para os novos diagnósticos ou queixas detectados:

DIAGNÓSTICO OU QUEIXA	FÁRMACO	DOSE	INTERVALO
1. _____	_____	_____	_____
2. _____	_____	_____	_____

23. MAPA/PA 24h: PAD _____ / _____ mmHg PAdia: PAD _____ / _____ mmHg PÁNoite: PAD _____ / _____ mmHg
PAS _____ / _____ mmHg PAS _____ / _____ mmHg PAS _____ / _____ mmHg

24. Carga pressórica: Dia PAD _____ % Noite: PAD _____ %
PAS _____ % PAS _____ %

25. Descenso noturno: _____ 1. Sim 2. Não 3. Não se aplica

Responsável _____ Data prevista para retorno à consulta: _____ / _____ / _____

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE - Information for Authors

<http://www.annals.org/site/misc/ifora.xhtml#overview>

Information for Authors

Mission

Annals of Internal Medicine's mission is to promote excellence in medicine, enable physicians and other health care professionals to be well informed members of the medical community and society, advance standards in the conduct and reporting of medical research, and contribute to improving the health of people worldwide.

More than 130,000 American College of Physicians members receive Annals of Internal Medicine, and many more physicians and researchers read the journal regularly via institutional subscriptions. Our most recent impact factor was 16.7.

Manuscript Preparation

General Guidelines

General Considerations

Annals has several categories of articles, each with its own requirements (Table). We publish original research relevant to adults that addresses prevalence, causes, mechanisms, diagnosis, course, treatment, and prevention of disease. We publish original research relevant to adults that addresses prevalence, causes, mechanisms, diagnosis, course, treatment, and prevention of disease. We publish clinical guidelines, position papers, cost-effectiveness analyses and narrative and systematic reviews, including meta-analyses. We also publish papers about research and reporting methods, opinions about controversial medical issues, and essays about medical history, medicine and public policy, and patients' or physicians' experiences of illness. Of particular note, we encourage material in any of the above mentioned categories that is related to improving patient care, avoiding medical errors, and comparative effectiveness research.

Requirements for all categories of articles largely conform to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals," developed by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Authors should write for a sophisticated general medical readership; follow principles of clear scientific writing (Gopen, Huth, CBESMC) and statistical reporting (Bailar, Lang); and prepare manuscripts according to recommended reporting guidelines and checklists (EQUATOR) whenever possible.

We accept submissions only through our online manuscript submission system (click here to submit online). Please do not submit manuscripts as electronic mail attachments or by regular mail. When submitting manuscripts, authors should also submit a copy of the original research protocol and other supplemental data as attachments if you think they would help the editors or reviewers to better understand the work. Include reprints of published papers and manuscripts of papers in press that contain data that appear in the submitted manuscript to help the editors form a judgment about the degree of duplicate publication (see Acknowledge Previous or Duplicate Publication and Duplicate Submission). Be prepared to provide original study data if requested by the editors.

Article Types [TOP](#)

Section	Description	Word Limit	Abstract Type*	Miscellaneous Considerations
Original Research	Reports of original research on prevalence, causes, mechanisms, diagnosis, course, treatment, and prevention of disease. More details	1500 to 3200	Structured 275 or fewer words	Follow standard reporting guidelines - see links under specific article types. 75 or fewer bibliographic references; no more than 4-6 tables or figures can typically be included in the main body of a published article.

More Details

Observational Studies [TOP](#)

Description: Reports of cohort, case-control, and cross-sectional studies of the prevalence, causes, mechanisms, diagnosis, course, treatment, and prevention of disease.

Abstracts

Word limit 175 to 275 words

Structure Background, Objective, Design, Setting, Patients, Measurements, Results, Limitations, Conclusions ([see Haynes](#)).

Manuscript

Guidelines and checklists [STROBE statement](#) and [checklist](#) (See [von Elm](#) and [Vandenbroucke](#)) and STROBE-ME extension for Molecular Epidemiology (See [Gallo et al.](#))

Word limit 1500 to 3200 words (excluding abstract and references)

Sections Introduction, Methods, Results, and Discussion

References 75 or fewer

Tables and figures About 6

Comments Always end the introduction section with a clear statement of the study's objectives or hypotheses.

Identify the funding source for the study, and its role in the study's design, conduct, and reporting. Put this information under the last subhead of the Methods section and title the subhead Role of the Funding Source.

In the Methods section, state (if correct) that the study was approved by an Institutional Review Board. If the study was not submitted to an Institutional Review Board, provide documentation that not seeking Institutional Review Board review for this type of study was in accordance with the policy of your institution.

Other

Protocol We encourage submission of the original study protocol.

Statistical analysis Save and be prepared to submit statistical code and output from data analyses if the editors so request.

Data To check or clarify analyses and findings, editors may ask researchers to provide the raw data for their studies during review or at any time up to 5 years after publication in Annals.

Manuscript Processing

Fast-Track Review and Publication

At the request of authors, we will consider manuscripts for expedited review and publication. Authors should request expedited review only for manuscripts of very high quality that report findings that are likely to affect practice or policy immediately. We give particular priority for fast-tracking to large clinical trials and manuscripts reporting results likely to have an immediate impact on patient safety. If authors think that their manuscript warrants expedited review and publication, they should contact Senior Deputy Editor Dr. Cynthia Mulrow (cmulrow@acponline.org) with their request and rationale. They should include an electronic version of the manuscript with their request and, for trials, the protocol and registry identification number.

Within 2 business days, the editors will judge whether a manuscript is suitable for Annals' expedited review. Authors of expedited papers will generally receive suggestions for revision no later than 1 month after receipt of the manuscript. To achieve expedited publication, authors must return revised manuscripts within 2 weeks. Annals schedules expedited manuscripts for publication immediately following acceptance. In most instances, expedited manuscripts are published electronically at www.annals.org within 3 weeks of acceptance, with print publication 8 weeks later.

Acknowledgement of Receipt

We acknowledge all manuscripts and assign each a unique, confidential manuscript number. We provide all authors with instructions for checking the status of the manuscript online. To check the status of your manuscript online, [click here](#).

Internal Review by Editors and Peer Review

At least 1 Editor and 1 Associate Editor read each manuscript. Together, they decide whether to send the paper to outside reviewers. If a paper is rejected without external review, authors are notified electronically within 1 to 2 weeks of receipt. We retain copies of rejected manuscripts for 60 days, after which we delete them from our system.

We send about 40% of submitted papers for peer review, usually to at least 2 reviewers. The Editors select reviewers from an electronic database of about 18 000 reviewers. We do not send a manuscript to a reviewer who is affiliated with the same institution as any of the authors. We ask reviewers to declare potential conflicts of interest and to decline the opportunity to review if they think that a close personal or professional relationship with any of the authors could lead to a review that would be different than if no such relationship existed. If peer reviewers do not know whether a particular situation merits disqualification from the review process, they should contact the editors who will advise them about recusal on a case by case basis. Authors may list individuals that they do not want to be a reviewer, but must justify their requested exception in the cover letter.

Editors and associate editors discuss many of the papers that are peer reviewed at a weekly manuscript conference. Editors recuse themselves from discussing manuscripts and avoid participation in decisions about manuscripts if they have a close personal or professional relationship with any of the authors.

Acceptance or Rejection and Criteria for Editorial Decisions

Annals can publish only a fraction of all papers submitted each year. In recent years, 13% of all submissions and 7% of Articles and Brief Communications were accepted. Editors judge the potential importance and newness of material and consider scientific rigor using established methodological criteria (See ACP Journal Club Basic Criteria at www.acpj.org). They select manuscripts based on the strength of the paper compared with other papers under review, the need for Annals to represent a balanced picture of important advances in internal medicine, and the number of accepted papers in the paper's category and topic area. Almost all papers that we accept require some editorial or statistical revision before publication. Of note, to check or clarify analyses and findings, editors may ask researchers to provide the raw data for their studies during review or at any time up to 5 years after publication in Annals.

We send the reviewers' comments to authors whether or not we accept the article. On occasion, we reject an article but invite a resubmission that addresses specific concerns of the editors. We aim to accept a high percentage (at least three quarters) of these articles that we re-invite, and we specify conditions that the authors must meet before we will accept a re-invited manuscript. Upon resubmission, we assign reinvited manuscripts a new unique, confidential manuscript number. We determine whether to send the reinvited manuscript for repeated external peer review or internal editorial and statistical review on a case-by-case basis.

Submitting an Appeal

Authors who think that their manuscripts were rejected wrongly may e-mail an appeal letter to the editor who handled the manuscript. The letter should detail the author's concern and state how the manuscript could be revised or clarified to address key problems mentioned by editors and reviewers. The editors expect appeals infrequently and do not reverse their original decisions often. Many rejections involve editors' judgments of priority that authors usually cannot address through an appeal. Editors only consider appeals that are submitted within 2 months of the manuscript's rejection and consider appeals only once. Upon receiving the appeal, editors may confirm their decision to reject the manuscript, invite a revised manuscript, or seek additional peer review or statistical review of the original manuscript.

Manuscript Publication

Postacceptance Copy Editing

All accepted manuscripts are subject to copy editing to improve clarity and achieve consistency of style and formatting of journal content. Authors will have the opportunity to approve revisions made during the copy editing process. Editors will work with authors to arrive at agreement when authors do not find the revisions acceptable, but *Annals* reserves the right not to publish a manuscript if discussion with the author fails to reach a solution that satisfies the editors.

National Institutes of Health-Funded Research Articles

The American College of Physicians, publisher of *Annals*, supports authors' adherence to the NIH Public Access Policy. Authors of articles reporting NIH-funded studies may submit to PubMedCentral (PMC) a document that contains the "accepted manuscript." "Accepted manuscript" refers to the prepublication version for which *Annals* has issued a notice of final acceptance.

Neither the American College of Physicians nor *Annals of Internal Medicine* can assume responsibility for prepublication versions of articles. To limit confusion about multiple versions of article content, the "accepted version" submitted to PMC should prominently display the following disclaimer immediately following the title:

"This is the prepublication, author-produced version of a manuscript accepted for publication in *Annals of Internal Medicine*. This version does not include post-acceptance editing and formatting. The American College of Physicians, the publisher of *Annals of Internal Medicine*, is not responsible for the content or presentation of the author-produced accepted version of the manuscript or any version that a third party derives from it. Readers who wish to access the definitive published version of this manuscript and any ancillary material related to this manuscript (e.g., correspondence, corrections, editorials, linked articles) should go to www.annals.org or to the print issue in which the article appears. Those who cite this manuscript should cite the published version, as it is the official version of record."

Authors are responsible for informing PMC that it should not make the accepted manuscript publicly available in the PMC repository until 6 months after the date of publication in *Annals of Internal Medicine*.

Authors should not submit copies of the final published version (e.g., PDF or html versions copied from www.annals.org) to PMC. This action would violate the American College of Physicians copyright.

PubMedCentral Submission [TOP](#)

Article version	Definition	Copyright owner	Annals permits author to send to PubMedCentral
Final accepted	Author manuscript accepted for publication by Annals, before final editing and formatting	Annals	Yes
Final published	Article published in Annals, with final editing and formatting	Annals	No

Free Access Policy

Annals gives free access to the following content:

Articles published early at www.annals.org prior to publication in the print version of Annals

Articles that the editors determine to be of immediate importance to the public

Clinical Guidelines and Summaries for Patients (use the advanced search page to search Annals for only these articles)

PDFs of all articles from 1999 to 6 months before the current issue

Full text (HTML) of all articles from 1993 to 1998 (these issues do not contain PDFs of articles)

Any article if the user is:

An Annals subscriber

A member of the American College of Physicians

From a country in the HINARI initiative or in the World Bank's list of "Lower-income economies"

Prepublication Policy

Annals publishes on the first and third Tuesday of each month. Annals sends advance copies of the journal to members of the news media the week before publication. Reporters may not publish stories based on this information until 5:00 p.m. (U.S. Eastern time) of the day before the date of publication of an issue. Authors are free to discuss their research with representatives of the media but should not distribute copies of papers accepted for publication in Annals. They should consent to be interviewed only if the reporter agrees to abide by the embargo and will not publish until after the embargo period.

Providing copies of manuscripts or detailed information to media, manufacturers, or government agencies of scientific information described in a paper or a Letter to the Editor that has been accepted but not yet published violates the policies of Annals and many other journals. Annals may grant an exception to this rule when the paper or letter describes major therapeutic advances, public health hazards (such as serious adverse effects of drugs, vaccines, other biological products, or medical devices), or reportable diseases. Prepublication disclosure as part of sworn testimony before legislative or judiciary bodies may also be acceptable. Authors should discuss any possible prepublication disclosure with the Editors in advance and obtain their agreement.

Scheduling of Accepted Papers and Proofs

We notify authors when they can expect to receive proofs. Authors who think they may not be able to examine proofs within 48 hours of receiving them should call the Editorial Production Supervisor (215-351-2633) to designate a colleague who will review proofs.

Ordering Reprints

We send a form for ordering reprints to authors when we send the proofs of the edited manuscript. If the author does not return the form to the address listed on the form, we will not order reprints. Third parties who wish to order reprints of published articles may do so by contacting Helen Canavan (hcanavan@acponline.org).

Authorship Issues

Authorship: Criteria and Policy

Authorship implies accountability. Listed authors must have contributed directly to the intellectual content of the paper, and the corresponding author should list the specific contributions of all authors in the appropriate section of the Authors' Form. Authors should meet all of the following criteria, thereby allowing persons named as authors to accept public responsibility for the content of the paper.

Conceived and planned the work that led to the article or played an important role in interpreting the results, or both.

Wrote the paper and/or made substantive suggestions for revision.

Approved the final version.

Holding positions of administrative leadership, contributing patients to a study, and collecting and preparing the data for analysis, however important to the research, are not, by themselves, criteria for authorship. The manuscript should note people who made substantial, direct contributions to the work but did not meet the criteria for authorship in the Acknowledgments section, and should provide a brief description of their contributions.

Medical writers and industry employees can be legitimate contributors, and their roles, affiliations, and potential conflicts of interest should be described when submitting manuscripts (Daskalopoulou, Jacobs). These writers should be acknowledged on the byline or in the Acknowledgments section in accord with the degree to which they contributed to the work reported in the manuscript. The editors consider failure to acknowledge these contributors ghostwriting, which is contrary to Annals' editorial policy.

Authorship: Declaration Processes

All authors of papers accepted for publication must electronically sign a form affirming that they have met the criteria for authorship, have agreed to be authors, and are aware of the terms of publication. We request that authors complete these forms when we suggest revisions to manuscripts. We do not require them when manuscripts are initially submitted. We also request that authors provide written permission from the individuals that they wish to list in the Acknowledgments section when we suggest revisions to manuscripts.

The corresponding author will serve as the first contact for all communication about manuscripts submitted to Annals, and it is this person's responsibility to share all Annals communication with all of the authors. In addition, it is the corresponding author's responsibility to respond to any questions regarding the integrity of the work, including but not limited to requests for study protocols or trial registry information, study data, and documentation of institutional review board approval. If the list of authors changes between submission and final acceptance of an article, it is the corresponding author's responsibility to explain the changes to the editors in writing and to

obtain written documentation that all of the authors (including deleted authors) approve of the author changes.

All authors, except U.S. government employees whose work was done as part of their official duties, must transfer copyright to the American College of Physicians, publisher of *Annals*. Transfer of copyright signifies transfer of rights for print publication; electronic publication; production of reprints, facsimiles, microfilm, or microfiche; or publication in a language other than English. We usually grant permission on request and without charge when authors ask to use portions of their work published in *Annals* for limited educational purposes and in other scholarly publications.

Conflict of Interest: Definition and Policy

Conflict of interest exists when an author, editor, or peer reviewer has a competing interest that could unduly influence (or be perceived to do so) his or her responsibilities in the publication process. The potential for an author's conflict of interest exists when he or she (or the author's institution or employer) has personal or financial relationships that could influence (bias) his or her actions. These relationships vary from those with negligible potential to influence judgment to those with great potential to influence judgment. Not all relationships represent true conflict of interest. Conflict of interest can exist whether or not an individual believes that the relationship affects his or her scientific judgment.

Authors, editors, and peer reviewers must state explicitly whether potential conflicts do or do not exist. Academic, financial, institutional, and personal relationships (such as employment, consultancies, close colleague or family ties, honoraria for advice or public speaking, service on advisory boards or medical education companies, stock ownership or options, paid expert testimony, grants or patents received or pending, and royalties) are potential conflicts of interest that could undermine the credibility of the journal, the authors, and science itself.

Authors, editors, and peer reviewers must disclose their primary academic and institutional affiliations and all financial relationships that could be viewed as presenting a potential conflict of interest. These include, but are not limited to, any financial relationship that involves conditions or tests or treatments discussed in the manuscript and alternatives to the tests or treatments for those conditions. If persons are uncertain, they should err on the side of full disclosure. Disclosure of these relationships is essential not only for original research articles but also for editorials, letters, commentary, and review articles. *Annals* publishes author's conflict of interest disclosures and discloses editor's financial and academic relationships. *Annals* avoids publishing editorials, reviews, and guidelines authored by individuals with potential financial conflicts of interest but considers each such manuscript on a case-by-case basis.

Conflict of Interest: Disclosure Processes

At the time of manuscript submission, *Annals of Internal Medicine* requires corresponding authors to summarize all authors' conflict of interest disclosures. (We also require conflict of interest disclosures from members of panels that help formulate consensus or guideline recommendations, even if those contributors are not named authors on the consensus or guideline statement.) We provide the summary information collated by the corresponding author to editors and peer reviewers. If editors later invite the authors to revise a manuscript after peer review, we ask each author, including the corresponding author, to complete his or her own International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Conflict of Interest Disclosure Statement. Information about this form, which all ICMJE member journals have adopted, is available at www.ICMJE.org. At the time of manuscript acceptance, we ask authors to confirm and update, if necessary, their online disclosure statements. At the time of publication, the completed disclosure statements become available for readers to view on www.annals.org.

As part of the initial submission process, we also ask the corresponding author to attest that the authors had access to all the study data, take responsibility for the accuracy of the analysis, and had authority over manuscript preparation and the decision to submit the manuscript for publication. We do not consider an article unless the corresponding author makes this attestation on behalf of the authors. In addition, in the Methods section of the text, authors must state the funding source for the work and describe the role(s) of the funding organization in the design of the study; the collection, analysis, and interpretation of the data; and the decision to approve publication of the finished manuscript. If the funding source had no such involvement, the authors should state that.

Conflict of Interest: Investigation Processes

Readers who believe that authors of articles published in *Annals* have neglected to disclose potential conflicts of interest should notify the journal about their concerns by either submitting a comment using the electronic system that is available for all published articles or contacting the editors in writing. Either form of communication should include the following information: name and contact information of person raising the concern, author's name, title of article, nature of the relationship that the readers believe the authors failed to disclose including the company name if pertinent, and a description of how they became aware of the relationship. Readers should be aware that concerns raised in a comment are available not only to the editors but also to the authors and to other readers. Because erroneous allegations can harm the reputation of those named, those who raise such concerns should do so only after carefully checking to be sure the relationship they have identified is correct and is one that *Annals* policy requires authors to report.

The editors will respond to concerns about failure to disclose potential conflicts of interest by promptly investigating the potential conflict using publicly available means (e.g., internet searches, searching company and university web sites, examination of disclosures included in other published articles) and by asking the relevant authors for information about the matter. We will also alert all co-authors of the relevant manuscript about the concern and ask them to confirm their own conflict disclosures. The editors will directly notify the reader who raised the concern about the outcome of the investigation as soon as it is complete. If the editors verify that there was an undisclosed conflict of interest, *Annals* will publish a correction in the print journal and on www.annals.org that will be electronically linked to the relevant article.

Research/Publication Ethics

Confidentiality

The staff at Annals keeps author correspondence confidential, unless it is intended for publication (e.g., as a comment or letter to the editor). We also ask that authors and reviewers keep editorial correspondence confidential, and that authors refrain from sharing either the correspondence itself or the essence of its content with individuals who are not their collaborators. We ask authors to maintain this confidentiality about correspondence both before and after any final publication of their manuscript. Maintaining such confidentiality helps ensure that editors can offer advice that is in the best interests of authors' papers without concern for how it might be considered or used by others.

Duplicate Publication or Submission

We ask that authors give full details on any possible previous or duplicate publication of any content of the manuscript in a cover letter. Previous publication of a small fraction of the content of a manuscript does not necessarily preclude its being published in Annals, but the Editors need information about previous publication when deciding how to use space in the journal efficiently; they regard authors' failure to disclose possible prior or concurrent publication as a breach of scientific ethics (see Annals Policy on Prepublication Release of Information). We usually do not consider abstracts, posters, monographs, or detailed technology reports as duplicate prior publications that preclude submission. We usually deem other duplicative material (e.g., articles, reviews, perspectives) that is submitted, in press, or published in another peer reviewed, easily accessible journal or source (e.g., The Cochrane Library) as prior work that precludes publication in Annals. Please attach a copy of any document that might be considered a previous publication at initial submission. If at any time the author submits to another journal a manuscript or Letter to the Editor that is under review by Annals, the author must inform the Annals Editors.

IRB Approval and Consent

Research that involves human participants includes investigations that use only human blood, tissue, or medical records. The authors must confirm review of the study by the appropriate institutional review board or affirm that the protocol is consistent with the principles of the Declaration of Helsinki (see World Medical Association). If the authors did not obtain institutional review board approval before the start of the study, they should so state and explain the circumstances. If the study was exempt from review, the authors must state that such exemption complied with the policy of their local institutional review board. They should affirm that study participants gave their informed consent or state that an institutional review board approved conduct of the research without explicit consent from the participants. If patients are identifiable from illustrations, photographs, pedigrees, case reports, or other study data, the authors must submit the release form for each such individual (or copies of the figures with the appropriate release statement) giving permission for publication with the manuscript. Consult the Research section of the American College of Physicians Ethics Manual for further information.

Reproducible Research

To encourage transparency and reproducible research (Peng, Domenici, Zeger), Annals will publish a statement with every original research article (Article or Brief Communication) indicating the authors willingness to share the following items with the public:

Study protocol (original and amendments)

Statistical code used to generate results

Dataset from which the results were derived

Annals does not require the sharing of these items but we do require authors to state their willingness to share, and any conditions for sharing. Access to these items may range from completely unrestricted (e.g., free availability of all the items via posting on an open-access Web site) to restricted (e.g., availability of certain portions of the items to approved individuals through written agreements with the author or research sponsor).

Scientific Misconduct

In addition to breaches in procedures related to human subjects, research misconduct includes issues related to the fabrication or falsification of data, plagiarism, theft of ideas, duplicate publication, misrepresentation of author contributions, and failure to disclose potential financial conflicts of interest. Should the Editors suspect research misconduct related to manuscripts submitted for review, the journal reserves the right to notify and forward the submitted manuscript to the chief executive officer and/or dean of the sponsoring institution, the funding institution, or other appropriate authority for investigation. Annals recognizes the responsibility to notify the appropriate authorities but does not undertake the actual investigation or make determinations of misconduct. The editors will notify the authors of the journal's intention to report a suspicion of research misconduct.

References

- Badgett B, Berkwits M, Mulrow C. Scholarship erosion [Editors' response to letter]. Available at www.annals.org/cgi/eletters/142/5/389.
- Bailar JC 3rd, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. Amplifications and explanations. *Ann Intern Med*. 1988;108:266-73. [PMID: 3341656] Medline
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards a complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med*. 2003;138:40-4. [PMID:12513043] Medline - Annals.org
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2003;138:W1-12. [PMID:12513067] Medline -Annals.org
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*. *Clin Chem*. 2003;49:1-6. [PMID: 12507953] Medline
- Isabelle Boutron, MD, PhD; David Moher, PhD; Douglas G. Altman, DSc; Kenneth F. Schulz, PhD, MBA; Philippe Ravaut, MD, PhD, for the CONSORT Group Extending the CONSORT Statement to Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatment: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med*. 2008;148:295-309. Annals.org
- Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG; CONSORT group. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2004;328:654-5. [PMID: 15031246] Medline
- Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997;126:376-80. [PMID: 9054282] Medline - Annals.org
- CBESMC - Council of Biology Editors Style Manual Committee. *Scientific Style and Format: The CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers*. 6th ed. New York: Cambridge Univ Pr; 1994. ISBN: 0521471540
- Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. The involvement of professional medical writers in medical publications [Editorial]. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:307-10. [PMID: 15802002] Medline
- Des Jarvais DC, Lyles C, Crepez N, TREND Group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: The TREND statement. *Am J Public Health*, 2004;94:361-7. [PMID: 14998794] Medline
- Editors. Reviews: making sense of an often tangled skein of evidence. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):1019-20. [PMID: 15968018] Medline - Annals.org
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9. [PMID: 11072960] Medline
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gxtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007;147:573-7. [PMID: 17938396] Medline - Annals.org
- Gagnier JJ, Boon HJ, Rochon PJ, Moher DJ, Barnes JJ, Bombardier CJ. Reporting Randomized, Controlled Trials of Herbal Interventions: An Elaborated CONSORT Statement. *Ann Intern Med* 2006 144;5:364-367. [PMID: 16520478] Medline - Annals.org

Gallo V, Egger M, McCormack V, Farmer PB, Ioannidis JPA, Kirsch-Volders M, Matullo G, Phillips DH, Schoket B, Stromberg U, Vermeulen R, Wild C, Porta M, and Vineis P. Strengthening the Reporting of Observational Studies—Molecular Epidemiology. An extension of the STROBE statement. *PLoS Med* 8(10). e1001117. doi:10.1371/journal.pmed.1001117.

Gopen GD, Swan JA. The science of scientific writing. *Am Sci*. 1990;78:550-8. Google Scholar

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-1494. [PMID: 15205295] Medline

Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med*. 1990;113:69-76.[PMID: 2190518] Medline

Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, et al. CONSORT for Reporting Randomized Controlled Trials in Journal and Conference Abstracts: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 5(1). e20doi:10.1371/journal.pmed.0050020. [PMID: 18215107] Medline

Huth EJ. *Medical Style and Format*. Philadelphia: ISI Pr; Baltimore MD: Williams & Wilkins; 1987. ISBN: 0894950630

IOM (Institute of Medicine) 2011. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: The National Academies Press.

Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):781-8. [PMID: 15545678] Medline - Annals.org

ICMJE - International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med*.1997;126(1):36-47. [PMID: 8992922] Medline - Annals.org

ICMJE - International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Available at www.icmje.org. Accessed 6 February 2006.

Jacobs A, Wager E. European Medical Writers Association (EMWA) guidelines on the role of medical writers in developing peer-reviewed publications. *Curr Med Res Opin* 2005;21(2):317-321. [PMID: 15802003] Medline

Laine C, Goodman SN, Griswold M, Sox HC. Reproducible research: moving towards research the public can really trust. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):450-53. [PMID: 17339612] Medline - Annals.org

Laine C, Taichman DB, Mulrow C. Trustworthy clinical guidelines. *Ann Intern Med*. 2011;154:774-5. Annals.org

Lang TA, Secic M. *How To Report Statistics in Medicine*. Philadelphia: American Coll of Physicians; 1997. ISBN:0943126444

Moher D, Liberati, A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151:264-269 - Annals.org

Mulrow CD, Thacker SB, Pugh JA. A proposal for more informative abstracts of review articles. *Ann Intern Med*. 1988; 108:613-5 [PMID: 3348568] Medline

O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J; for the Guideline Development Group. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med*. 2011;154:746-51. Annals.org.

- Peng RD, Domenici F, Zeger SL. Reproducible epidemiologic research. *American Journal of Epidemiology*. 2006;163(9):783-789. [PMID: 16510544] Medline
- Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2006;295:1152-60. [PMID: 16522836] Medline
- Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, Woolacoot N, Glanville J. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004;8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158. [PMID: 15361314] Medline
- Schulz KF, Altman DG, Moher D and for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. *Ann Intern Med*. 2010;152:726-732. [PMID: 20335313] Medline - Annals.org
- Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):461-77. [PMID: 10977388] Medline
- Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: A proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med*. 2003;139:493-8. [PMID: 13679327] Medline - Annals.org
- Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 1996;276:1339-41. [PMID: 8861994] Medline
- STROBE Group. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). 2005. www.strobe-statement.org. Accessed 6 February 2006.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008-12. [PMID: 10789670] Medline
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al.; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2007;147:W163-94. [PMID: 17938389] Medline - Annals.org
- Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, Luce BR. ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value in Health*. 2003;6(1):9-17. [PMID: 12535234] Medline
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects [Declaration of Helsinki] *JAMA*. 1997;277:925-6. [PMID: 9062334] Medline
- Young DS, Huth EJ. SI Units for Clinical Measurement. Philadelphia: American Coll of Physicians; 1998. ISBN:0943126517

Appendix

Sample References

Journals

1. Standard article (List all authors when there are 6 or fewer; when there are 7 or more authors, list only the first 6 and add "et al.")

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med.* 1996;124:980-3.

2. Corporate author

Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 1996;164:282-4.

3. Supplement

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102(Suppl 1):275-82.

4. Special format (also applies to abstracts and editorials)

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [Letter]. *Lancet.* 1996;347:1337.

Books

List all authors or editors when 6 or fewer; when there are 7 or more authors, list only the first 6 and add "et al."

1. Author

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and Leadership Skills for Nurses.* 2nd ed. Albany, NY: Delmar; 1996.

2. Editors

Norman IJ, Redfern SJ, eds. *Mental Health Care for Elderly People.* New York: Churchill Livingstone; 1996.

3. Chapter in a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* 2nd ed. New York: Raven Pr; 1995:465-78.

4. Published proceedings paper

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, eds. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 6-10 September 1992; Geneva, Switzerland.* Amsterdam: North-Holland; 1992:1561-5.

Other Citations in Reference List

1. In press (must have journal title)

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med.* 1996; [In press].

2. Magazine article

Roberts JL. Villain or victim? *Newsweek.* 1996;4 Nov:40-1.

In-Text Citations of Unpublished Material (to be placed within parentheses)

1. Personal communication

(Strott CA, Nugent CA. Personal communication)

2. Unpublished papers

(Lerner RA, Dixon FJ. The induction of acute glomerulonephritis in rats. In preparation)

(Smith J. New agents for cancer chemotherapy. Presented at the Third Annual Meeting of the American Cancer Society, 13 June 1983, New York)

Citations of Electronic References

Cisler S. MediaTracks. Public Access Comput Syst Rev [serial on-line] 1990;109-15. Accessed at Public Access Computer Systems Forum PACS-L at www.pubaccess.com on 29 November 1997.