

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:**  
**CIÊNCIAS MÉDICAS**

**INFLUÊNCIA DE FUNÇÃO COGNITIVA, ANSIEDADE E**  
**DESORDENS PSIQUIÁTRICAS SOBRE ADESÃO A TRATAMENTO**  
**EM PACIENTES HIPERTENSOS NÃO-CONTROLADOS**

**ÚRSULA JACOBS**

Porto Alegre

2009

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:**  
**CIÊNCIAS MÉDICAS**

**INFLUÊNCIA DE FUNÇÃO COGNITIVA, ANSIEDADE E**  
**DESORDENS PSIQUIÁTRICAS SOBRE ADEÇÃO A TRATAMENTO**  
**EM PACIENTES HIPERTENSOS NÃO-CONTROLADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

**ÚRSULA JACOBS**

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Beatriz Cardoso Ferreira

Porto Alegre

2009

J17i Jacobs, Úrsula

Influência de função cognitiva, ansiedade e desordens psiquiátricas sobre adesão a tratamento em pacientes hipertensos não-controlados / Úrsula Jacobs ; orient. Maria Beatriz Cardoso Ferreira. – 2009.

112 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Hipertensão 2. Terapia 3. Ansiedade 4. Cognição 5. Transtornos mentais 6. Manifestações neurocomportamentais I. Ferreira, Maria Beatriz Cardoso II. Título.

NLM: WG 340

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

**E olho para as flores e sorrio...  
Não sei se elas me compreendem  
Nem sei se eu as compreendo a elas,  
Mas sei que a verdade está nelas e em mim.**

Alberto Caeiro

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

O mestre verdadeiro se alegra ao perceber que o caminho que abriu está sendo trilhado por muitos, ao ver o crescimento e as conquistas de seus alunos. Convicto de acertos e erros, transmite verdades, cultiva amizades, constrói vidas. Criativo, possuidor de imensa sabedoria e simplicidade, prefere dividir o que possui.

Maria Beatriz Cardoso Ferreira

Obrigada pela orientação, disponibilidade e estímulo, pelo exemplo de como enfrentar dificuldades com habilidade e bom humor.

Mauro Silveira de Castro

Obrigada pela orientação, paciência, dedicação e créditos, por abrir-me portas, pelo exemplo de educador que ensina buscando a liberdade.

“O professor se liga à eternidade, ele nunca sabe quando cessa a sua influência.”

Henry Adams

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu pai, Egomar Jacobs, pela bondade e simplicidade; por ensinar-me, dentre muitas coisas, a busca pela paz.

À minha mãe, Rosa Jacobs, por mostrar-me a vida.

Às minhas irmãs, Tatiane e Isadora, por compreender minha ausência e aliviar-me as tensões com muita alegria.

À memória de um amigo especial – Nazareno de Abreu – que sempre me instigou a buscar algo mais, algo diferente.

Ao amigo Eduardo de Abreu, por fazer-me acreditar, mesmo sem acompanhar todo o trabalho.

À Dr<sup>a</sup>. Sídia Maria Callegari-Jacques, pela oportunidade única de aprender a ensinar.

Aos meus amigos e colegas Cristina Rosat Simoni, Juliane Monks, Paula Stoll e Paulo Maximiliano Correa, pelo incentivo, críticas, sugestões e momentos de muita alegria.

À médica Cláudia da Cunha Godinho e à Dr<sup>a</sup>. Renata Menezes Rosat, pela disponibilidade e apoio.

## RESUMO

Em média, 50% dos pacientes com doença crônica em países desenvolvidos não aderem a tratamento farmacológico, o que caracteriza problema mundial. A não-adesão é afetada por diversos fatores, sendo que, dentre eles, sugere-se que esteja o baixo desempenho cognitivo. Assim, foi realizada análise secundária de ensaio clínico randomizado, com o objetivo de investigar hipótese de que função cognitiva, ansiedade e desordens psiquiátricas associam-se a adesão ao tratamento, em hipertensos não-controlados. A amostra foi constituída por 56 pacientes adultos, com pressão arterial não controlada sob tratamento farmacológico, que participaram de todos os encontros do ensaio clínico randomizado *Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension*. Capacidade cognitiva e memória foram mensuradas por meio de Mini Exame do Estado Mental (*Mini-mental*), *spans* de dígitos e palavras, testes das silhuetas de torres e igrejas e da pequena estória e metamemória. Ansiedade e desordens psiquiátricas foram avaliadas, respectivamente, por Inventário de Ansiedade Traço Estado (IDATE) e *Self-Report Questionnaire (SRQ 20)*. Os participantes foram classificados como tendo adesão ao tratamento farmacológico ou não, segundo identificação dos níveis plasmáticos de hidroclorotiazida. Todos os pacientes pertencentes ao grupo de não-adesão ao tratamento (n=12) apresentaram pelo menos um teste de memória com escore alterado. Os participantes que obtiveram escores insatisfatórios em *Mini-mental* e *span* de palavras para memória recente apresentaram riscos, respectivamente, cinco e nove vezes maiores de não aderir a tratamento, em relação àqueles com escores normais (RR=5,42; IC95%: 1,62–18,14;  $P=0,006$ ; e RR=8,89; IC95%: 0,98–80,61;  $P=0,052$ ). Os presentes achados suportam a hipótese de que alterações de função cognitiva e memória estão associadas à menor adesão a tratamento, em pacientes hipertensos não-controlados. Tal associação não foi encontrada para ansiedade e desordens psiquiátricas. Os dados sugerem um novo olhar sobre a prática farmacêutica, podendo representar um avanço para a determinação de estratégias efetivas de intervenção. O farmacêutico, por meio da prática da Atenção Farmacêutica, pode utilizar *Mini-mental* e *span* de palavras como instrumentos no *screening* de não-adesão a tratamento. A partir dessa

determinação, pacientes com prejuízo cognitivo ou de memória devem receber abordagem educacional diferenciada quanto à utilização de medicamentos, buscando superar a influência daqueles problemas sobre a adesão ao tratamento.

**Palavras-chave:** Hipertensão arterial sistêmica, cognição, ansiedade, adesão a tratamento

## ABSTRACT

Mean of 50% of patients with chronic disease have no adherence to pharmacological treatment in developed countries, characterizing a world problem. The non-adherence is affected by several factors, being the low cognitive performance one of them. Then it was performed secondary analysis of a randomized clinical trial, aiming to investigate the hypothesis that cognitive function, memory and psychiatric disorders are associated with adherence to treatment in patients with uncontrolled hypertension. The sample included 56 adult patients with uncontrolled blood pressure under pharmaceutical treatment who participated of all meetings of the randomized clinical trial *Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension*. Cognitive function and memory were measured by the Mini Mental State Examination (*Mini-mental*), digit and word spans of memory, tower and church shadow test, short story test and metamemory. Anxiety and psychiatric disorders were evaluated by the State Trace Anxiety Inventory (STAI) and the Self-Report Questionnaire (SRQ), respectively. The participants were classified as being adherent or non-adherent to the treatment, according to the identification of plasmatic hydrochlorothiazide levels. All of the non-adherent patients (n=12) had at least one memory test with altered score. The participants who obtained an unsatisfactory score in the Mini-mental and word span test for short-term memory had, respectively, five and nine-fold higher risks of not adhering to treatment than those with a normal score (RR=5.42; CI 95%: 1.62–18.14;  $P=0.006$ ; and RR=8.89; IC 95%: 0.98–80.61;  $P=0.052$ ). The current findings support the hypothesis that alterations of cognitive function and memory are associated to low adherence to treatment in patients with uncontrolled blood pressure. This association was not found for anxiety and psychiatric disorders. Data suggest a new view for the pharmaceutical practice, representing a progress towards the determination of effective intervention strategies. Through the practice of pharmaceutical care, the pharmacist can use the mini-mental and word span test as instruments for the screening of non-adherence to treatment. According to this determination, the patients with cognitive or memory impairments should receive a differentiated educational approach, regarding minimizing the influence of these problems upon non-adherence to the treatment.

**Key-words:** Systemic arterial hypertension, cognition, anxiety, treatment adherence

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Articulação das fases do Método Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico adaptado	23
Figura 2 - As cinco dimensões da adesão	35

**LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS**

AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IDATE	Inventário de Ansiedade Traço Estado
mL	Mililitros
<i>Mini-mental</i>	Mini Exame do Estado Mental
MRPA	Monitoração Residencial da Pressão Arterial
NES	Necessidade, Efetividade e Segurança (figura 1)
ng	Nanogramas
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PRM	Problemas Relacionados com Medicamentos
PS	Problema de Saúde (figura 1)
RH	<i>Relative Hazard</i>
RR	Risco Relativo
SRQ	<i>Self-Report Questionnaire</i>
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	15
REVISÃO DA LITERATURA .....	17
1 ATENÇÃO FARMACÊUTICA .....	17
1.1 Métodos utilizados em Seguimento Farmacoterapêutico .....	22
1.2 Atenção Farmacêutica e Hipertensão Arterial Sistêmica .....	24
2 ADESÃO AO TRATAMENTO .....	28
2.1 Não-adesão: magnitude do problema .....	29
2.2 Métodos de mensuração da adesão .....	31
2.2.1 Métodos diretos .....	31
2.2.2 Métodos indiretos .....	33
2.3 Fatores associados a não-adesão .....	34
2.3.1 Fatores relacionados ao paciente .....	35
2.3.2 Fatores relacionados à condição clínica do paciente .....	36
2.3.3 Fatores relacionados ao tratamento.....	36
2.3.4 Fatores relacionados à equipe e ao sistema de saúde .....	37
2.3.5 Fatores sociais e econômicos .....	37
2.4 Estratégias para melhorar a adesão .....	38
3. DESORDENS MENTAIS E DE COMPORTAMENTO .....	41
3.1 Ansiedade .....	43
4 FUNÇÃO COGNITIVA .....	44
5 INFLUÊNCIA DE COGNIÇÃO E ANSIEDADE SOBRE ADESÃO A TRATAMENTO .....	48
OBJETIVOS .....	53
1 OBJETIVOS GERAIS .....	53
2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	53
2.1 Objetivo principal .....	53
2.2 Objetivos secundários .....	53
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....	54
ARTIGO NA VERSÃO EM PORTUGUÊS.....	65

ARTIGO NA VERSÃO EM INGLÊS .....	83
CONCLUSÕES .....	99
ANEXOS .....	100
ANEXO I – Mini Exame do Estado Mental ( <i>Mini-mental</i> ) .....	100
ANEXO II – <i>Span</i> de palavras .....	102
ANEXO III – <i>Span</i> de dígitos .....	103
ANEXO IV – Pequena estória .....	104
ANEXO V – Metamemória – Escala de auto-avaliação do funcionamento da memória .....	105
ANEXO VI – Teste das silhuetas de torres e igrejas .....	108
ANEXO VII – IDATE – Inventário de Ansiedade Traço-Estado .....	109
ANEXO VIII – SRQ 20 – <i>Self Report Questionnaire</i> .....	112

## INTRODUÇÃO

O ser humano, por meio da interação com membros da mesma espécie, com espécies diferentes e com o ambiente, submetido a estímulos constantes, forma seus conhecimentos, que se acumulam ao longo da vida<sup>1</sup>. Desta forma, desenvolverá suas habilidades, atitudes e comportamentos, construirá sua biografia, sua visão de mundo. Cada ser humano se torna um ser único – um indivíduo – de acordo com seu acervo de memórias, formado em consequência de suas experiências e em função do que foi possível aprender, registrar, armazenar e evocar<sup>1</sup>. E, nesse processo, as emoções podem influenciar a formação da memória e o desempenho das funções cognitivas.

Uma vez que as memórias influenciam vários aspectos da vida e que a comunicação é elemento-chave para o bem-estar e a sobrevivência, o desajuste das mesmas pode comprometer o indivíduo como um todo. Se as capacidades de aprender e lembrar estão alteradas, a interação com o ambiente será mais difícil<sup>1</sup>.

No que se refere a pacientes submetidos a diferentes tipos de tratamentos, as recomendações terapêuticas podem não ser seguidas pelo simples fato de que o indivíduo não lembra o que lhe foi dito. Eventualmente, não as segue por não ter aprendido e retido de forma adequada as instruções de uso dos medicamentos e de outras medidas terapêuticas.

As estratégias para melhorar a adesão ao tratamento devem considerar os diversos fatores que podem influenciá-la<sup>2</sup>. E, dentre eles, estão aqueles relacionados ao paciente, compreendendo, entre outros, o conhecimento e a percepção que o mesmo tem do mundo que o rodeia.

A decisão final de aderir ao tratamento compete ao paciente. Por isso, as estratégias para facilitar adesão devem ser individualizadas<sup>3</sup>. É com essa visão centrada no paciente, respeitando suas especificidades bio-psico-sociais<sup>4</sup>, que o farmacêutico, por meio da prática da Atenção Farmacêutica, desenvolve suas atividades<sup>5</sup>. Nesse contexto, o profissional busca identificar, resolver e prevenir problemas relacionados com medicamentos, visando resultados terapêuticos otimizados e melhoria da qualidade de vida, sendo uma das estratégias possíveis a promoção da adesão ao tratamento.

Se ao paciente é dada a opção de aderir ou não ao tratamento e se ele é quem deve colocar em prática as recomendações de uso apresentadas pelo profissional de saúde, então ele necessita ter condições cognitivas, afetivas e comportamentais de realizar o planejamento terapêutico proposto. Sendo assim, é importante compreender o papel que funções cognitivas e desordens psiquiátricas podem exercer sobre adesão a tratamento. Identificação de alterações nessa área pode requerer mudanças de conduta do profissional, por meio de abordagem diferenciada, que vise melhor atender àquelas necessidades.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1 ATENÇÃO FARMACÊUTICA

A evolução da prática farmacêutica tem sido marcada por grandes mudanças na forma de atuar e de olhar do profissional. Durante anos se cultivou a idéia de que o farmacêutico era o profissional do medicamento, com atuação focada nos aspectos relacionados a produção, gerenciamento e distribuição do mesmo, sem envolvimento com a área clínica. Leigamente, ainda perdura a idéia do farmacêutico como o profissional que atua em farmácias comerciais e de manipulação “entregando remédios” aos clientes. No entanto, gradativamente, essa cultura está mudando.

Em 1967, Brodie<sup>6</sup> trouxe o conceito de “controle do uso de medicamentos” e apresentou-o como sendo a proposta central das atividades do farmacêutico. Tal controle implica no estabelecimento de um sistema de conhecimentos, entendimentos, julgamentos, procedimentos e ferramentas que garanta ótima segurança na distribuição e no uso dos medicamentos. Segundo aquele autor<sup>6</sup>, esta é a chave fundamental para os serviços farmacêuticos, pois provê o sentido da profissão e dá a direção para o seu exercício. Permite, ainda, o desenvolvimento de uma relação farmacêutico-paciente integrada e produtiva.

Em 1990, Hepler e Strand, no artigo intitulado *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care*<sup>7</sup>, propuseram uma série de mudanças para a atuação farmacêutica e introduziram um novo conceito fundamentado em uma nova filosofia de prática profissional, denominada de *Pharmaceutical Care* (Atenção Farmacêutica no idioma português). Esta foi definida como “a provisão responsável de tratamento farmacológico, com o propósito de alcançar resultados terapêuticos concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente. Estes resultados são: 1) cura de uma doença, 2) eliminação ou redução da sintomatologia, 3) interrupção ou abrandamento do processo patológico ou 4) prevenção de uma enfermidade ou de uma sintomatologia”. Um dos pilares dessa prática profissional é a necessidade do farmacêutico acordar com o paciente e

demais profissionais da saúde o desenho, a implementação e a monitoração de plano terapêutico, buscando resolver ou prevenir Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM).

Segundo Penna (1990)<sup>8</sup>, antes do conceito de *Pharmaceutical care*, nunca havia sido usada a palavra “cuidado” em associação à atuação do farmacêutico. A substituição da palavra “serviço” por “cuidado” foi proposital, com intenção de mudar o olhar desse profissional, introduzindo um novo foco de atuação – o paciente. Strand (1990)<sup>5</sup> explica que, nesse modelo, a filosofia de prática profissional deve estar centrada no indivíduo a ser tratado, para que se alcancem os melhores resultados terapêuticos possíveis. Coloca-se, assim, o farmacêutico em contato direto com o paciente<sup>5</sup>.

A proposta dessa nova filosofia foi transformada em modelo de prática profissional. Strand e Hepler desenvolveram métodos para que se pudesse realizar Atenção Farmacêutica no atendimento aos pacientes. Strand e professores da Universidade de Minesotta propuseram o método inicialmente denominado de *Pharmacist's Workup of Drug Therapy (PWDT)*<sup>9</sup>, que prevê uma forma de atuação farmacêutica distinta das habituais, inclusive da tradicional dispensação. Já Hepler, na Universidade da Flórida, propôs um método em que um dos passos inclui a dispensação de medicamentos, sendo denominado de *Therapeutics Outcome Monitoring*<sup>10</sup>.

Percebe-se que as bases filosóficas mudaram bastante com o modelo de Hepler e Strand. No entanto, como relatado por Hepler<sup>11</sup>, em realidade, foram recuperados os ditames estabelecidos previamente por Don Brodie<sup>6</sup>, ocorrendo tentativa de estabelecer um modelo de prática profissional, segundo esse novo paradigma. Assim a denominação dada à filosofia passou a ser usada também para o modelo de prática.

Nimmo e Holland<sup>12-16</sup> empreenderam, à luz dessa nova filosofia, uma análise dos paradigmas das práticas profissionais anteriores e concluíram que a proposição da Atenção Farmacêutica como modelo de prática e método não poderia ser considerada como única. Em realidade, as práticas profissionais anteriores tinham uma contribuição a dar, desde que fossem realizadas segundo os preceitos da Atenção Farmacêutica estabelecidos no próprio conceito, deixando de lado a visão do trabalho centrado no processo de medicação. Isto os

levou a propor novo modelo de prática profissional, denominado de *Total Pharmaceutical Care* (Atenção Farmacêutica Integral, no idioma português), constituído por quatro sub-modelos já existentes associado ao novo, que passou a ser um sub-modelo também, esses, se articulam de acordo com as necessidades do paciente. Os sub-modelos são: (1) prática de informações sobre medicamentos, (2) prática de autocuidado, (3) prática de farmácia clínica, (4) prática de atenção farmacêutica e (5) prática de distribuição ou dispensação de medicamentos, cada um com seus objetivos próprios. Em resumo, *Pharmaceutical Care*, como método de prática, deixou de ser sinônimo de Atenção Farmacêutica, como filosofia de prática em alguns países, sendo, por exemplo, denominado “*seguimiento farmacoterapéutico*” na Espanha.

Ficaram mantidas as bases filosóficas e o conceito de Atenção Farmacêutica, mas iniciou-se uma maior reflexão sobre como um modelo de prática e um método devem ser embasados, principalmente devido ao contexto histórico, as práticas dos profissionais de saúde e o sistema de saúde de um país. Exemplos disso são os dois relatos que se seguem.

Na Espanha, no ano de 2001, especialistas da área, apoiados pelo *Ministerio de Sanidad y Consumo*, desenvolveram um Consenso sobre o modelo de prática da Atenção Farmacêutica<sup>17</sup>. Definiram Atenção Farmacêutica como “a participação ativa do farmacêutico para a assistência na dispensação e no seguimento de um tratamento farmacoterapêutico, cooperando com o médico e outros profissionais da saúde, a fim de atingir resultados que melhorem a qualidade de vida do paciente”. Consideraram que, dentro da Atenção Farmacêutica, as atividades poderiam ser agrupadas no âmbito clínico por estarem voltadas para a assistência ao paciente, no que se refere ao manejo de seus medicamentos. Descrevem como atuações farmacêuticas a indicação de medicamentos que não necessitam de prescrição, a dispensação ativa, o seguimento farmacoterapêutico personalizado, a educação sanitária, a prevenção de enfermidades, farmacovigilância e demais atividades relacionadas ao uso racional de medicamentos.

No Brasil, em 2002, um grupo gestor em Atenção Farmacêutica, coordenado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), propôs um Consenso de Atenção Farmacêutica nacional<sup>4</sup>, no intuito de organizar a prática

em todo o país. Neste Consenso, constam o contexto da prática farmacêutica e a realidade brasileira nessa área e são apresentados conceitos, na tentativa de uniformizar a linguagem utilizada. Atenção Farmacêutica foi considerada “um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas às suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde”. Em 2004, este conceito foi adotado pelo Conselho Nacional de Saúde, por meio da Resolução 338, que aprovou a Política Nacional de Assistência Farmacêutica<sup>18</sup>.

Os elementos constitutivos da prática da Atenção Farmacêutica foram denominados macro-componentes e não “sub-modelos” de prática profissional, pois, em realidade, nunca foram adequadamente fundamentados ou praticados no Brasil. Foram levados em consideração o Sistema Único de Saúde e as reflexões existentes na época quanto à prática da Atenção Farmacêutica. Identificaram-se como necessários ao exercício da prática profissional os seguintes macro-componentes<sup>4</sup>.

1. Educação em saúde (incluindo promoção do uso racional de medicamentos);
2. Orientação farmacêutica;
3. Dispensação;
4. Atendimento farmacêutico;
5. Acompanhamento / seguimento farmacoterapêutico;
6. Registro sistemático das atividades, mensuração e avaliação dos resultados.

O macro-componente denominado de Seguimento Farmacoterapêutico, abordado no presente trabalho de Dissertação, foi conceituado pelo Consenso Brasileiro<sup>4</sup> como “um componente da Atenção Farmacêutica que configura um processo no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do usuário

relacionadas ao medicamento, por meio de detecção, prevenção e resolução de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM), de forma sistemática, contínua e documentada, com o objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos, buscando a melhoria da qualidade de vida do usuário. A promoção da saúde também é componente da Atenção Farmacêutica e, ao se fazer o acompanhamento, é imprescindível que se faça também a sua promoção. Entende-se por resultado definido a cura, o controle ou o retardamento de uma enfermidade, compreendendo os aspectos referentes à efetividade e à segurança”.

PRM foi definido como “um problema de saúde, relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário. O PRM é real, quando manifestado, ou potencial, na possibilidade de sua ocorrência. Pode ser ocasionado por diferentes causas, tais como as relacionadas ao sistema de saúde, ao usuário e seu aspectos bio-psico-sociais, aos profissionais de saúde e ao medicamento. A identificação de PRM segue os princípios da farmacoterapia, de modo que um medicamento, para ser utilizado, deve ter indicação para tal e, durante o regime posológico, deve ser efetivo e seguro. Assim, pode-se citar como exemplo de “PRM de necessidade de uso” o caso de um paciente que não utiliza o medicamento, embora tenha indicação para fazê-lo. Em outro exemplo – PRM de inefetividade – o farmacêutico, ao avaliar o resultado do emprego de um tratamento farmacológico, verifica que o mesmo não é efetivo.

Oshiro e Castro<sup>19</sup>, em 2006, realizaram revisão de literatura sobre a evolução das pesquisas em Atenção Farmacêutica no Brasil, compreendendo o que foi publicado no período de 1999 a 2003. Foram encontradas 127 publicações nas formas de artigo, resumos de trabalhos em congressos, dissertações e teses. Os principais temas abordados estavam relacionados ao desenvolvimento de metodologias para implantação da Atenção Farmacêutica. Também foi observado o esforço em desenvolver métodos para minimizar ou solucionar problemas relacionados com medicamentos em doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito. Os autores inferiram que já há no país massa crítica capaz de implantar e implementar esse novo modelo de prática do profissional farmacêutico.

## 1.1 Métodos utilizados em Seguimento Farmacoterapêutico

Existem vários métodos de Seguimento Farmacoterapêutico, cada um deles com suas características específicas, mas, em todos, a atuação do farmacêutico está centrada na solução de Problemas Relacionados com Medicamentos. Para tal, este profissional deve estabelecer uma adequada relação terapêutica com o paciente, baseada na confiança, buscando informações relevantes sobre o uso de medicamentos e a situação deste último.

Dentre os métodos mais utilizados, estão os que se seguem.

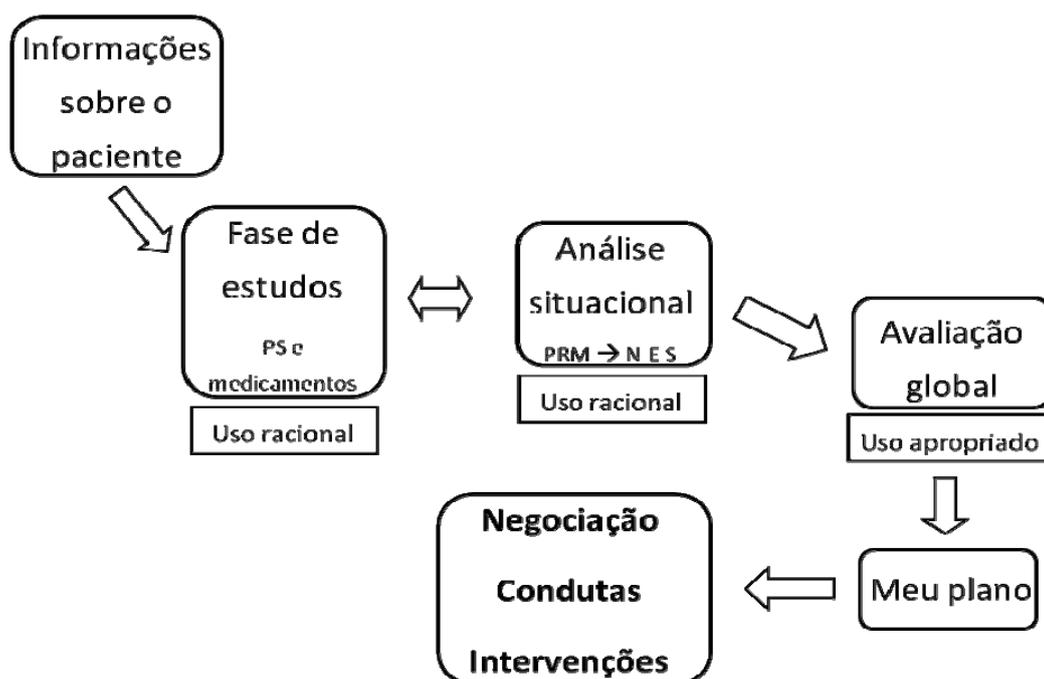
- SOAP<sup>20,21</sup> (Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano) é amplamente utilizado. Desenvolvido pelo médico Lawrence Weed para diagnóstico médico, seu uso foi adotado por outros profissionais da saúde. Não possui um formulário específico e, por isso, exige maior experiência do profissional para sua utilização.

- *Pharmacotherapy Workup*<sup>22</sup> ou Estudo da Farmacoterapia (em idioma português) era anteriormente conhecido como *Pharmacist's Workup of Drug Therapy (PWDT)*<sup>9</sup>. Foi desenvolvido por Linda Strand e colaboradores, na Universidade de Minnesota, para utilização em farmácias comunitárias. É um método que possui formulário específico aplicável a qualquer paciente<sup>9,21,22</sup>.

- TOM (*Therapeutic Outcome Monitoring*)<sup>10</sup> ou Monitoração de Resultados Terapêuticos (em idioma português) foi desenvolvido por Charles Hepler, na Universidade da Flórida, para farmácias comunitárias, tendo como base o método PWDT. É direcionado para doenças específicas, havendo necessidade de se desenvolver um formulário para cada tipo de atendimento<sup>21</sup>.

- *Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapêutico*<sup>23,24</sup> foi desenvolvido pelo *Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica* da Universidade de Granada, para utilização em farmácia comunitária. Este método é aplicável a qualquer paciente, em qualquer situação clínica. Por seu intermédio, extraem-se informações mais detalhadas sobre os medicamentos em uso, na presença dos mesmos, aumentando a confiabilidade dos dados. Requer, assim, que os medicamentos usados pelo paciente sejam trazidos à consulta. O processo é composto por seis fases que se articulam da forma descrita na figura 1. Inicialmente, obtêm-se informações a respeito do paciente – dados

demográficos, suas preocupações e queixas, seu histórico clínico, conhecimentos acerca dos medicamentos e seus hábitos de vida. Segue-se a fase de estudo, em que se buscam informações objetivas, considerando a melhor evidência científica disponível, sobre os problemas de saúde e medicamentos utilizados pelo paciente e a relação existente entre eles. Na análise situacional, faz-se a organização das informações e identificam-se os prováveis Problemas Relacionados com Medicamentos apresentados pelo paciente. É feita, então, uma avaliação global, na qual se classificam os PRMs, e se propõe intervenções que procuram sanar os PRMs encontrados. Estabelece-se o plano farmacoterapêutico para o paciente em questão. Por fim, é feita a exposição das condutas e intervenções propostas, e farmacêutico e paciente estabelecem um processo de negociação, em que se definem os papéis de cada um na execução do plano proposto.



**Figura 1 – Articulação das fases do Método Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico adaptado. PS=Problema de Saúde. PRM=Problemas Relacionados com Medicamentos. NES=Necessidade, Efetividade e Segurança.**

No presente trabalho de Dissertação, utilizou-se o Método Dáder, adaptado para o cenário ambulatorial e para a realidade brasileira. O Método Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico foi adaptado para utilização em atendimento secundário no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo sido utilizado previamente em ensaio clínico sobre a efetividade do seguimento farmacoterapêutico de pacientes hipertensos não-controlados<sup>25</sup>. Optou-se por este método por ser considerado mais completo para a obtenção das informações acerca do paciente.

## **1.2 Atenção Farmacêutica e Hipertensão Arterial Sistêmica**

O trabalho do farmacêutico no manejo de pacientes hipertensos vem sendo amplamente estudado. Diversos ensaios clínicos e revisões têm demonstrado efetividade das intervenções farmacêuticas na melhoria dos desfechos, embora alguns deles tenham problemas metodológicos que podem comprometer seus achados<sup>25-32</sup>. Além dos problemas metodológicos não existe, na grande maioria, descrição do método adotado, deixando dúvidas quanto aos reais procedimentos empregados. Dessa forma, uma avaliação aprofundada fica prejudicada.

Estudo piloto com 100 indivíduos e desenho de quase-experimento, conduzido por Chabot<sup>26</sup> no Canadá, mostrou que pacientes com alta renda podem se beneficiar de intervenções simples (baseadas em um programa de computador) feitas pelo farmacêutico, com redução da pressão arterial sistólica. O mesmo não aconteceu com aqueles de baixa renda. Porém, a intervenção foi implementada com maior frequência junto aos pacientes de alta renda, talvez porque os farmacêuticos percebiam que o tempo requerido para o atendimento dos de baixa renda seria maior<sup>27</sup>. A falta de interesse, por parte dos pacientes, no programa foi apontada como a maior barreira para sua implementação<sup>26</sup>.

Lee e colaboradores<sup>28</sup> (2006) realizaram ensaio clínico randomizado com 200 pacientes hipertensos, atendidos em serviço de atenção primária, com tempo de acompanhamento de seis meses, a fim de testar a eficácia da Atenção Farmacêutica para melhoria da adesão a tratamento e redução dos níveis

pressóricos. O estudo apresentou metodologia adequada, com baixa taxa de perdas. As intervenções basearam-se na educação dos pacientes quanto ao uso de medicamentos, empregando-se, como recurso, um dispositivo no qual as doses diárias eram organizadas segundo a prescrição e disponibilizadas para um período pré-determinado de dias, por meio da utilização de uma máquina que preparava embalagens do tipo *blister*. Observou-se redução significativa de 6,9 mmHg na pressão arterial sistólica no grupo intervenção e 1 mmHg no controle ( $P=0,04$ ), além de aumento da adesão à terapia medicamentosa.

No Brasil, foi desenvolvido ensaio clínico randomizado<sup>25</sup> para verificar a efetividade da Atenção Farmacêutica em pacientes hipertensos atendidos em serviço de atenção secundária à saúde. Setenta e um pacientes foram acompanhados por seis meses. Estabeleceram-se, como desfecho primário, a medida de pressão arterial e, como desfechos secundários, a frequência de problemas relacionados aos medicamentos e a avaliação de adesão a tratamento. O estudo mostrou uma tendência para o melhor controle da pressão arterial nos pacientes submetidos à Atenção Farmacêutica. Os autores identificaram alta frequência de pacientes com o fenômeno do jaleco branco, o que pode ter levado à redução do benefício das intervenções. Problemas relacionados com medicamentos foram detectados de forma semelhante nos dois grupos (intervenção e controle), sendo que ocorreu maior resolução daqueles no grupo intervenção. A maioria dos problemas com medicamentos estava associada ao uso de anti-hipertensivos. Adesão ao tratamento foi medida somente no final do estudo, o que impossibilitou a avaliação quanto ao seu aumento ou não.

No ano de 2006, van Mil e Schulz<sup>29</sup> publicaram revisão de literatura com o objetivo de descrever o panorama de implementação e desenvolvimento da Atenção Farmacêutica em farmácias comunitárias da Europa. Concluíram que os serviços farmacêuticos prestados em diferentes enfermidades poderiam contribuir positivamente em alguns desfechos clínicos, como melhoria do controle de hipertensão arterial sistêmica, asma e dislipidemia. Sugeriram que a melhora nesses desfechos decorre do aumento na adesão ao tratamento dos pacientes atendidos por Atenção Farmacêutica.

Machado e colaboradores<sup>30</sup>, em 2007, publicaram revisão sistemática e metanálise sobre o papel das intervenções farmacêuticas sobre o manejo da

hipertensão arterial. Seus objetivos foram identificar e quantificar desfechos sensíveis às intervenções farmacêuticas, considerando o que foi publicado no período de 1978 a 2006. Foram encontrados 28 artigos (sendo 18 ensaios clínicos randomizados, 6 estudos clínicos sem grupo de comparação, 3 não randomizados e 1 estudo de base de dados), para os quais foi avaliada a qualidade metodológica e estabelecido um escore, por meio da utilização da escala de *Downs and Black*. As principais intervenções relatadas, segundo a revisão, foram o manejo dos medicamentos (como, por exemplo, o ajuste de doses) e a educação dos pacientes em clínicas médicas ou farmácias comunitárias. Apareceram também monitoramento da terapia medicamentosa e informação e orientação sobre os medicamentos. Os desfechos considerados foram pressão arterial sistólica e diastólica, adesão a tratamento, qualidade de vida e conhecimento dos pacientes sobre a enfermidade e os medicamentos. Tais desfechos foram categorizados em sensíveis ou não às intervenções farmacêuticas. Os escores de qualidade metodológica variaram de 37 a 85%, sendo a média de 66% considerada como de média qualidade. Estudos com desfechos sensíveis às intervenções obtiveram similares escores de qualidade àqueles com desfechos não-sensíveis (66% vs 68%,  $P>0,05$ ). A metanálise, que, ao final, incluiu somente 13 estudos, concluiu que as intervenções farmacêuticas no cuidado de pacientes hipertensos podem reduzir significativamente a pressão arterial sistólica. O conhecimento dos pacientes sobre os medicamentos ou a doença foi considerado como possivelmente sensível às intervenções, enquanto adesão ao tratamento, qualidade de vida e pressão arterial diastólica foram vistos como possivelmente não-sensíveis. Essa revisão sistemática possui, no entanto, algumas limitações. Alguns desfechos avaliados foram descritos em poucos estudos e a qualidade do processo das intervenções não foi mensurada nos artigos selecionados. Outro problema é a medida do impacto das intervenções sobre a pressão arterial – avaliada por meio da diferença de pressão arterial, comparando as medidas basais e finais – que não é considerada a mais indicada. Segundo o próprio autor<sup>30</sup>, a forma mais consistente de medir o impacto das intervenções é por meio da taxa de pacientes que atingiu a pressão arterial proposta ao final do estudo, possibilitando o cálculo da razão de chances (*odds*

ratio). Além disso, a taxa de pacientes que atingiu o controle da pressão arterial ao final de cada estudo foi algo pouco relatado.

Ensaio clínico randomizado, conduzido por Green e colaboradores<sup>31</sup> nos Estados Unidos, corrobora os resultados da metanálise previamente citada<sup>30</sup>. Neste ensaio, avaliou-se a efetividade de monitoração residencial da pressão arterial (MRPA), comunicação por meio da *web* e cuidados farmacêuticos no controle da hipertensão arterial sistêmica, em acompanhamento por período de um ano. Para serem incluídos na pesquisa, os pacientes deveriam ter acesso a computador conectado à *internet* e conta de *e-mail*, fator que limitou a amostra. Os 778 participantes foram randomicamente alocados em três grupos: cuidado usual (controle), MRPA + comunicação via *web*, MRPA + comunicação via *web* + intervenção farmacêutica. No grupo que recebeu intervenção farmacêutica, porcentagem significativamente maior de pacientes atingiu o controle da pressão arterial, em comparação com os dos outros dois grupos ( $P= 0,001$ ). Pacientes mais graves, caracterizados por apresentarem pressão arterial sistólica maior que 160 mmHg ao início do estudo, que receberam intervenção farmacêutica, obtiveram maior redução daquela pressão, quando comparados aos do grupo controle. O estudo foi bem conduzido, apresentando boa qualidade metodológica. Porém, levantam-se questões sobre viabilidade e reprodução da intervenção fora do contexto da pesquisa, uma vez que os pacientes deveriam ter acesso a recursos que nem sempre estão disponíveis. Além disso, podem-se questionar aspectos relacionados ao estabelecimento de uma boa relação terapêutica entre paciente e profissional por meio de um computador, sem o contato direto entre os mesmos.

Hunt e colaboradores<sup>32</sup>, em 2008, também nos Estados Unidos, investigaram o impacto do trabalho em conjunto de farmacêuticos e médicos no controle da hipertensão arterial, em atenção primária à saúde. Nesse ensaio clínico, foram randomizados 463 pacientes em dois grupos: controle (atendimento médico usual) e intervenção (atendimento usual + intervenções farmacêuticas). O tempo de acompanhamento foi de 12 meses. Embora tenha sido observada diferença entre as médias de pressão arterial final na comparação dos dois grupos, não houve controle para as diferenças de pressão arterial iniciais. Além

disso, houve perda considerável dos pacientes – de 41%, que não entraram na análise.

Pode-se concluir, então, que as evidências apontam para uma contribuição relevante do farmacêutico no tratamento de pacientes hipertensos. No entanto, ainda são necessários novos estudos, com melhor qualidade metodológica, que avaliem o papel desse profissional na resolução de Problemas Relacionados aos Medicamentos e no incentivo à adesão ao tratamento, promovendo redução dos níveis pressóricos e melhoria de qualidade de vida.

## 2 ADESÃO AO TRATAMENTO

Os termos usados para definir adesão refletem a compreensão que os autores possuem sobre o papel dos atores envolvidos no processo terapêutico. O conceito estabelecido por Haynes, em 1979, tem sido bastante utilizado. Descreve adesão como a extensão em que o comportamento de uma pessoa (em termos de usar um medicamento, seguir uma dieta ou executar mudanças no estilo de vida) coincide com os conselhos médicos ou de saúde<sup>33</sup>.

Os termos em inglês *adherence* e *compliance* têm sido usados como sinônimos de adesão no idioma português<sup>34</sup>. No dicionário de Longman<sup>35</sup>, *adherence* é definido como o ato de se comportar de acordo com regras particulares, idéias ou crenças e *compliance* como o ato de obedecer a uma regra ou lei. Na esfera clínica, esses termos pressupõem um papel passivo para o paciente, traduzindo a submissão deste às recomendações do prescritor e desconsiderando, assim, sua autonomia. Dessa forma, o fato de o paciente não aderir às recomendações poderia representar uma desobediência às “ordens médicas”, o que, em determinado contexto, poderia representar um ato “passível de punição”. Esta é visão paternalista ainda muito presente nos atendimentos em saúde. Confronta-se, de forma direta, com o novo modelo de prática profissional proposto pela Atenção Farmacêutica, que se baseia na interação entre paciente e profissional, buscando estabelecer um acordo quanto ao tratamento e seus objetivos. A filosofia de prática está centrada no paciente<sup>5</sup>.

Dentro desse novo paradigma, o termo *concordance* apresenta-se como mais adequado<sup>36</sup>, visto que considera aquela interação entre paciente e profissional, previamente citada<sup>5</sup>. No dicionário de Longman<sup>35</sup>, *concordance* é definido como o estado de iniciar algo estando em acordo com ele. Tem, assim, como base a negociação entre os atores, de modo que o profissional respeita as decisões, a autonomia, do paciente e os dois entram em consenso quanto à conduta a ser adotada. Segundo Bell e colaboradores<sup>37</sup>, *concordance* é sinônimo de cuidado centrado no paciente.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>2</sup>, a qualidade da relação profissional-paciente é um importante determinante da adesão. A efetividade do tratamento se relaciona diretamente com esta relação, obtida em uma atmosfera na qual as alternativas terapêuticas são exploradas, o regime é negociado, a adesão é discutida e o seguimento planejado. No conceito de adesão proposto pela OMS e incorporado pelo presente trabalho de Dissertação, a palavra concordância é introduzida à definição de Haynes<sup>33</sup>: “adesão é a extensão em que o comportamento de uma pessoa (em termos de usar um medicamento, seguir uma dieta ou executar mudanças no estilo de vida) expressa sua concordância com recomendações feitas por profissionais da saúde”.

Em artigo recentemente publicado, Chisholm-Burns e Spivey<sup>38</sup> sugerem um novo termo dentro do contexto da adesão a tratamento – farmacoadesão. Este termo se relaciona apenas ao comportamento associado ao uso de medicamentos, restringindo o foco à prescrição medicamentosa. Define-se como a extensão com que o paciente segue o regime medicamentoso acordado com o profissional de saúde. Os métodos de aferição e as intervenções para aumentar a farmacoadesão são essencialmente os mesmos utilizados na adesão ao tratamento.

## **2.1 Não-adesão: magnitude do problema**

Considera-se a não-adesão ao tratamento farmacológico um problema mundial. Em países desenvolvidos, a taxa média de não-adesão em indivíduos

com enfermidades crônicas é de 50%<sup>2</sup>. Estima-se que sua magnitude e, especialmente, seu impacto em países em desenvolvimento sejam ainda mais elevados, devido à escassez de recursos e à dificuldade de acesso aos serviços de saúde<sup>2</sup>.

Resultados terapêuticos pouco significativos estão fortemente relacionados com não-adesão a tratamento farmacológico<sup>2,39</sup>, sendo esta responsável por 125 mil mortes anuais e 10% das hospitalizações nos Estados Unidos<sup>40</sup>.

Não-adesão gera também impacto econômico. Determina gastos diretos para o sistema de saúde norte-americano da ordem de U\$100 bilhões por ano. Os custos indiretos ultrapassam U\$1,5 bilhão em perdas salariais dos pacientes e U\$50 bilhões em perda de produtividade<sup>3,40,41</sup>.

Enfermidades crônicas, como hipertensão arterial sistêmica, asma brônquica, diabetes melito e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA ou *acquired immunodeficiency syndrome/AIDS*, em inglês), geram preocupação ainda maior. Complicações clínicas e psicossociais decorrentes dessas doenças e (ou) de seus tratamentos prejudicam a adesão e afetam a qualidade de vida dos pacientes<sup>2</sup>.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é condição bastante prevalente no mundo. Segundo *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* acomete 50 milhões de norte-americanos e um bilhão de pessoas no mundo<sup>42</sup>. A V Diretriz Brasileira de Hipertensão<sup>43</sup> refere que, no Brasil, a prevalência de HAS varia de 22,3% a 43,9%, de acordo com a região ou cidade avaliada. Estudo envolvendo a população adulta do Rio Grande do Sul mostrou que mais de 30% dos gaúchos são hipertensos<sup>44</sup>.

Não controlar a pressão arterial pode acarretar várias complicações. Há aumento do risco cardiovascular em 2 a 3 vezes e do risco de doença cardíaca isquêmica em 3 a 4 vezes<sup>42</sup>. A relação entre pressão arterial e risco de doença cardiovascular é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco<sup>42</sup>. Apesar de existirem terapias farmacológicas efetivas, estudos realizados em diferentes países têm demonstrado que menos de 25% dos pacientes tratados para hipertensão arterial atingem os resultados terapêuticos desejados. As melhores estimativas indicam que a não-adesão ao tratamento leva à falta de controle da pressão arterial em mais de dois terços dos casos<sup>2</sup>.

Embora exista forte relação entre adesão e resultados terapêuticos, ela não é perfeita e pode ser bastante complexa, devido à influência de muitos fatores. Dentre eles, podem-se citar a eficácia de tratamentos e recomendações, a influência das variações entre os indivíduos na resposta às terapêuticas, as reações adversas aos medicamentos e os eventuais erros de medicação (como os erros de prescrição e diagnóstico, por exemplo). Para o adequado entendimento daquela relação, adesão e resultados terapêuticos devem ser claramente conceituados e devidamente medidos.

## **2.2 Métodos de mensuração da adesão**

Existem vários métodos para aferição da adesão. Porém, nenhum isoladamente é capaz de determiná-la com precisão. Mensurar adesão é tarefa complexa, devido à variedade de métodos e técnicas existentes e às limitações de cada um deles. Conceituação e operacionalização dessas medidas aparecem como limitantes adicionais<sup>39</sup>.

A Organização Mundial da Saúde reconhece que não há um padrão-ouro para medir adesão, pois cada método apresenta vantagens e limitações<sup>2</sup>. Assim, a combinação de dois ou mais métodos parece aumentar a confiabilidade da aferição<sup>39,45</sup>.

Os métodos de medida da adesão ao tratamento farmacológico podem ser classificados em diretos e indiretos. OMS propõe que sejam empregados pelo menos dois métodos, sendo um deles o auto-relato, na avaliação da adesão dos pacientes aos tratamentos propostos<sup>2</sup>.

### **2.2.1 Métodos diretos**

Consistem na detecção do medicamento, metabólito ou marcador biológico em fluidos corpóreos (normalmente, em sangue ou urina) ou na observação direta

da administração do medicamento<sup>46,47</sup>. Este último é praticamente impossível de ser realizado em situações clínicas não-experimentais, durante a vida cotidiana do paciente. Quanto ao primeiro, podem-se empregar técnicas que visam a simples detecção da presença do medicamento em sangue ou urina (análise qualitativa) ou aquelas que permitem a mensuração de suas concentrações em fluidos biológicos (análise quantitativa).

Apresentam maior confiabilidade. Porém, são mais caros e invasivos, podendo diminuir a aceitabilidade devido ao desconforto que causam. Além disso, métodos como os que requerem a avaliação da concentração do medicamento em fluidos biológicos sofrem influência das diferenças individuais quanto a fatores farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção)<sup>48</sup>, sendo que uma baixa concentração não necessariamente indica não-adesão<sup>33</sup>.

Mensuração dos níveis do medicamento em sangue, soro ou plasma pode dar uma ideia sobre a dose consumida pelo paciente, desde que haja relação entre dose e estado de equilíbrio<sup>49,50</sup>. Métodos que realizam essa mensuração são principalmente empregados para análise de medicamentos com meia-vida plasmática relativamente longa, como digoxina, em que os níveis plasmáticos em equilíbrio refletem adequadamente o consumo regular do fármaco. Para medicamentos com curta meia-vida, aqueles métodos avaliam adesão apenas para a dose administrada imediatamente antes da mensuração<sup>3,33</sup>. São especialmente importantes quando os níveis plasmáticos estão relacionados com o aparecimento de efeitos terapêuticos e adversos<sup>3</sup>.

Análises para detectar medicamentos no plasma podem ser conduzidas por meio de diferentes técnicas. Dentre elas, está a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção eletroquímica, por ultravioleta ou acoplada a espectrômetro de massas<sup>51</sup>. Esta última possui altas sensibilidade e especificidade. Estudo realizado na China<sup>51</sup>, que empregou tal técnica, apresentou linearidade na faixa de 0,78 a 200 ng/mL.

Para avaliação de adesão a tratamento farmacológico, o presente trabalho de Dissertação usou a medida qualitativa dos níveis plasmáticos de hidroclorotiazida, analisados por CLAE acoplada a espectrômetro de massas. Esse medicamento foi escolhido por preencher a maioria dos critérios descritos acima – relação entre dose e estado de equilíbrio, tempo de meia-vida

relativamente longo, e relação entre níveis plasmáticos e efeito terapêutico – e por ser distribuído gratuitamente no sistema de saúde brasileiro, de modo que todos os pacientes incluídos no estudo poderiam receber esse fármaco, caso não ocorresse desabastecimento.

### 2.2.2 Métodos indiretos

São os mais utilizados para medida de adesão. Em geral, são de fácil utilização, mais baratos e seguros, sendo considerados não-invasivos. Porém, são mais suscetíveis a vieses<sup>46,47</sup>.

Os métodos indiretos incluem auto-relato do paciente, contagem de comprimidos, monitoração eletrônica da administração e medida de refil.

O auto-relato consiste no questionamento do paciente e na observação de sua resposta sobre a forma como está utilizando seus medicamentos. O relato pode ser obtido por meio de questionário, aplicado em entrevista presencial, por telefone ou *web*. É método amplamente utilizado, embora sua acurácia seja bastante discutida<sup>52</sup>. É considerado pouco sensível, de modo que a ocorrência de adesão pode estar superestimada. Por outro lado, é considerado bastante específico para prever não-adesão<sup>45</sup>.

No método de contagem de comprimidos, a adesão é medida pela diferença entre a quantidade de comprimidos inicialmente dispensada ao paciente e aquela remanescente na embalagem, na data da contagem<sup>46</sup>. De fácil realização, apresenta, no entanto, limitações. A ausência de comprimidos não indica necessariamente que os mesmos foram ingeridos.

Para a monitoração eletrônica da administração, emprega-se um microprocessador, que fica afixado na tampa de recipientes especiais para armazenar medicamentos. Cada vez que a tampa é aberta, a data e a hora são registradas<sup>46</sup>. Esse método, além de exigir tecnologia mais complexa, apresenta problema similar ao relatado para a contagem de comprimidos. O fato de o frasco ter sido aberto não garante que o paciente ingeriu o medicamento, assim como

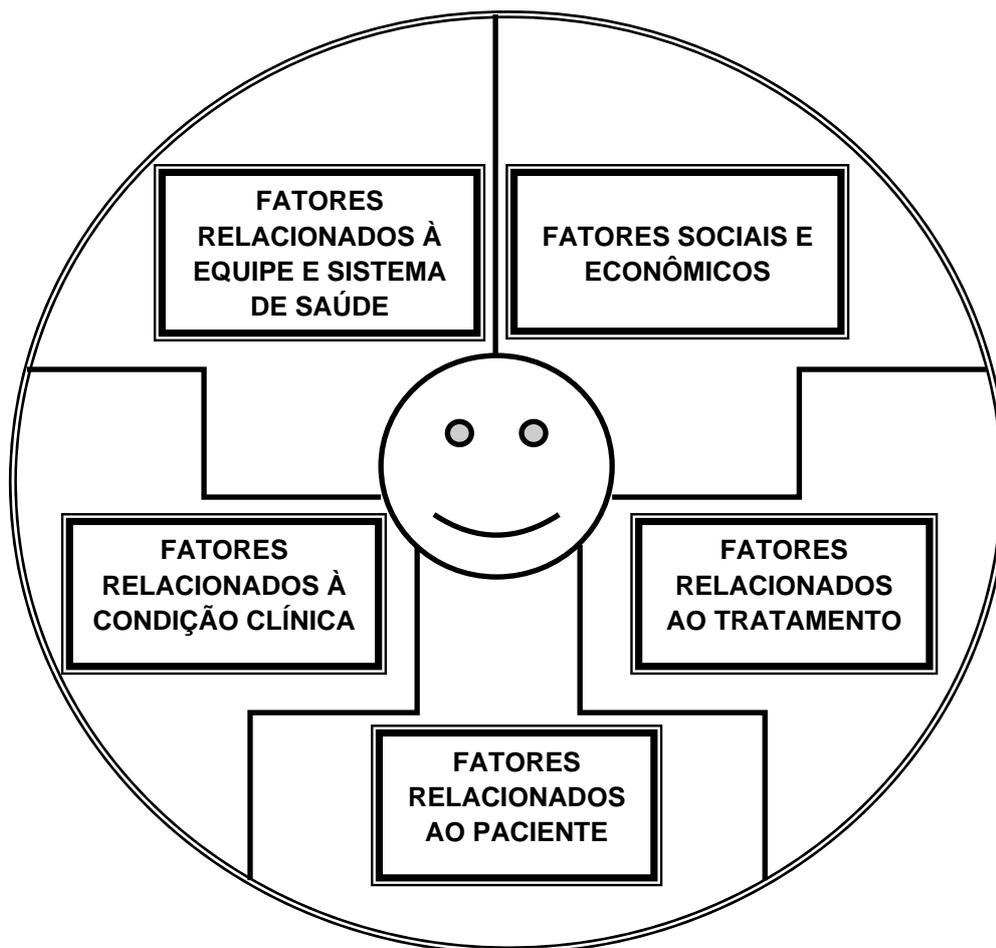
não exclui a possibilidade de ter sido retirado mais de um comprimido de cada vez.

O método da medida de refile consiste em mensurar a taxa de adesão com base nos registros da farmácia em que foi feita a venda ou a retirada dos medicamentos pelos pacientes<sup>46</sup>. Não considera outras formas de obtenção dos medicamentos, como a aquisição em longas viagens e hospitalizações. Também não permite a avaliação de eventual suspensão do uso por indicação médica<sup>53,54</sup>.

### **2.3 Fatores associados a não-adesão**

Muitos estudos foram desenvolvidos com o intuito de esclarecer quais fatores poderiam melhor prever a não-adesão a tratamento farmacológico. No entanto, devido a complexidade e quantidade de variáveis e heterogeneidade de conceituações, as respostas não são conclusivas.

A OMS<sup>2</sup> afirma que a adesão é fenômeno multidimensional, determinado pela interação de fatores categorizados em cinco dimensões: (1) a dimensão do paciente, (2) a de sua condição clínica, (3) a do tratamento, (4) a da equipe e do sistema de saúde e, finalmente, (5) a do ambiente social e econômico (Figura 2).



**Figura 2 – As cinco dimensões da adesão** (modificado de SABATÉ, 2003).

### 2.3.1 Fatores relacionados ao paciente

Representam recursos, conhecimentos, atitudes, crenças, percepções e expectativas do paciente<sup>2</sup>. De acordo com sua crença a respeito de aspectos positivos ou negativos da enfermidade, ele pode optar por não aderir, caso isto lhe traga algum benefício, como maior atenção de seus familiares, ou uma necessidade de mudança de hábito ou comportamento previamente arraigado, como a interrupção do consumo de determinados alimentos<sup>55</sup>.

Em 2006, foi publicada revisão que teve como objetivo investigar o efeito de crenças pessoais e culturais na adesão a tratamento<sup>56</sup>. Apesar de problemas

na aferição das variáveis e baixa qualidade metodológica dos estudos analisados, os autores concluíram que, em pacientes idosos, as crenças pessoais e culturais apresentaram significativa relação com a adesão.

Campos e colaboradores<sup>57</sup>, por meio de uma coorte, identificaram que a ansiedade pode ser um bom preditor de não-adesão em pacientes com AIDS. Desordens mentais<sup>3</sup>, prejuízo cognitivo e a diminuição da expectativa do nível de saúde também podem contribuir para a não-adesão<sup>49,58</sup>.

Embora todos esses estudos busquem identificar fatores específicos que possam prever a não-adesão a tratamento, não há um padrão característico que possa determiná-la<sup>2</sup>.

### **2.3.2 Fatores relacionados à condição clínica do paciente**

Podem ser fortes determinantes de adesão:

- a gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente, em decorrência de sua doença de base (ou a ausência dos mesmos),
- o nível de incapacitação determinado pela sua condição clínica, devido a limitações físicas, psicológicas e sociais,
- a taxa de progressão de doença.

Co-morbidades, como depressão, e hábitos, como consumo excessivo de álcool, são importantes modificadores do comportamento frente à adesão a tratamento<sup>2,48</sup>.

### **2.3.3 Fatores relacionados ao tratamento**

A complexidade do regime terapêutico é um dos fatores que interfere de forma mais marcante com a adesão ao tratamento. Favorece o esquecimento e o não-entendimento por parte dos pacientes, principalmente dos idosos<sup>48</sup>. Por outro lado, a simplificação dos esquemas de administração de medicamentos, com

redução do número de ingestões diárias e emprego de doses fixas, parece favorecer a adesão<sup>59,60</sup>.

O tempo de duração da terapia é outro fator a ser considerado, pois pode influir negativamente sobre a adesão<sup>61</sup>.

O aparecimento imediato de efeito benéfico, assim como a ocorrência de reações adversas, podem interferir no padrão de adesão a tratamento<sup>48</sup>.

#### **2.3.4 Fatores relacionados à equipe e ao sistema de saúde**

A relação entre profissional e paciente parece ser importante fator para a adesão ao tratamento<sup>2,3,47,48,62</sup>. Para tanto, é necessário que o profissional possua habilidades de comunicação e faça sua abordagem centrada no paciente, considerando suas percepções e expectativas.

Outros fatores, com influência negativa, são os relacionados ao sistema de saúde, tais como serviço inadequado (sem cobertura dos medicamentos por parte dos planos de saúde), falta de conhecimento e treinamento dos profissionais, falta de incentivo e retorno das informações (para pacientes e profissionais), consultas rápidas e inabilidade para estabelecer suporte comunitário<sup>2,48</sup>.

#### **2.3.5 Fatores sociais e econômicos**

Pobreza, baixo nível educacional, desemprego, residência longe dos centros de tratamento, altos custos com transporte e com medicamentos podem influenciar as taxas de adesão<sup>2,39</sup>.

O papel de características sócio-demográficas, como raça, idade, gênero, escolaridade, estado civil e de saúde, é bastante controverso. Enquanto alguns estudos afirmam haver relação destes fatores com adesão, outros demonstraram que estes são indicadores fracos para aquele evento<sup>48,61</sup>.

A habilidade do paciente para seguir o tratamento recomendado é frequentemente comprometida por mais de um fator dessas cinco dimensões. As intervenções feitas para melhorar a adesão a tratamento devem levar esse fato em consideração e buscar suprir as lacunas identificadas em todas as dimensões.

## **2.4 Estratégias para melhorar a adesão**

A não-adesão à terapia gera impacto negativo sobre vários aspectos do cuidado à saúde. Muitos estudos estão sendo realizados na tentativa de buscar soluções, mas, até o momento, não há uma estratégia de atuação que seja considerada mais efetiva. Isso, provavelmente, ocorre devido ao papel exercido pelos diversos fatores que afetam a decisão do paciente de iniciar e (ou) seguir o tratamento.

Haynes<sup>33</sup>, em 2001, chamou a atenção para três aspectos importantes da vida dos pacientes – cognição, comportamento e suporte social – e classificou as intervenções para aumentar a adesão de acordo com esses aspectos.

A cognição é importante para o conhecimento que o paciente deve ter a respeito de sua enfermidade e tratamento. As estratégias a elas relacionadas incluem: (a) educação do paciente acerca do que fazer se esquecer, perder ou demorar a tomar uma dose; (b) esclarecimentos sobre reações adversas que podem ocorrer; (c) explicações sobre o que fazer frente à primeira administração. As informações devem ser claras, inteligíveis e simples, podendo ser verbais ou não (habitualmente escritas). O tratamento deve ser adaptado para o dia-a-dia do paciente. Medidas farmacológicas e não-farmacológicas devem ser escalonadas.

Comportamento envolve recompensa e lembrança a respeito do regime terapêutico prescrito e suas recomendações de uso. Intervenções que podem ser empregadas para que o paciente recorde as recomendações são constituídas por lembretes e dicas sobre o comportamento a ser seguido. Como recompensa, podem ser empregados reconhecimento e elogios pelos esforços; interesse por saber do paciente como está o andamento da terapia, de modo a ajustá-la às suas necessidades e não apenas ao planejado; retroalimentação ao paciente

sobre o tratamento; estímulo à monitoração de sua condição em domicílio; acordo sobre a diminuição dos encontros, caso haja aumento da adesão e controle da enfermidade.

O suporte social inclui apoio emocional e encorajamento para que o paciente receba ajuda da família, de amigos e outros profissionais da saúde. Como intervenção, o profissional pode atuar junto a familiares e(ou) amigos para que estes compreendam a situação do paciente e o ajudem a seguir as recomendações, sempre consultando este último sobre esta possibilidade. Solicitar a eles que lembrem o paciente de tomar os medicamentos, reforcem a importância de seguir o tratamento e ajudem-no a monitorar os resultados terapêuticos e comparecer às consultas.

Revisão de Schroeder<sup>59</sup> classificou as intervenções em quatro grupos – simplificação do regime posológico, educação, motivação (na qual se incluem medidas cognitivas e de suporte) e intervenções complexas – e avaliou sua efetividade. Simplificação das doses, que inclui sua diminuição para uma ou duas ingestões diárias, aumentou a adesão. Intervenções educacionais, que envolvem programas de educação por meio de livros, materiais educativos impressos, dispositivos específicos, recursos visuais, leitura e trabalho em grupos, não se mostraram efetivas. Já as motivacionais (empregando dispensadores especiais, aconselhamento, visitas domiciliares, lembretes, telefonemas, auto-registro de medidas como pressão arterial e glicose sanguínea, ensino para autodeterminação, treinamento em pequeno grupo e suporte social) e as complexas (que incluem a combinação das anteriores, como, por exemplo, o emprego associado de visita domiciliar, educação e dispositivo especial) mostraram alguma influência sobre a adesão, apesar de os reais efeitos não serem conclusivos, devido a problemas metodológicos dos estudos avaliados. Revisão de Kripalani<sup>63</sup> corrobora os achados de Schroeder<sup>59</sup> e conclui que a simplificação do esquema de ingestão diária dos medicamentos se destaca dentre as demais intervenções, visando o aumento da adesão. Refere que as intervenções para promover adesão frequentemente não produzem efeito positivo sobre os desfechos clínicos, mas isso pode se dever ao baixo poder dos estudos para detectar diferença clínica entre os grupos de comparação. O autor sugere

que estudos futuros examinem a variação de intensidade das intervenções, na tentativa de estabelecer uma possível relação dose-resposta.

Em 2007, Haynes e colaboradores<sup>34</sup> atualizaram a revisão anterior<sup>64</sup>, incluindo a análise de 25 novos artigos sobre o tema. Observaram que as intervenções propostas foram muito semelhantes às aquelas relatadas na versão prévia, incluindo educação do paciente, com orientação oral e escrita, lembretes e orientações por telefone, e intervenções junto à família. Para tratamentos curtos, quatro de nove intervenções, relatadas em 8 ensaios clínicos randomizados, apresentaram efeito sobre a adesão e o desfecho clínico – orientações oral, escrita e por telefone sobre a doença e seu tratamento (abordando possíveis reações adversas) e treinamento para uso adequado dos medicamentos. Por outro lado, apenas uma, relatada em um ensaio clínico, determinou aumento significativo da adesão, sem melhoria concomitante do desfecho clínico – orientação sobre a importância de seguir o tratamento, com reforço de instruções por escrito. Para tratamentos longos, 26, dentre 58 intervenções relatadas em 49 ensaios clínicos randomizados, associaram-se a aumento da adesão a tratamento. Porém, somente 18 apresentaram efeito positivo sobre os resultados da terapia. A maioria das intervenções que mostraram efetividade era complexa, incluindo a combinação de informação, lembretes, auto-monitoração, orientação, reforço e terapia familiar, entre outros. No entanto, a melhora da adesão determinada pelas estratégias complexas não se manteve por muito tempo, necessitando de reforço periódico. Os autores concluíram, assim, que ainda existem poucos estudos com alto rigor metodológico para aferir adesão a tratamento e que, como a não-adesão não tem “cura”, intervenções efetivas devem ser mantidas e monitoradas enquanto durar o tratamento.

Promover o aumento da adesão envolve o entendimento dos fatores que podem levar ao comportamento de não aderir e das limitações nos métodos de sua aferição. É claro que a decisão final de aderir ou não ao tratamento compete ao paciente; por isso, as estratégias para facilitar a adesão devem ser individualizadas<sup>3</sup>.

Associação Americana de Saúde Pública recomenda, por exemplo, a implementação, no ambiente clínico, de processo envolvendo os princípios da

teoria do aprendizado para promover adesão à terapêutica anti-retroviral<sup>65</sup>. Para desenvolver tal processo, são necessários quatro passos:

(1) realização da medida dos fatores que podem influenciar a adesão e identificação de possíveis barreiras para definir, com a colaboração do paciente, quais são os problemas;

(2) desenvolvimento e manutenção de uma aliança com o paciente, estabelecendo, em conjunto com este, os objetivos a serem alcançados e os planos terapêuticos a serem implementados para alcançá-los;

(3) utilização de múltiplas medidas de adesão;

(4) implementação de múltiplas intervenções, quando necessário, objetivando resolver os problemas identificados no primeiro passo.

### **3 DESORDENS MENTAIS E DE COMPORTAMENTO**

Existe uma ligação fundamental entre saúde mental e física. Segundo *World Health Report*<sup>66</sup>, duas vias principais podem explicar a influência mútua do funcionamento mental e físico. A primeira via seria a do sistema fisiológico, envolvendo funções neuroendócrinas e imunes. Cansaço e estresse, por exemplo, podem levar ao esquecimento da terapia, diminuindo a adesão. A segunda via, a da saúde comportamental, compreende uma série de atividades que podem promover bem-estar físico e mental, como comer sensatamente, praticar exercícios regularmente, dormir adequadamente, evitar tabagismo, manter práticas sexuais seguras, usar cinto de segurança em veículos e aderir à terapia médica.

Desordens mentais e de comportamento caracterizam-se pela presença de alterações persistentes ou recorrentes de pensamento, humor, emoções ou comportamento, associadas à agonia pessoal e/ou comprometimento funcional em mais de uma área da vida<sup>66</sup>. Alguns exemplos são os transtornos de humor, os transtornos de personalidade, a ansiedade e a demência. A Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento, incluída na Classificação Internacional de Doenças<sup>67</sup>, traz a lista completa dessas desordens. Aqui é importante ressaltar

que o diagnóstico caracteriza uma síndrome ou condição e não um indivíduo (que pode sofrer de uma ou mais desordens durante sua vida).

Desordens mentais e comportamentais representam aproximadamente 13% das doenças existentes no mundo, afetando mais de 25% das pessoas, em algum momento de suas vidas. Acometem indivíduos de todos os países e sociedades, em ambientes rurais e urbanos. Atingem pobres e ricos, homens e mulheres, em todas as idades. Geram grande impacto econômico para os indivíduos, suas famílias e a comunidade. Dentre os componentes de peso econômico mensuráveis, estão impacto sobre as famílias e os cuidadores, necessidade de serviços sociais e de saúde, perda do emprego e redução da produtividade, influência sobre os níveis de criminalidade e segurança pública e impacto negativo sobre mortalidade prematura<sup>66</sup>.

O diagnóstico requer uma boa entrevista clínica com paciente e seus familiares, exames sistemáticos do estado mental e testes especializados para a investigação. Alguns instrumentos podem auxiliar no diagnóstico, embora não o definam sozinhos. A OMS, na década de 1970, orientou o “estudo colaborativo em estratégias para atendimento em saúde mental”, que objetivava a validação de métodos de baixo custo para rastreamento psiquiátrico, tendo em vista os altos custos gerados com estudos de prevalência de base populacional<sup>68</sup>. Dentre os métodos analisados, estava o instrumento denominado *Self Report Questionnaire* ou SRQ, proposto por Harding<sup>69</sup> em 1980.

*Self Report Questionnaire*<sup>69</sup> foi desenvolvido para rastrear distúrbios psiquiátricos no cenário de atenção primária à saúde, nos Estados Unidos. A versão original compreende 30 questões, sendo 20 delas sobre sintomas psicossomáticos, para rastreamento de transtornos não-psicóticos, 5 para rastreamento de transtornos por abuso de álcool, 4 para transtornos psicóticos e 1 para rastreamento de convulsões do tipo tônico-clônica. As questões destinadas à investigação de psicoses e convulsões estão em desuso, devido à baixa sensibilidade para rastrear estas enfermidades. A versão SRQ-20, que abrange somente as questões que abordam os transtornos não-psicóticos, já foi traduzida e validada em diferentes países<sup>69,70</sup>. No Brasil, há registro de que sua primeira utilização foi realizada em Porto Alegre, por Busnello e colaboradores, no ano de 1983, em atenção primária à saúde. A validação do SRQ-20 para o idioma

português foi feita em 1986 por Mari e Williams<sup>71</sup>. Determinaram-se, então, como alto indicador de morbidade, escores  $\geq 8$  pontos e, como baixo indicador de morbidade, escores  $\leq 7$ . Loayza e colaboradores<sup>72</sup>, quinze anos mais tarde, determinaram como pontos de corte para não apresentar morbidade psiquiátrica valores  $\leq 8$  para mulheres e  $\leq 6$  para homens.

Esse instrumento foi estudado também em ambiente hospitalar. Caumo e colaboradores<sup>73</sup> estudaram desordens psiquiátricas menores nos períodos pré e pós-operatórios de pacientes submetidas à histerectomia abdominal, utilizando os mesmos pontos de corte descritos em ambiente ambulatorial. De forma similar, em 2008, Belfort e colaboradores<sup>74</sup> utilizaram o SRQ-20 para avaliar a saúde mental pré e pós-operatórias de pacientes submetidos a cirurgias oftalmológicas, em São Paulo.

### 3.1 Ansiedade

Ansiedade existe desde a primeira evolução da espécie *homo*; porém, durante muito tempo foi considerada um aspecto do medo. Inicialmente, foi definida sob perspectivas filosóficas, estando seu registro mais antigo, provavelmente, no tratado de Alan Ibn Hazm, filósofo árabe do século XI. Nele, a ansiedade é apresentada como uma condição básica da existência humana, motivadora de suas ações<sup>75</sup>.

No século XIX, medo e ansiedade passaram a ser estudados sob o prisma da biologia, por meio de Charles Darwin, tendo maior ênfase nas manifestações físicas e observáveis. Freud foi o primeiro a sugerir um papel crítico à ansiedade. Darwin e Freud atribuíram ao medo e à ansiedade uma função adaptativa, pois ambos os fenômenos fornecem sinais, frente a algum perigo, de que algo necessita ser feito<sup>75</sup>. Freud distinguiu o medo da ansiedade, referindo que a última provém da presença percebida de perigo. Classificou, ainda, a ansiedade, de acordo com o perigo. Se este fosse de origem externa, estaria presente a ansiedade objetiva ou realística. Se o perigo fosse interno (expresso, por

exemplo, por meio de sentimentos específicos), ter-se-ia a ansiedade neurótica, normalmente derivada da ansiedade objetiva<sup>76</sup>.

Plutchik<sup>77</sup> descreve a ansiedade como uma emoção com complexa seqüência de reações a estímulos, incluindo avaliação cognitiva, mudanças subjetivas e ativação autonômica, com finalidade adaptativa de sobrevivência. A conceituação clínica define ansiedade como uma das emoções básicas humanas.

O presente trabalho de Dissertação tem como base a teoria de Spielberger<sup>75</sup>, que divide a ansiedade adaptativa em dois tipos. A ansiedade-estado caracteriza-se como um estado emocional desagradável frente a uma tensão específica, que todos experimentam de tempos em tempos. Apresenta-se sob a forma de reações variadas, como sentimentos conscientes e subjetivos de tensão, apreensão, nervosismo e preocupação. A ansiedade-traço é um traço da personalidade do indivíduo; portanto, de caráter mais permanente. É afetada por diferenças individuais quanto à propensão para a ansiedade. Manifesta-se na tendência de ver o mundo como perigoso ou ameaçador, estando relacionada com a frequência de experiências de ansiedade-estado.

Spielberger desenvolveu, em 1970, um instrumento para avaliar os dois tipos de ansiedade – *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Este foi traduzido e validado para o idioma português por Angela Biaggio<sup>78</sup>, em 1977, tendo recebido o nome de Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). O instrumento é composto por duas escalas distintas de auto-relato, que visam mensurar os dois conceitos: ansiedade-estado (A-estado) e ansiedade-traço (A-traço). Ambas as partes são constituídas por afirmações, diferindo na forma como os sujeitos responderão: em A-estado, devem responder como se sentem em determinado momento, e, em A-traço, os indivíduos descrevem como geralmente se sentem.

#### **4 FUNÇÃO COGNITIVA**

Cognição, de acordo com o Dicionário de Psicologia<sup>79</sup>, abrange todas as formas do conhecimento, do saber. Inclui a percepção de ambiente e objetos, raciocínio e julgamento. A cognição se fundamenta no processamento sucessivo

de informações e no reconhecimento dessa sucessão<sup>80</sup>. A psicologia cognitiva baseia-se na suposição de que percepções, pensamentos e ações dependem de transformações internas. A informação é obtida pelos órgãos dos sentidos, mas a habilidade para compreendê-la, reconhecendo-a como algo já experimentado anteriormente, e de escolher uma resposta adequada depende de um processo complexo de atividades conjuntas. Os diferentes grupos neuronais possuem funções distintas e podem estar em várias regiões cerebrais, as quais estão interconectadas para formar circuitos superiores, sistemas que estão envolvidos em comportamentos complexos, tais como controle motor, percepção visual, memória, linguagem e atenção<sup>81</sup>.

As funções cognitivas, segundo Kirshner<sup>82</sup>, podem ser divididas em orientação, memória, linguagem, práxis, gnosis, cálculo, habilidade construtiva visual, funções do lóbulo frontal, compreensão, julgamento e raciocínio abstrato.

Orientação é a capacidade do indivíduo de entender o local onde está e a razão de ali estar<sup>82</sup>.

A memória é uma das funções cognitivas mais estudadas. É definida como a aquisição, a formação, a conservação e a evocação de informações, estabelecendo um elo entre passado, presente e futuro<sup>1</sup>. Pode ser subdividida em imediata (que reflete atenção e concentração), recente (evocada minutos ou horas após a obtenção da informação) e remota (evocada dias ou meses após a informação)<sup>82</sup>.

As situações vividas no passado permitem traçar linhas, seguidas ou não no presente, de forma a projetar o futuro. As emoções, o nível de consciência e o estado de ânimo modulam a percepção dos diferentes estímulos, e, de acordo com a percepção tida, forma-se a memória. Esta função cognitiva depende também da integridade de outras capacidades cognitivas, como percepção dos sentidos, atenção e pensamento. Para sobreviver, o indivíduo necessita da habilidade de reconhecer e aprender a lidar com o ambiente, expressando mudanças de comportamento que o tornam mais adaptado àquilo que o rodeia. Necessita reter informações novas, que se adicionam, se incorporam, às mais antigas, e evocar tudo aquilo que lhe seja útil à vida. Isto é memória<sup>1</sup>.

Foram desenvolvidos diversos instrumentos na intenção de avaliar a memória. Para a realização do presente trabalho de Dissertação, foram

escolhidos testes comumente utilizados na literatura, que possuem versão para o idioma português e validação para a população brasileira.

*Span* de dígitos<sup>83</sup> avalia a memória imediata. É um teste de comando verbal, composto por sete séries, cada uma com duas chances. A primeira tem 3 algarismos, e, a cada série, acrescenta-se um, até a última, com 9 algarismos.

*Span* de palavras<sup>83,84</sup> avalia as memórias imediata e recente. É um teste de comando verbal, em que é feita a leitura de uma lista de dez palavras. O indivíduo deve repetir as palavras duas vezes, uma imediatamente após ouvir e outra em alguns minutos, sem considerar a ordem de evocação das palavras.

Pequena estória<sup>83</sup> também avalia as memórias imediata e recente. Faz-se a leitura, de maneira pausada e ritmada, de uma história, contendo dez itens a serem lembrados. O indivíduo deve contá-la duas vezes, sendo a primeira imediatamente após ouvir e a outra em dez minutos. Não é necessário repeti-la na mesma sequência.

Teste das silhuetas de torres e igrejas<sup>85</sup> avalia memórias imediata e recente. É um teste não-verbal, em que são mostradas dez figuras, durante período de 5 segundos para cada uma delas. Depois, o indivíduo deve localizá-las em uma folha com 44 silhuetas diferentes, marcando-as com argolas, tendo para tal período de um minuto.

Escala de Auto-avaliação da Memória ou Metamemória<sup>86</sup> avalia a percepção que os indivíduos têm a respeito da sua própria memória. Fazem-se dez perguntas ao indivíduo. Este deve responder, colocando um traço em escala analógica visual, no ponto que lhe parece corresponder ao da melhor resposta. As questões se referem ao funcionamento da sua memória “agora”, sempre em comparação com o período anterior ao do início do uso de medicamentos ou prévio à ida ao ambulatório. A escala estende-se de zero (pior do que nunca) a dez (melhor do que nunca), de modo que o ponto intermediário corresponde a “aproximadamente igual a antes”. Análise é feita com os valores correspondentes ao percentil 75.

Linguagem é subdividida em<sup>82</sup>:

- Fala espontânea, que considera fluência, articulação, uso de perífrase, conteúdo literal (fonético, observação da pronúncia, do som), conteúdo

verbal (semântico, substituição de palavras) e neologismo (utilização de palavras não reconhecidas por todos);

- Sequências automáticas, que considera a habilidade de reconhecer sequências, como a contagem até dez, os dias da semana ou os meses do ano;
- Nomeação, constituída pela capacidade de nomear objetos;
- Repetição, que é a capacidade de repetir uma expressão, como, por exemplo, “nem aqui, nem ali, nem lá”;
- Compreensão auditiva, que é a habilidade para seguir comandos falados;
- Leitura, que compreende a habilidade para compreender comandos escritos;
- Escrita, que é a habilidade para fazer uma frase ou sentença que faça sentido para o indivíduo.

Práxis é a capacidade para desenvolver o movimento aprendido<sup>82</sup>.

Gnosis ou reconhecimento de objetos é a capacidade de identificar objetos. Compreende modalidades sensoriais específicas, como visão, audição e tato<sup>82</sup>.

Cálculo é a habilidade para realização de cálculos, como, por exemplo, uma série de subtrações<sup>82</sup>.

Capacidade construtiva visual é constituída pelas habilidades visual, espacial e construtiva, de modo a entender as informações recebidas. É afetada por lesões no hemisfério direito do cérebro<sup>82</sup>.

Funções do lóbulo frontal envolvem o comportamento e a personalidade dos indivíduos<sup>82</sup>.

Compreensão, julgamento e raciocínio abstrato são capacidades importantes para o entendimento de situações da vida, como, por exemplo, os consensos da sociedade. Podem ser medidas por meio da criação de problemas artificiais.

*Mini-Mental State Examination (Mini-mental)*<sup>87</sup>, desenvolvido por Folstein em 1985, foi projetado para realizar uma avaliação clínica prática de mudanças do estado cognitivo<sup>87</sup>. Pode ser usado como teste de rastreamento para perdas cognitivas, mas não como diagnóstico para doenças, como a demência<sup>88</sup>. É muito utilizado mundialmente, e sua versão para o idioma português foi previamente validada<sup>84</sup>. É denominado “mini” porque concentra apenas aspectos cognitivos da

função mental, excluindo questões de humor, avaliação de funções mentais anormais e formas de pensamento<sup>87</sup>. Fornece informações sobre diferentes domínios cognitivos<sup>88,89</sup>, contendo questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas com objetivo de avaliar funções cognitivas específicas, como orientação temporal, orientação espacial, registro de três palavras, atenção e cálculo, recordação de três palavras, linguagem e capacidade construtiva visual. O instrumento possui 11 itens, divididos em duas seções. A primeira requer o fornecimento de respostas verbais a questões de orientação, memória e atenção. A segunda parte cobre habilidades de nomeação, seguimento de comandos verbais e escritos, ato de escrever uma frase e cópia de um desenho (polígonos)<sup>87</sup>. É instrumento de fácil e rápida aplicação (em torno de 5 a 10 minutos).

## **5 INFLUÊNCIA DE COGNIÇÃO E ANSIEDADE SOBRE ADESÃO A TRATAMENTO**

Influência da manutenção dos níveis pressóricos sobre a cognição e a interferência desta última sobre a adesão a tratamento foram investigadas em *Framingham Study*<sup>90</sup>. Este buscou, entre outros objetivos, entender de que forma a pressão arterial poderia influenciar a cognição, medida por diversos instrumentos. Observou-se que, controlando variáveis importantes (como idade, gênero e nível educacional), os níveis pressóricos e a cronicidade da hipertensão arterial sistêmica influenciam, de forma inversamente proporcional, a composição de escores de testes que mensuram a função cognitiva e as medidas de atenção e memória<sup>90</sup>.

Hipertensão arterial sistêmica está inversamente associada ao volume cerebral total, sendo tal associação robusta e consistente em homens e mulheres<sup>91</sup>. Pequeno volume cerebral está associado com pior desempenho cognitivo em testes para atenção, função executora e funções visuais e espaciais<sup>91</sup>. Elias e colaboradores<sup>92</sup> (2004) observaram que alto risco de acidente vascular cerebral (AVC) está associado a pior desempenho cognitivo em

diferentes domínios. Pessoas com dano cognitivo leve e hipertensão arterial sistêmica esquecem mais facilmente seus medicamentos<sup>93</sup>. Farmer e colaboradores<sup>93</sup> mostraram, ainda, forte relação entre pior desempenho cognitivo e probabilidade de parar o uso dos medicamentos, em relação que foi independente das médias de pressão sistólica e diastólica.

Estudo transversal conduzido por Okuno<sup>94</sup>, com 220 idosos (maiores de 60 anos), no Japão, mostrou que prejuízo cognitivo é um preditor de má adesão, com OR=2,94 e IC95% de 1,32–6,58. A cognição foi aferida por meio do *Mini-mental*, e a adesão, pelo método de contagem de comprimidos. Prejuízo cognitivo foi caracterizado pela presença de escores  $\leq 23$  pontos.

Associação entre dano cognitivo e não-adesão a tratamento anti-hipertensivo foi estudada em coorte de Salas e colaboradores<sup>95</sup>. Foram acompanhados 1.573 pacientes, com 55 anos ou mais de idade, sem diagnóstico de demência ao início do estudo e que receberam prescrição de 3 ou mais medicamentos anti-hipertensivos nos últimos seis meses. Aferiu-se a cognição por meio do *Mini-mental*, e definiu-se como ponto de corte o escore de 25 pontos, de modo que escores iguais ou inferiores a este foram caracterizados como correspondendo a dano cognitivo. A adesão foi estimada por meio da divisão do número de dias que o paciente tomou os medicamentos pelo número de dias do período de seguimento, expresso na forma de razão, que variou de 0 a 1. Considerou-se como havendo adesão quando o indivíduo apresentava razão  $\geq 0,8$  e não-adesão quando a razão era  $\leq 0,5$ . Observou-se, ao final do estudo, risco de não-adesão igual a 2,0 (IC95%: 1,4–2,8) em idosos com dano cognitivo, corrigindo-se para prováveis confundidores, como idade, gênero, escolaridade, entre outros.

Estudo transversal, usando amostra de conveniência de 63 pacientes com desordens de memória<sup>96</sup>, mediu a adesão por meio do auto-relato dos pacientes e seus cuidadores e investigou fatores que poderiam estar relacionados com piora de adesão. Os resultados mostraram que a crença dos pacientes sobre os efeitos da terapia e sua condição, bem como a presença de efeitos adversos, influenciou no padrão de adesão. Os escores no *Mini-mental* predisseram a confiança que os pacientes apresentavam no fato de que iriam se lembrar de tomar os medicamentos.

Ownby<sup>97</sup> sugeriu que a memória é importante preditor de adesão e que alfabetização em saúde, habilidade executora e estado cognitivo geral estão relacionados, de forma independente, ao uso dos medicamentos, contribuindo, portanto, para a adesão ao tratamento.

Em 2007, Miura e colaboradores<sup>98</sup> estudaram a relação entre escores no *Mini-mental* e habilidade para tomar corretamente os medicamentos, por via oral, em 70 idosos hospitalizados. Os escores obtidos naquele teste mostraram-se negativamente correlacionados com idade, pressão arterial sistólica e hemoglobina glicada ( $P < 0,05$ ). A auto-administração oral dos medicamentos foi bastante difícil em quatro pacientes que apresentavam escores  $\leq 21$  pontos. Nove de 12 pacientes que não aderiram ao tratamento obtiveram escores no *Mini-mental* entre 22 e 26 pontos. Tais pacientes receberam orientação para uma ingestão diária, intervenção que contribuiu para o aumento da adesão. Escores  $\geq 27$  pontos foram medidos na maioria dos pacientes que obtiveram adesão ao tratamento (44 pacientes de um total de 54). Sensibilidade e especificidade para não-adesão, com ponto de corte 26 no *Mini-mental*, foram de 75% e 81,5%, respectivamente.

Um braço do estudo CONGIPRESS<sup>99</sup> se dedicou a estudar a prevalência de prejuízo cognitivo em pacientes hipertensos com mais de 60 anos, tratados em atenção primária à saúde. Também investigou o grau de controle de pressão arterial e adesão a tratamento. A função cognitiva foi avaliada pelo *Mini-mental*, e a adesão, por meio dos testes de Haynes-Sacket e Morisky-Green (testes de medida indireta, por entrevista e auto-relato do paciente). Incluindo 1.579 pacientes na análise, a prevalência de prejuízo cognitivo foi de 12% e esteve associada com ansiedade (OR=1,84; IC95%: 1,19–2,83), baixo controle da pressão arterial (OR=0,60; IC95%: 0,39–0,94) e pior adesão (OR=0,53; IC95%: 0,37–0,75). Assim, adesão ao tratamento e bom controle da pressão arterial mostraram-se associados a melhores escores no *Mini-mental*.

Escobar e colaboradores<sup>100</sup> desenvolveram estudo com o objetivo de determinar características demográficas e clínicas relacionadas com adesão à terapia anti-retroviral. Os 283 pacientes avaliados, que recebiam medicamentos em farmácia hospitalar, responderam a questionários de suporte familiar (APGAR) e social (IAS) e inventário sobre ansiedade (IDATE). Estes pacientes foram

classificados em dois grupos: o de adesão, em que havia cumprimento igual ou superior a 95% do tratamento, e o de não-adesão, cujo cumprimento foi inferior a 95%. Adesão foi definida como a porcentagem de doses prescritas que foram retiradas pelo paciente na farmácia do hospital. Dentre 357 pacientes inicialmente selecionados, 6 se recusaram a participar depois do aceite inicial, 54 não retornaram às consultas e 14 foram inábeis para responder aos questionários. Observou-se que pacientes do grupo não-adesão apresentaram, com maior frequência, escores de ansiedade superiores a 75%. O risco de não-adesão para pacientes com alto nível de ansiedade foi de 3,49 (IC95%: 2,02–6,02) vezes maior do que o risco daqueles que possuíam menores escores na escala de ansiedade. Ansiedade-traço foi considerada fator preditivo de má-adesão, enquanto ansiedade-estado não o foi. Possível explicação para isto está no fato de que estado e traço de ansiedade medem aspectos diferentes da situação emocional. Uma limitação do estudo está no fato de não ter sido combinado mais de um método para aferição de adesão, o que pode levar a erros na interpretação dos resultados.

Projeto ATAR (*Adherence to Antiretroviral Therapy*) é coorte desenvolvida em dois centros de referência de Belo Horizonte, no Brasil<sup>57</sup>. Um dos estudos desse projeto investigou quanto os sintomas de ansiedade e depressão poderiam prever não-adesão em pacientes que estavam iniciando a terapia anti-retroviral. Adesão ao tratamento foi medida por meio de auto-relato obtido em entrevista, utilizando-se um questionário semi-estruturado para tal. Foi calculada pela divisão do número de doses ingeridas nos últimos 3 dias pelo número de doses prescritas, multiplicando-se por 100. A variável foi dicotomizada em adesão e não-adesão, utilizando-se o seguimento de 95% do prescrito como ponto de corte. Para medir os sintomas de ansiedade e depressão, foi usada a escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), que não inclui sintomas somáticos (cansaço, insônia) e pode superestimar ansiedade e depressão secundárias a uma patologia orgânica<sup>57</sup>. Do total de pacientes do ATAR (n=406), 72% foram incluídos nessa análise. A incidência cumulativa de não-adesão foi de 37%, enquanto a razão de incidência foi de 0,21/100 pessoas-dia. Análise multivariada, que controlou potenciais confundidores, mostrou que sintomas de ansiedade e depressão estão associados, de forma independente, a não-adesão a tratamento

(*Relative Hazard* [Risco Relativo de Efeito Negativo] ou RH=1,87; IC95%: 1,14–3,06). Os autores sugerem que o uso de instrumento para rastreamento de sintomas psiquiátricos na prática clínica pode ser útil para melhorar o manejo dos pacientes e selecionar intervenções mais adequadas para cada um deles, aumentando a adesão à terapêutica anti-retroviral.

## OBJETIVOS

### 1 OBJETIVOS GERAIS

Verificar a existência de associação entre a adesão ao tratamento farmacológico e o desempenho obtido por pacientes hipertensos não-controlados em instrumentos que avaliam função cognitiva, ansiedade e desordens psiquiátricas.

### 2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

#### 2.1 Objetivo principal

Comparar os escores em *Mini-mental*, nos grupos de pacientes hipertensos não-controlados que aderiram ou não ao tratamento, segundo os níveis plasmáticos de hidroclorotiazida.

#### 2.2 Objetivos secundários

Comparar os escores obtidos em testes de memória, ansiedade e avaliação de desordens psiquiátricas nos grupos de pacientes que tiveram adesão ou não ao tratamento medicamentoso.

## REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Izquierdo, I. Memória. Porto Alegre: Artmed, 2002. ISBN 85-7307-946-0.
2. Sabaté, E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva (Switzerland): WHO, 2003.
3. Bond, W.S.; Hussar, D.A. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1978-1988.
4. Ivama, A.M.; Noblat, L.; Castro, M.S.; Oliveira, N.V.B.V.; Jaramillo, N.M.; Rech, N. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica – proposta. Brasília, (DF): Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. ISBN 85-87 943-12-X.
5. Strand, L.M.; Guerrero, R.M.; Nickman, N.A.; Morley, P.C. Integrated patient-specific model of pharmacy practice. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 550-554.
6. Brodie, D.C. Drug use control: keystone to pharmaceutical service. *Drug Intell Clin Pharm* 1967;1: 63-65.
7. Hepler, C.D.; Strand L.M. Opportunities and responsibilities in the Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-543.
8. Penna, R.P. Pharmaceutical care: Pharmacy's mission for the 1990s. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 543-549.
9. Strand, L.M.; Cipolle, R.J.; Morley, P.C. Documenting the clinical pharmacist's activities: back to basics. *Drug Intel Clin Pharm* 1988; 22: 63-66.
10. Hepler, C.D. Pharmaceutical Care in Community Practice. In: World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 1993, Tokyo. Proceedings of the Section of Community Pharmacist's. Tokyo: International Pharmaceutical Federation 1993; p. 1-4.
11. Hepler, C.D. Issues in implementing Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 1635-1641.

12. Holland, R.W.; Nimmo C.M. Transitions in pharmacy practice, part 1: Beyond pharmaceutical care. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56(17): 1758-1764.
13. Holland, R.W.; Nimmo C.M. Transitions in pharmacy practice, part 3: Effecting change-the three-ring circus. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56(21): 2235-2241.
14. Nimmo C.M; Holland, R.W. Transitions in pharmacy practice, part 2: Who does what and why. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56(19): 1981-1987.
15. Nimmo C.M.; Holland, R.W. Transitions in pharmacy practice, part 4: Can a leopard change its spots? *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56(23): 2458-2462.
16. Nimmo C.M.; Holland, R.W. Transitions in pharmacy practice, part 5: Walking the tightrope of change. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57(1): 64-72.
17. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Madrid (España): Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução número 338, de 06 de maio de 2004. Disponível em: <[HTTP://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/resol\\_cns338.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/resol_cns338.pdf)>. Acesso em: 10 dezembro 2008.
19. Oshiro, M.L.; Castro, L.L.C. Evolução da pesquisa em atenção farmacêutica no Brasil: um estudo descritivo do período 1999 – 2003. *Revista Espaço para a Saúde* 2006; 7(2): 24-31.
20. Rovers, J.P.; Currie, J.D.; Hagel, H.P.; McDonough, R.P.; Sobotka, J.L. *A Practical Guide to Pharmaceutical Care*. 2. ed. Washington: APhA, 2003.
21. Hurley, S.C. A method of documenting pharmaceutical care utilizing pharmaceutical diagnosis. College of Pharmacy, Idaho State University. Disponível em: < <http://otc.isu.edu/~hurley/phmdrome.pdf> >. Acesso em: 05 dezembro 2008.

22. Cipolle, R.J.; Strand, L.M.; Morley, P.C. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 2004.
23. Dáder, M.J.F.; Muñoz, P.A.; Martínez-Martínez, F. *Atención Farmacéutica: conceptos, procesos y casos prácticos*. Madrid: Majadahonda, 2007.
24. Hernández D.S.; Castro, M.M.S.; Dáder, M.J.F. *Método Dáder, Programa Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico*. 3. ed. Granada: La Gráfica, 2007.
25. Castro, M.S.; Fuchs, F.D.; Santos, M.C.; Correa, P.M.; Gus, M.; Moreira, L.B.; Ferreira, M.B.C. *Pharmaceutical Care Program for Patients with Uncontrolled Hypertension*. *Am J Hypertens* 2006; 19: 528-533.
26. Chabot, I.; Moisan, J.; Grégoire, J.P.; Milot, A. *Pharmacist Intervention Program for Control of Hypertension*. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1186-1193.
27. Carter, B.L.; Zillich, A.J. *Pharmaceutical Care Services for Patients with Hypertension*. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1335-1337.
28. Lee, J.K.; Grace, K.A.; Taylor, A.J. *Effect of a Pharmacy Care Program on Medication Adherence and Persistence, Blood Pressure and Low Density Lipoprotein Cholesterol*. *JAMA* 2006; 296: 2563-2571.
29. van Mil, J.W.F.; Schulz, M. *A Review of Pharmaceutical Care in Community Pharmacy in Europe*. *Health Highlights* 2006; 7(1): 155-168.
30. Machado, M.; Bajcar, J.; Guzzo, G.C.; Einarson, T.R. *Sensitivity of Patient Outcomes to Pharmacist Interventions. Part II: Systematic Review and Meta-Analysis in Hypertension Management*. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1770-1781.
31. Green, B.B.; Cook, A.J.; Ralston, J.D.; Fishman, P.A.; Catz, S.L. *et.al.* *Effectiveness of Home Blood Pressure Monitoring, Web Communication, and Pharmacist Care on Hypertension Control*. *JAMA* 2008; 299(24): 2857-2867.
32. Hunt, J.S.; Siemienczuk, J.; Pape, G.; Rozenfeld, Y.; MacKay, J.; LeBlanc, B.H.; Touchette, D. *A Randomized Controlled Trial of Team-Based Care: Impact*

of Physician-Pharmacist Collaboration Uncontrolled Hypertension. *J Gen Intern Med* 2008; 23(12): 1966-1972.

33. Haynes, R.B. Improving patient adherence: State of the art, with a special focus on medication taking for cardiovascular disorders. In: Burke, L.E.; Okene, I.S. (Ed). *Patient Compliance in Healthcare and Research*. American Heart Association. Monograph Series. Armonk, NY: Futura Publishing 2001; p. 3-21.

34. Haynes, R.B.; Yao, X.; Degani, A.; Kripalani, S.; Garg, A.; McDonald, H.P. Interventions for Enhancing Medication Adherence (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

35. Longman Dictionary of American English. 2.ed. New York: Longman: 1997.

36. Aronson, J.K. Time to abandon the term 'patient concordance'. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(5): 711-713.

37. Bell, J.S.; Airaksinen, M.S.; Lyles, A.; Chen, T.F.; Aslani, P. Concordance is not synonymous with compliance or adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(5): 710-711.

38. Chisholm-Burns, M.A.; Spivey, C.A. Pharmacoadherence: A New Term for a Significant Problem. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65(7): 661-667.

39. DiMatteo, M.R.; Giordani, P.J.; Croghan, T.W. Patient adherence and medical treatment outcomes a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40: 794-810.

40. Peterson, AM; Takiya, L; Finley, R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 657 – 665.

41. Noncompliance with Medications: An Economic Tragedy with Important Implications for Health Care Reform, 1994. Washington, DC: National Pharmaceutical Council, 1994. Disponível em: <<http://www.npcnow.org/Research.aspx>>. Acesso em: 18 dezembro 2008.

42. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention,

Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.

43. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial São Paulo, SP. 2006. 50p.

44. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalência, reconhecimento e controle da hipertensão arterial sistêmica no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bra Cardiol* 2004; 83(5): 424–428.

45. Berg, K.M.; Arnsten, J.H. Practical and Conceptual Challenges in Measuring Antiretroviral Adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: S79-87.

46. Framer, K.C. Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen Adherence in Clinical Trials and Clinical Practice. *Clin Ther* 1999; 21: 1074-1089.

47. Osterberg, L.; Blaschke, T. Drug Therapy: Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5): 487-497.

48. Vermeier, E.; Hearnshaw, H.; Van Royen, P.; Denekens, J. Patients adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2001; 26: 331-342.

49. Nobre, F.; Pierin, A.M.G.; Mion, J.D. Adesão ao Tratamento: o grande desafio da hipertensão. São Paulo: Lemos Editorial, 2001.

50. Vitolins, M.Z.; Rand, C.S.; Rapp, S.R.; Ribisl, P.M.; Sevick, M.A. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials* 2000; 21: S188-194.

51. Liu, F.; Xu, Y.; Gao, S.; Zhang, J.; Guo, Q. Determination of hydrochlorothiazide in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 44: 1187-1191.

52. Fodor, G.J.; Kotrec, M.; Bacskai, K.; Droner, T.; Leitava, J.; Sonkodi, S. *et al.* Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-European study. *J Hipertens* 2005; 21: 1261-1266.
53. Grymonpre, R.; Cheang, M.; Fraser, M.; Metge, C.; Sitar, D.S. Validity of a Prescription Claims Database to Estimate Medication Adherence in Older Person. *Med Care* 2006; 44: 471-477.
54. Hess, L.M.; Raebel, M.A.; Conner, D.A.; Malone D.C. Measurement of Adherence in Pharmacy Administrative Database: A Proposal for Standard Definitions and Preferred Measures. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1280-1288.
55. Evans, L.; Spelman, M. The problem of non-compliance with drug therapy. *Drugs* 1983; 25: 63-76.
56. Chian, L.R.; Schlenck E.A.; Dunbar-Jacob, J. Effect of Personal and Cultural Beliefs on Medication Adherence in the Elderly. *Drug & Aging* 2006; 23(3): 191-202.
57. Campos LN, Guimaraes MDC, Remien RH. Anxiety and Depression Symptoms as Risk Factors for Non-adherence to Antiretroviral Therapy in Brazil. *AIDS Behav* Jul 22, 2008.
58. Eijken, M.V.; Tsang, S.; Wensing, M.; Smet, P.A.G.M.; Grol, R.P.T.M. Interventions to Improve Medication Compliance in Older Patients Living in the Community. *Drugs Aging* 2003; 20(3): 229-240.
59. Schroeder, K.; Fahey, Y.; Ebrahim, S. How Can We Improve Adherence to Blood Pressure-Lowering Medication in Ambulatory Care? *Arch Intern Med* 2004; 164: 722-732.
60. Bangalore, S.; Kamalakkannan, G.; Parkar, S.; Messerli, F.H. Fixed-Doses Combination Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *Am J of Medicine* 2007; 120: 713-719.

61. Patel, R.P.; Taylor, S.D. Factors Affecting Medications Adherence in Hypertensive Patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 40-45.
62. Michie, S.; Miles, J.; Weinman, J. Patient-centredness in chronic illness: what it is and does it matter? *Patient Education and Counseling* 2003; 51: 197-206.
63. Kripalani, S.; Yao, X.; Haynes, R.B. Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540-550.
64. Haynes, R.B.; McDonald, H.; Garg, A.X.; Montague, P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
65. American Public Health Association. Adherence to HIV Treatment Regimens: Recommendations for Best Practices, 2004. Disponível em: <[www.apha.org/NR/rdonlyres/A030DDB1-02C8-4D80-923B-7EF6608D62F1/0/BestPracticesnew.pdf](http://www.apha.org/NR/rdonlyres/A030DDB1-02C8-4D80-923B-7EF6608D62F1/0/BestPracticesnew.pdf)>. Acesso em: 27 dezembro 2008.
66. World Health Organization. Mental Health: new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization, 2001. (World Health Report).
67. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID 10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Organização Mundial da Saúde; trad. Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
68. World Health Organization Expert Committee on Mental Health. Organization of mental health services in developing countries: sixteenth report of the WHO Expert Committee on Mental Health. Geneva: World Health Organization, 1975. (Technical Reports Series, 564).
69. Harding, T.W.; De Arango M.V.; Baltazar J; Climent C.E.; Ibrahim H.H.A.; Ladrado-Ignacio L. *et al.* Mental disorders in primary health care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries. *Psychol Med* 1980; 10: 231-241.

70. Harding, T.W.; Climent, C.E.; Diop, M.; Ibrahim, H.H.A.; Murthy, R.S.; Sjuleiman, M.A.; Wig, N.N. The WHO Collaborative Study on Strategies for Extending Mental Health Care, II: the development of new research methods. *American Journal of Psychiatry* 1983; 140: 1474-1480.
71. Mari JJ, Williams P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of São Paulo. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 23-26.
72. Loayza H. MP, Ponte TS, Carvalho CG, Pedrotti MR, Nunes PV, Souza CM, Zanette CB, Voltolini S, Chaves MLF. Association between mental health screening by self-report questionnaire and insomnia in medical students. *Arquivos de Neuro Psiquiatria* 2001; 59(2A): 180-185.
73. Caumo, W; Hidalgo, M.P.L.; Schmidt, A.P.; Iwamoto, C.W.; Adamatti, L.C.; Bergmann, L.; Ferreira, M.B.C. Effect of pre-operative anxiolysis on postoperative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesthesia* 2002; 57: 740-746.
74. Belfort, R; Campos, M; Hoexter, M.Q.; Belfort Jr., R.; Mari, M.M. O impacto da cirurgia de ceratectomia fotorrefrativa (PRK) e ceratomileuse assistida por excimer laser in situ (LASIK) na qualidade visual e de vida em pacientes com ametropias. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(1): 83-89.
75. Spielberger, C. Medo e ansiedade. In: *Tensão e ansiedade*. Ed. Harper & Row do Brasil, 1979, p. 49-80.
76. Edição *Standard Brasileira* das Obras Completas de Sigmund Freud. Vol. XX (1925-1926). Rio de Janeiro: Imago, 1976.
77. Plutchik, R. *Emotion, a psychoevolutionary synthesis*. New York: Harper and Row, 1980.
78. Biaggio AMB, Natalício L, Spielberger CD. Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) de Spielberger. *Arq Bras Psic Apl* 1977; 29(3): 31-44.

79. Chaplin, J.P. Dictionary of Psychology. 2. ed. New York: New York, 1985.
80. Ingvar D, Memory of the future: na essay on the temporal organization of conscious awareness. Human Neurobiology 1985; 4: 127-136.
81. Gazzaniga, M.S.; Ivry, R.B.; Mangun, G.R. Neurociência Cognitiva: A Biologia da Mente. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
82. Kirshner, H.S. Behavioral Neurology: Pratical Science of Mind and Brain. 2. ed. 2002.
83. Wechsler D. Wechsler Adult Inteligence Scale-Revised. Psychological Corporation, New York 1981.
84. Chaves, M.L.F.; Izquierdo, I. Diferencial diagnosis between dementia and depression: a study of efficient increment. Acta Neurol Scand 1992; 85: 378-382.
85. Rosat RM, Chaves MLF, Ribeiro JP ,Izquierdo I. The use of a new nonverbal test in the evaluation of recent memory. Braz. J Med Biol Res 1990; 23: 805-809.
86. Ceitlin LHF, Kapzinski F, Facca AG, Conceição CS, Lorenzon SFS, Izquierdo LA, Chaves MLF. Influência da idade e do nível de instrução na escala de auto-avaliação do funcionamento de memória (metamemória) em uma amostra de pacientes internados em hospital geral. J Brás Psiq 1992; 41(7): 317-325.
87. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatric Res 1975; 12: 189-198.
88. Tombaugh, T.N.; McIntyre, N.J. The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. J Am Geriatr Soc 1992; 40: 922-935.
89. Chaves, M.L.F. Teste de avaliação cognitiva: Mini-Exame do Estado Mental. Disponível em: <[HTTP://www.cadastro.abneuro.org/site/arquivos\\_cont/8.pdf](http://www.cadastro.abneuro.org/site/arquivos_cont/8.pdf)>. Acesso em: 20 dezembro 2008.

90. Elias, M.F.; Wolf, P.A.; Cobb, J.; White, L.R. Untreated Blood Pressure Level Is Inversely Related to Cognitive Functioning: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138(6): 353-364.
91. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Kase CS, D'Agostino RB, DeCarli C. Stroke risk profile, brain volume, and cognitive function. *Neurology* 2004; 63: 1591-1599.
92. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R, Seshadri R, DeCarli C, Wolf PA. Framingham Stroke Risk Profile and Lowered Cognitive Performance. *Stroke* 2004; 35: 404-409.
93. Farmer, M.E.; Kittner, S.J.; Abbott, R.D.; Wolz, M.M.; Wolz, P.A.; White, L.R. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: The Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(5): 475-480.
94. Okuno, J.; Yanagi, H.; Tomura, S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 589-594.
95. Salas, M.; In't Veld, B.A.; van der Linden, P.D.; Hofman, A.; Breteler, M.; Stricker, B.H. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70(6): 561-566.
96. Ownby, R.L.; Hertzog, C.; Crocco, E.; Duara, R. Factors related to medications adherence in memory disorder clinic patients; 2003. Disponível em: <[www.patcai.org/pubs.htm](http://www.patcai.org/pubs.htm)>. Acesso em: 27 dezembro 2008.
97. Ownby, R.L. Medication adherence and cognition: Medical, personal and economics factors influence level of adherence in older adults. *Geriatrics* 2006; 61(2): 30-35.
98. Miura, M.; Kakei, M.; Iwasawa, S.; Morii, T.; Miura, T.; Sasaki, H. *et. al.* Assessment of Compliance for Oral Medicines with MMSE, Minimental State

Examination, in Hospitalized Elderly Patients. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127(10): 1731-1738.

99. Vinyoles, E.; De la Figuera, M.; Gonzalez-Segura, D. Cognitive function and blood pressure control in hypertensive patients over 60 years of age: CONGIPRES study. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24(12): 3331-3340.

100. Escobar, I.; Campo, M.; Martín, J.; Fernández-Chaw, C.; Pulido, F.; Rubio, R. Factors affecting patient adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 775-781.

**ARTIGO NA VERSÃO EM PORTUGUÊS**

**FUNÇÃO COGNITIVA, ANSIEDADE E DESORDENS PSIQUIÁTRICAS  
ASSOCIADAS À ADESÃO AO TRATAMENTO EM PACIENTES HIPERTENSOS  
NÃO-CONTROLADOS**

Úrsula Jacobs, Mauro Silveira de Castro e Maria Beatriz Cardoso Ferreira

FUNÇÃO COGNITIVA, ANSIEDADE E DESORDENS PSIQUIÁTRICAS  
ASSOCIADAS À ADESÃO AO TRATAMENTO EM PACIENTES HIPERTENSOS  
NÃO-CONTROLADOS

Úrsula Jacobs<sup>1</sup>, Mauro Silveira de Castro<sup>2</sup> e Maria Beatriz Cardoso  
Ferreira<sup>3</sup>

1. Farmacêutica, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil.

2. Farmacêutico; PhD; Professor do Departamento de Produção e Controle de Qualidade, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

3. Médica; PhD; Professora do Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil.

Endereço para correspondência:

Úrsula Jacobs

Rua Santana, 202/401

CEP 90040-370

Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: ushijacobs@gmail.com

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a existência de associação entre função cognitiva, ansiedade e desordens psiquiátricas, e adesão ao tratamento farmacológico, em pacientes hipertensos não-controlados.

**Delineamento:** Análise secundária de um ensaio clínico randomizado.

**Participantes:** Amostra foi constituída por 56 pacientes adultos, com pressão arterial não controlada sob tratamento farmacológico, que participaram de todos os encontros do ensaio clínico randomizado *Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension*.

**Medidas:** A capacidade cognitiva foi mensurada pelo Mini Exame do Estado Mental (*Mini-mental*), e a memória, por *span* de dígitos e de palavras, teste das silhuetas de torres e igrejas, teste da pequena estória e metamemória. Ansiedade e desordens psiquiátricas foram avaliadas, respectivamente, por meio de Inventário de Ansiedade Traço Estado (IDATE) e *Self-Report Questionnaire* (SRQ). Os participantes foram classificados como tendo adesão ao tratamento ou não, segundo a identificação de níveis plasmáticos de hidroclorotiazida.

**Resultados:** Todos os pacientes pertencentes ao grupo de não-adesão ao tratamento farmacológico (n=12) apresentaram pelo menos um teste de memória com escore alterado. Os participantes que obtiveram escore insatisfatório no *Mini-mental* apresentam risco seis vezes maior de não aderir ao tratamento, em comparação àqueles com escore normal (RR=5,78; IC95%: 1,61–20,79; P=0,007).

**Conclusão:** Os presentes achados suportam a hipótese de que alterações de função cognitiva e memória estão associadas à menor adesão a tratamento, em pacientes hipertensos não-controlados. Tal associação não foi encontrada para ansiedade e desordens psiquiátricas. Os dados sugerem um novo olhar sobre a prática farmacêutica, podendo representar avanço para a determinação de estratégias efetivas de intervenção. O farmacêutico, por meio da prática da atenção farmacêutica, pode se utilizar de *Mini-mental* e *span* de palavras como instrumentos para *screening* de não-adesão a tratamento. Assim, pacientes com prejuízo cognitivo ou de memória devem receber abordagem educacional diferenciada quanto à utilização de medicamentos, buscando minimizar dificuldades de adesão a tratamento.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial sistêmica, adesão ao tratamento, função cognitiva, ansiedade, desordens psiquiátricas.

## INTRODUÇÃO

Não-adesão a tratamento farmacológico é problema mundial. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a média de não-adesão em pacientes com doença crônica é de 50% em países desenvolvidos<sup>1</sup>. Está relacionada a baixos resultados terapêuticos e determina gasto de bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos<sup>2</sup>. Estima-se que seja causa de 125 mil mortes anuais, ligada a 10% das internações naquele país<sup>2</sup>. Estima-se que sua magnitude e impacto sejam ainda mais elevados nos países em desenvolvimento<sup>1</sup>.

Hipertensão arterial sistêmica, condição crônica responsável por alta frequência de internações no Brasil<sup>3</sup>, está relacionada com pior desempenho em testes que avaliam funções cognitivas<sup>4,5</sup>. Esta patologia torna a memória e a atenção vulneráveis e pode despertar sentimentos de ansiedade e depressão<sup>6</sup>, tanto por seu diagnóstico, quanto pelo seu tratamento. Estudos inferem que o baixo desempenho cognitivo está ligado a baixa adesão a tratamento<sup>7,8</sup>, e um deles sugere que a educação exerce importante impacto sobre função cognitiva e adesão<sup>8</sup>.

A cognição se fundamenta no processamento sucessivo de informações e no reconhecimento desta sucessão<sup>9</sup>. Sabe-se que emoções, nível de consciência e estado de ânimo modulam a percepção dos diferentes estímulos aos quais somos expostos diariamente<sup>10</sup>. Uma vez que a memória influencia vários aspectos da vida e que a comunicação é elemento-chave para o bem-estar e a sobrevivência<sup>10</sup>, o desajuste das mesmas pode comprometer o indivíduo como um todo. Co-morbidades, como ansiedade e depressão, também são importantes modificadores do comportamento frente à adesão ao tratamento<sup>1</sup>.

É nesse contexto que se busca desenvolver a prática da Atenção Farmacêutica, trabalho voltado para o paciente, com a finalidade de alcançar resultados terapêuticos, visando à melhoria da qualidade de vida<sup>11</sup>. Uma das estratégias para o êxito dessa prática é trabalhar a adesão ao tratamento farmacológico.

Tendo em vista o cenário descrito, esse estudo teve por objetivo investigar a hipótese de que função cognitiva, ansiedade e desordens psiquiátricas estão associadas à adesão ao tratamento farmacológico, em pacientes hipertensos não-controlados.

## MÉTODOS

O estudo foi realizado por meio de análise secundária de um ensaio clínico randomizado. Os fatores estudados – cognição, memória, ansiedade e desordens psiquiátricas – foram analisados por meio de instrumentos específicos, sendo considerado como principal fator o desempenho no *Mini-mental*, pois este avalia a função cognitiva global. O desfecho “adesão ao tratamento” foi determinado por meio da identificação dos níveis plasmáticos de hidroclorotiazida (análise qualitativa), prescrita para todos os pacientes. As amostras sanguíneas foram coletadas na última consulta. Foi obtido o plasma e após, procedeu-se a extração de hidroclorotiazida com acetato de etila. A fase orgânica foi evaporada e o material armazenado a temperatura de -80°C em Bio-Freezer. A presença de hidroclorotiazida foi avaliada por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) – Sistema HPLC Shimadzu – acoplada a um espectômetro de massas Micromass® - Quattro-LC. A técnica foi validada conforme o estabelecido pela RE nº 899 da ANVISA<sup>12</sup> e pelos *Guidelines ICH – Q2A*<sup>13</sup> e *ICH - Q2B*<sup>14</sup>.

Foram incluídos na amostra cinquenta e seis pacientes adultos, maiores de dezoito anos, hipertensos não controlados (PA  $\geq$  140/90 mmHg) sob tratamento farmacológico, participantes do estudo original<sup>15</sup> (publicado anteriormente), que compareceram aos encontros e fizeram todos os testes aplicados. Os pacientes estavam recebendo tratamento farmacológico para hipertensão, que incluía a administração de, pelo menos, hidroclorotiazida.

### *Instrumentos de medida*

Mini Exame do Estado Mental – *Mini-mental* (MM)<sup>16</sup>: abrange questões de orientação temporal e espacial, registro de dados, atenção e cálculo, evocação dos dados registrados e linguagem, cada um com avaliação específica. O escore máximo é de 30 pontos, sendo que o ponto de corte para pessoas com escolaridade igual ou abaixo de 4 anos é de 17 e para aquelas que estudaram mais de quatro anos, de 24 pontos<sup>17</sup>.

*Span* de palavras<sup>18</sup>: avalia as memórias imediata (SPI) e recente (SPR). Consiste na leitura, para o paciente, de uma lista com dez palavras, e este deve

repeti-las imediatamente (SPI) e após alguns minutos (SPR), recebendo 1 ponto por cada palavra dita corretamente, sem importar a ordem. Os pontos de corte utilizados foram 4 e 3 para as memórias imediata e recente, respectivamente.

*Span* de dígitos<sup>18</sup>: avalia a memória operacional, por meio de uma sequência de números que aumenta de complexidade. É um teste verbal, composto por sete séries numéricas. A primeira tem 3 algarismos, e, a cada série, acrescenta-se um, até a última com 9 algarismos. O escore máximo é de 14 pontos e o mínimo esperado é de 5.

Teste das silhuetas de torres e igrejas (STI)<sup>19</sup>: avalia a memória de forma não-verbal. Mostra-se ao paciente dez silhuetas por 5 segundos cada. Depois, ele deve localizá-las em uma folha com 44 silhuetas diferentes, marcando-as com argolas, em período de um minuto.

Pequena estória<sup>18</sup>: avalia a memória lógica, por meio da leitura pausada e ritmada de história contendo dez itens a serem lembrados. O paciente deve contá-la duas vezes, sendo a primeira imediatamente ao ouvir e a outra após dez minutos.

Escala de Auto-Avaliação da Memória – Metamemória<sup>20</sup>: avalia a percepção que os indivíduos têm a respeito da sua própria memória. É composta por dez questões que se referem ao funcionamento da memória no momento da avaliação, comparando com o período anterior à utilização de medicamentos ou à ida ao ambulatório.

Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)<sup>21</sup>: avalia estado e traço de ansiedade. Dividido em duas partes, a primeira refere-se à ansiedade-estado, e o paciente a responde de acordo com o que está sentido no momento da avaliação; já na segunda, ele deve responder conforme se sente geralmente (ansiedade-traço).

*Self Report Questionnaire* (SRQ)<sup>22</sup>: avalia a suspeita de desordens psiquiátricas por meio de questões sobre a vida do paciente. A versão em português do SRQ 20 determina como ponto de corte para não apresentar morbidade psicótica valor  $\leq 8$  para mulheres e  $\leq 6$  para homens<sup>23</sup>.

Os instrumentos empregados nesse estudo estão validados para o idioma português e foram aplicados por farmacêuticos treinados.

A adesão presumida ao tratamento foi estimada, considerando a suficiência de conhecimento do paciente para administrar corretamente os medicamentos anti-hipertensivos, a não-existência de problemas para utilização dos mesmos e a concordância dos dados registrados no prontuário com os relatados pelo paciente.

O estudo original, intitulado *Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension* e publicado em *American Journal of Hypertension*, em 2006, foi realizado no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O ensaio clínico, anteriormente realizado, e esse estudo foram aprovados pelo comitê de ética local, e todos participantes assinaram o termo de consentimento. O período de acompanhamento dos pacientes foi de seis meses.

#### *Análise estatística*

O desfecho principal foi categorizado em adesão ou não a tratamento farmacológico, de acordo, respectivamente, com a presença ou não de hidroclorotiazida no plasma.

As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste *t* de Student, enquanto que as categóricas o foram por teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, com análise de resíduos ajustados, quando apropriado.

Realizou-se análise multivariada e avaliação de sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança dos instrumentos *Mini-mental* e *span* de palavras para memória recente como indicadores de adesão. Foi feita regressão de Poisson, com ajuste para variáveis robustas, para eliminar o efeito de possíveis confundidores. Entraram no modelo multivariado as variáveis que apresentaram valor de  $P < 0,20$  na análise univariada. Por se tratar de análise secundária de ensaio clínico, incluiu-se no modelo a variável “seguimento farmacoterapêutico”.

Empregando essa amostra de conveniência (n=56), obteve-se poder de 83% para mostrar diferença de proporção nos escores categorizados (normal e alterado) do *Mini-mental* entre os indivíduos que aderiram ao tratamento e os que não o fizeram, com probabilidade de erro  $\alpha$  de 5%. Para a análise do *Mini-mental* (MM), fez-se uma estratificação por anos de estudo.

Todas as análises foram feitas usando o programa SPSS para *Windows*, versão 16.0.

## RESULTADOS

No ensaio clínico, foram randomizados 71 pacientes; destes, somente 57 completaram o estudo, concluindo todas as atividades. Entretanto, os dados de um participante foram perdidos, restando 56 pacientes para a análise secundária.

As características de base foram similares entre os participantes aderentes ao tratamento farmacológico e os não-aderentes (Tabela 1). Embora não haja diferenças estatísticas significativas, observou-se que 92% dos pacientes do grupo não-adesão tinham hipertensão há mais de dez anos (*versus* 75% no grupo adesão), 75% apresentavam pressão arterial não controlada há mais de 2 anos (*versus* 59%) e 50% também eram diabéticos (*versus* 36%). Mais de 40% dos pacientes, em ambos os grupos, apresentavam síndrome do avental branco.

**Tabela 1 – Características basais dos pacientes, segundo a adesão a tratamento, medido pelos níveis plasmáticos de hidroclorotiazida (média ± DP ou n [%], quando apropriado)**

Características	Adesão (n=44)	Não-adesão (n=12)	P
Mulheres	29 (65,9%)	7 (58,3%)	0,737
Idade	62,55 ± 9,07	58,75 ± 11,33	0,229
Anos de estudo	6,68 ± 4,38	6,67 ± 2,96	0,991
Seguimento farmacoterapêutico	21 (47,7%)	5 (41,7%)	0,963
Tempo de HAS > 10 anos	33 (75%)	11 (91,7%)	0,427
Tempo de HAS não-controlada > 2 anos	26 (59,1%)	9 (75%)	0,503

Pacientes com síndrome do avental branco <sup>a</sup>	20 (45,5%)	5 (41,7%)	0,999
Diabetes <i>mellitus</i>	16 (36,4%)	6 (50%)	0,508
Nº medicamentos em uso	6,41 ± 2,28	6,42 ± 3,12	0,993
Nº de enfermidades	3,64 ± 1,73	3,25 ± 1,29	0,474
PAS na captação <sup>b</sup>	165,32 ± 19,23	161,50 ± 12,15	0,518
PAD na captação <sup>c</sup>	88,48 ± 11,68	88,17 ± 11,09	0,935

<sup>a</sup> Diagnosticada por meio da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

<sup>b</sup> Pressão arterial sistólica medida no momento da captação (medida de consultório)

<sup>c</sup> Pressão arterial diastólica medida no momento da captação (medida de consultório)

Os resultados dos testes que avaliaram ansiedade e desordens psiquiátricas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos adesão e não-adesão (dados não mostrados).

A análise quanto à presença de desempenho normal ou alterado nos instrumentos que mediram capacidade cognitiva e memória pode ser vista na Tabela 2. Todos os pacientes que não aderiram ao tratamento apresentaram pelo menos um teste alterado para memória imediata e um alterado para memória recente. Entretanto, não houve diferença em relação ao grupo que aderiu ao tratamento ( $P > 0,05$ ).

**Tabela 2 – Diferenças entre os grupos categorizados como adesão e não-adesão, quanto à presença de desempenho normal ou alterado em testes de memória e cognição.**

Desempenho nos testes	Adesão (n=44)	Não-adesão (n=12)	<i>P</i>
Pacientes com pelo menos 1 teste de memória imediata alterado	35 (79,5%)	12 (100%)	0,180

Pacientes com pelo menos 1 teste de memória recente alterado	38 (86,4%)	12 (100%)	0,323
--	------------	-----------	-------

*Mini-mental*<sup>a</sup>

Normal	35 (81,4%)	4 (33,3%)	
Alterado	8 (18,6%)	8 (66,7%)	0,003

*Span* de palavras para memória recente

Normal	20 (45,5%)	1 (8,3%)	
Alterado	24 (54,5%)	11 (91,7%)	0,021

---

<sup>a</sup> Perda de um valor no grupo adesão

A frequência de escore normal no *Mini-mental* foi maior no grupo adesão (81,4% vs 33,3%,  $P=0,003$ ). Este resultado se repetiu no *span* de palavras para memória recente (45,5% vs 8,3%,  $P=0,021$ ). Presença de MM e SPR alterados se associou positivamente com não adesão (observada pela análise de resíduo ajustado do qui-quadrado).

A análise individual dos demais instrumentos utilizados para avaliar memória e auto-percepção da memória não mostrou diferença estatística (dados não apresentados).

A análise multivariada (Tabela 3) evidenciou que os indivíduos com MM alterado apresentaram 6 vezes mais risco de apresentar não-adesão a tratamento (RR=5,78; IC95%: 1,61–20,79). Para SPR, não foi observada diferença significativa.

**Tabela 3 – Análise multivariada e avaliação de acurácia dos instrumentos *Mini-mental e span de palavras recente* como indicadores de adesão**

Instrumento	RR	IC 95%	P
MM alterado	5,78 <sup>a</sup>	1,61 – 20,79	0,007
Sensibilidade 66,66%			
Especificidade 81,4%			
RV+ 3,59			
SPR alterado	6,08 <sup>b</sup>	0,86 – 43,26	0,071
Sensibilidade 91,7%			
Especificidade 45,5%			
RV+ 1,68			
MM + SPR (ao menos um dos testes alterado)		MM + SPR (os dois testes alterados)	
Sensibilidade 83,33%		Sensibilidade 25%	
Especificidade 38,64%		Especificidade 74,41%	
RV+ 1,36		RV+ 0,98	

MM=*Mini-mental*; SPR=*span* de palavras para memória recente; RV+= razão de verossimilhança positiva; RR=risco relativo de apresentar não-adesão a tratamento.

<sup>a</sup> Valor obtido por meio de análise por regressão de Poisson para variáveis robustas, controlando para idade, pressão arterial diastólica no momento da captação e seguimento farmacoterapêutico.

<sup>b</sup> Valor obtido por meio de análise por regressão de Poisson para variáveis robustas, controlando para anos de estudo, pressão arterial sistólica no momento da captação e seguimento farmacoterapêutico.

MM apresentou sensibilidade de 67% e especificidade de 81% para não-adesão, usando como pontos de corte 17 para escolaridade  $\leq$  4 anos e 24 para

escolaridade > 4. A chance de ter MM alterado foi 3,59 vezes maior entre os indivíduos que não aderiram a tratamento farmacológico. A probabilidade de não ter adesão tendo o MM normal foi de 10%.

SPR mostrou sensibilidade maior que o MM, de 92%, e especificidade menor, de 45,5%, para não-adesão, utilizando 3 como ponto de corte. A chance de ter SPR alterado foi 1,7 vezes maior entre os que não aderiram ao tratamento, comparando-se com aqueles que o fizeram. A probabilidade de não ter adesão tendo o SPR normal foi de 4,8%.

Quando foi considerada a presença de alteração nos dois testes, houve manutenção de especificidade semelhante à do MM isoladamente (74%), porém com redução de sensibilidade (25%) e razão de verossimilhança (0,98). Considerando-se a presença de pelo menos um teste alterado, houve aumento de sensibilidade (83%) e diminuição de especificidade (39%) e razão de verossimilhança (1,36).

## **DISCUSSÃO**

Considerando o contexto no qual a não-adesão a tratamento farmacológico traz uma série de problemas de saúde, sociais e econômicos, a determinação de testes que sirvam para identificar possíveis causas para sua ocorrência pode representar uma ferramenta apropriada para minimizar tais problemas.

Os resultados desse estudo confirmam a hipótese de que função cognitiva e memória influenciam a adesão a tratamento farmacológico, em pacientes hipertensos não-controlados. O mesmo não se observou quanto à ansiedade e desordens psiquiátricas, considerando-se os instrumentos de aferição utilizados e o tamanho amostral analisado. Estes últimos dados diferem daqueles descritos em estudo de Campos e colaboradores, no qual sintomas de ansiedade apresentaram-se como fator de risco independente para não-adesão<sup>24</sup> em pacientes com AIDS.

No presente trabalho, pacientes com baixo desempenho em *Mini-mental*, comumente utilizado como ferramenta de rastreamento para perdas cognitivas apresentaram risco seis vezes maior de não aderir ao tratamento, em relação àqueles com escores normais. Na análise multivariada, observa-se que o intervalo

de confiança para os riscos relativos (RR) obtidos é grande, provavelmente devido ao pequeno tamanho amostral. Entretanto, essa situação é contornada pelo alto valor de RR, pela significância estatística do intervalo, bem como pelo poder do estudo. Além disso, os pacientes do grupo não-adesão apresentaram pior desempenho em todos os demais instrumentos, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. É possível que, com maior tamanho amostral, estas diferenças, se existentes, se tornem evidentes.

*Mini-mental* mostrou-se mais específico (81%) do que sensível (67%) para a ocorrência de não-adesão, empregando-se os pontos de corte 17 ( $\leq 4$  anos de estudo) e 24 ( $>4$  anos de estudo). Estudo realizado no Japão encontrou dados similares em pacientes hospitalizados com diabetes e intolerância à glicose, com sensibilidade de 75% e especificidade de 81,5%, usando 26 como ponto de corte<sup>25</sup>. Já *span* de palavras para memória recente mostrou-se muito mais sensível (92%) do que específico (45,5%). Assim, sugere-se que os dois testes podem ser úteis na prática farmacêutica, no que se refere à avaliação do perfil de adesão. Devido à sua alta sensibilidade, baixo desempenho em SPR, que é de aplicação rápida e fácil, sugere a ocorrência de não-adesão na maior parte dos casos, embora possa haver alguns “falsos positivos”. Frente a essa alteração de memória, MM pode, então, complementar a avaliação do paciente, na medida em que, devido às suas maiores especificidade e razão de verossimilhança, pode auxiliar na determinação de não-adesão. É importante salientar, no entanto, que esses são métodos indiretos, que auxiliam na avaliação do perfil de adesão do paciente a tratamento, mas que não estabelecem definitivamente sua ocorrência.

A avaliação do desempenho conjunto nos dois instrumentos, na presença de escores alterados em ambos, não apresentou vantagem, pois houve redução de especificidade (74%), em relação à análise isolada de MM alterado (81%), e sensibilidade (25%), em relação à análise isolada de SPR alterado (92%).

É interessante observar que o perfil de associação entre adesão e memória diferiu de acordo com o teste analisado. Este fato pode se dever aos diferentes domínios tratados em cada um deles – memórias auditivas (ao se realizar a leitura de palavras para o paciente) ou visuais (ao se apresentar figuras de torres), de símbolos isolados (como palavras e números) ou de contextos (como ocorre na pequena história), assim como ao papel de cada um desses domínios na

recordação posterior das recomendações feitas pelo médico. Embora avaliem memória recente, assim como o faz SPR, *span* de dígitos e pequena estória apresentaram padrão similar de desempenho nos grupos com adesão e não-adesão a tratamento. Talvez isto se deva ao fato dos escores obtidos terem sido ruins (iguais ou inferiores ao mínimo esperado) para todos os pacientes, independentemente do grupo. No caso da pequena estória, os pacientes deveriam recordar dez pontos de toda uma situação descrita e não apenas as palavras, sendo que a média de escores para as memórias imediata e recente foram, respectivamente, de 50% e 37%. Se imaginarmos que esse teste pode simular a situação em que o médico faz suas recomendações ao paciente, apresentando-lhe uma série de informações a serem posteriormente lembradas e seguidas, é importante refletir sobre a suficiência de se recordar, de imediato, apenas metade do que foi dito e, após alguns minutos, um terço disso<sup>26</sup>. Os dados desse estudo reforçam a ideia de que se deve utilizar uma combinação de técnicas para a orientação de pacientes, com uso de materiais de apoio sempre que necessário.

O teste das silhuetas de torres e igrejas, que avalia memórias visuais imediata e recente, não apresentou associação com adesão ao tratamento. O desempenho dos pacientes foi bom, com recordação de 70% das silhuetas logo após a visualização e de 60%, 15 minutos depois, indicando uma boa memória visual nesta amostra. Sendo assim, provavelmente as intervenções que usem essa memória podem ser úteis para a orientação desses pacientes.

A Escala de Auto-avaliação da Memória foi de difícil aplicação e mostrou-se complexa para o nível de compreensão dos pacientes. Sugere-se que este instrumento não é adequado para avaliar não-adesão.

Como limitações do estudo, identificaram-se a ausência de informações sobre diagnóstico de demência ou doenças psiquiátricas nos pacientes arrolados e o tamanho amostral, que pode ser insuficiente para a avaliação de eventuais diferenças adicionais entre os grupos estudados. Este último aspecto é contrabalançado pelo poder estimado da amostra.

Conclui-se que alterações de função cognitiva e memória estão associadas a menor adesão a tratamento, em pacientes hipertensos não-controlados. Tais dados sugerem um novo olhar sobre a prática farmacêutica, podendo representar

um avanço para a determinação de estratégias efetivas de intervenção. A Atenção Farmacêutica pode se valer de ferramentas como essas, a fim de contribuir para a melhoria da adesão ao tratamento farmacológico da hipertensão arterial sistêmica, na busca por melhores resultados terapêuticos. A aplicação da maioria desses instrumentos é fácil e rápida (em torno de 15 minutos), embora necessite de profissionais adequadamente treinados e de um ambiente com privacidade, para que não haja interrupções.

O farmacêutico, por meio da prática da Atenção Farmacêutica, pode usar *Mini-mental* e *span* de palavras como parte do *screening* para a avaliação da adesão ao tratamento. Quando são detectados prejuízos cognitivos ou de memória, o paciente deve receber, então, abordagem educacional diferenciada quanto à utilização de medicamentos, buscando minimizar a influência daqueles problemas sobre a adesão ao tratamento.

Apoio: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

## REFERÊNCIAS

1. Sabaté, E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva (Switzerland): WHO, 2003.
2. Peterson, AM; Takiya, L; Finley, R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 657 – 665.
3. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2006. Disponível em: < <http://itpack31.itarget.com.br/uploads/sbh/arquivos/14.pdf> >. Acesso em: 27 dezembro 2008.
4. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Kase CS, D'Agostino RB, DeCarli C. Stroke risk profile, brain volume, and cognitive function. *Neurology* 2004; 63: 1591 – 1599.
5. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R, Seshadri R, DeCarli C, Wolf PA. Framingham Stroke Risk Profile and Lowered Cognitive Performance. *Stroke* 2004; 35: 404 – 409.

6. Curtin M, Lubkin I. Chronic Illness – Impact and Interventions. 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers 1990; 2 – 19.
7. Framer ME, Kittner SJ, Abbott RD et al. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study. *J. Clin Epidemiol.* 1990; 43: 475 – 480.
8. Elias MF, Wolf PA, D’Agostino RB et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 353 – 363.
9. Ingvar D, Memory of the future: na essay on the temporal organization of conscious awareness. *Human Neurobiology* 1985, 4: 127 – 136.
10. Izquierdo I, Memória. Porto Alegre: Artmed, 2002. ISBN 85-7307-946-0.
11. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in the Pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533 – 543.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Resolução – RE nº 899. (DOU 02.06.2003).
13. Center for Biologics Evaluation and Research. Guideline for Industry: Text on Validation of Analytical Procedures – Q2A. Rockville (MD): Dept. of Health and Human Services (US), Food and Drug Administration, 1995.
14. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry. Q2B Validation of Analytical Procedures: Metodology. Rockville (MD): Dept. of Health and Human Services (US), Food and Drug Administration, 1996.
15. Castro MS, Fuchs FD, Santos MC, Maximiliano P, Gus M, Moreira LB, Ferreira MBC. Pharmaceutical Care Program for Patients with Uncontrolled. Hypertension 2006; 19: 528 – 533.
16. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. “Mini-mental state” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatric Res* 1975; 189 – 198.
17. Maia AL, Godinho C, Ferreira ED et al. Application of the Brazilian version of the CDR scale in samples of dementia patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(2B):485-89.
18. Wechsler D. Wechsler Adult Inteligence Scale-Revised. Psychological Corporation, New York 1981.

19. Rosat RM, Chaves MLF, Ribeiro JP, Izquierdo I. The use of a new nonverbal test in the evaluation of recent memory. *Braz. J Med Biol Res* 1990; 805 – 809.
20. Ceitlin LHF, Kapzinski F, Facca AG, Conceição CS, Lorenzon SFS, Izquierdo LA, Chaves MLF. Influência da idade e do nível de instrução na escala de auto-avaliação do funcionamento de memória (metamemória) em uma amostra de pacientes internados em hospital geral. *J Brás Psiq* 1992; 41 (7): 317 - 325.
21. Biaggio AMB, Natalício L, Spielberger CD. Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) de Spielberger. *Arq Bras Psic Apl* 1977; 29 (3): 31 - 44.
22. Mari JJ, Williams P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of São Paulo. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 23 - 26.
23. Loayza H. MP, Ponte TS, Carvalho CG, Pedrotti MR, Nunes PV, Souza CM, Zanette CB, Voltolini S, Chaves MLF. Association between mental health screening by self-report questionnaire and insomnia in medical students. *Arquivos de Neuro Psiquiatria* 2001; 59 (2A): 180 – 185.
24. Campos LN, Guimaraes MDC, Remien RH. Anxiety and Depression Symptoms as Risk Factors for Non-adherence to Antiretroviral Therapy in Brazil. *AIDS Behav* 2008, Jul 22.
25. Miura M, Kakei M, Iwasawa S, Morii T, Miura T, Sasaki H, Satoh T, Fujita H, Narita T, Shirakawa H, Yamada Y, Suzuki T. Assessment of compliance for oral medicines with MMSE, Mini-Mental State Examination, in hospitalized elderly patients. *Yakugaku Zasshi*. 2007 Oct;127(10):1731-8. Japanese
26. Sanz A. *Comunicación Interpersonal*. Editorial SEFH. Madrid, 1995.

**ARTIGO NA VERSÃO EM INGLÊS**

COGNITION, ANXIETY AND PSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED TO  
TREATMENT ADHERENCE IN UNCONTROLLED HYPERTENSIVE PATIENTS

Úrsula Jacobs, Mauro Silveira de Castro and Maria Beatriz Cardoso Ferreira

COGNITION, ANXIETY AND PSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED TO  
TREATMENT ADHERENCE IN UNCONTROLLED HYPERTENSIVE PATIENTS

Úrsula Jacobs<sup>1</sup>, Mauro Silveira de Castro<sup>2</sup> and Maria Beatriz Cardoso  
Ferreira<sup>3</sup>

1. Pharmacist; Postgraduate Program in Medical Sciences, School of  
Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.

2. Pharmacist; PhD; Professor, Drug Production and Quality Control  
Department, School of Pharmacy, Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
(UFRGS), and Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,  
Brazil.

3. MD; PhD; Professor, Pharmacology Department, Health Basic  
Sciences Institute, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

Address correspondence:

Úrsula Jacobs

Rua Santana, 202/401

CEP 90040-370

Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: ushijacobs@gmail.com

## ABSTRACT

**Objective:** Investigate the hypothesis that cognitive function, anxiety and psychiatric disorders are associated with adherence to pharmacological treatment uncontrolled hypertension patients.

**Design:** Secondary analysis of a randomized clinical trial.

**Participants:** The sample was comprised of 56 adult patients with uncontrolled blood pressure under pharmacological treatment who participated of all meetings from the randomized clinical trial *Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension*.

**Measures:** Cognitive function was measured by the Mini Mental State Examination (*Mini-mental*). The memory was measured by digit and word spans, tower and church shadow test, short story test and metamemory. Anxiety and psychiatric disorders were evaluated by the State Trace Anxiety Inventory (STAI) and the Self-Report Questionnaire (SRQ), respectively. The participants were classified as adherent or non-adherent to the treatment, according to the identification of plasmatic hydrochlorothiazide levels.

**Results:** All of the non-adherent patients (n=12) had at least one memory test with an altered score. The participants who obtained an unsatisfactory score in the Mini-mental had six fold higher risk of non-adherence to treatment when compared to those with a normal score (RR=5.78; CI95%: 1.61–20.79;  $P=0.007$ ).

**Conclusion:** The current findings support the hypothesis that cognition and memory alterations are associated to low adherence to treatment in uncontrolled hypertensive patients. This association was not found for anxiety and psychiatric disorders. Data suggest a new point of view about the pharmaceutical practice and may represent progress towards the determination of effective intervention strategies. Through the practice of pharmaceutical care, the pharmacist can use the mini-mental and word span test as instruments for screening the presence of non-adherence to treatment. Then patients with cognitive or memory impairment should receive a differentiated educational approach regarding the use of medication, aiming to minimize difficulties of non-adherence to treatment.

**Key Words:** systemic arterial hypertension, adherence to treatment, cognitive function, anxiety, psychiatric disorders.

## INTRODUCTION

Non-adherence to medical regimens is a global problem. According to the World Health Organization (WHO), the average rate of non-adherence in patients with chronic disease is 50% in developed countries<sup>1</sup>. This is related to poor therapeutic results and determines the wasting of billions of dollars per year in the United States<sup>2</sup>. Poor adherence is estimated to cause 125 thousand deaths per year and is linked to 10% of all hospital stays in the U.S.<sup>2</sup>. The magnitude and impact of poor adherence is assumed to be even higher<sup>1</sup>.

Systemic arterial hypertension, a chronic condition responsible for high number of hospital stays in Brazil<sup>3</sup>, is related to poor performance in tests that assess cognitive functions<sup>4,5</sup>. This pathology makes memory and attention vulnerable and can arouse feelings of anxiety and depression<sup>6</sup>, due to its diagnosis as well as its treatment. Studies infer that poor cognitive performance is linked to low adherence to treatment<sup>7,8</sup>, and one of them has suggested that education plays an important impact in cognitive function and adherence<sup>8</sup>.

Cognition is based on the successive processing of information and the recognition of this succession<sup>9</sup>. The emotions, level of consciousness and mood modulate the perception of different stimuli to which we are exposed daily<sup>10</sup>. Since memory influences several aspects of life and communication is the key element to well-being and survival<sup>10</sup>, their maladjustment can compromise the individual as a whole. Co-morbidities, such as depression and anxiety, are important modifiers of adherence behavior<sup>1</sup>.

It is in this context that an attempt is made to develop the practice of pharmaceutical care, work geared towards the patient, in order to achieve therapeutic results that could improve quality of life<sup>11</sup>. One of the strategies for the success of this practice is to work on adherence to pharmaceutical treatment.

Considering the above described scenario, the objective of this study is to investigate the hypothesis that cognitive function, anxiety and psychiatric disorders are associated with adherence to pharmacological treatment uncontrolled hypertension patients.

## METHODS

The study was conducted as a secondary analysis of a randomized clinical trial. The factors studied – cognition, memory, anxiety and psychiatric disorders – were analyzed using specific instruments. Performance in the Mini-Mental was considered a main factor, since this assesses the overall cognitive function. The outcome “adherence to treatment” was determined by the presence of plasmatic levels of hydrochlorothiazide (qualitative analysis), prescribed for all patients. Blood sampling was collected in the last consultation and processed for plasma separation. Hydrochlorothiazide was extracted from plasma sample by using ethyl acetate. The organic phase was evaporated and stored at – 80°C in Bio-Freezer. LC/MS system was used to identify hydrochlorothiazide in the plasma. It consisted of the HPLC Shimadzu® (LC10-ADVP) coupled to the Micromass® mass spectrometer (Quattro-LC). The methodology for hydrochlorothiazide identification was validated according the RE n° 899 of National Agency of Sanitary Vigilance<sup>12</sup> and the ICH-Q2A<sup>13</sup> and ICH-Q2B<sup>14</sup> guidelines.

Fifty-six adult patients (> 18 years-old) with uncontrolled hypertension (BP ≥ 140/90 mmHg) under pharmacological treatment were included in the sample. These subjects were participants from the original study<sup>15</sup> (published elsewhere) that attended to all meetings and undergone all applied tests. The patients were receiving pharmaceutical treatment for hypertension, which at least included the administration of hydrochlorothiazide.

#### *Measurement instruments*

Mini Mental State Exam – *Mini-mental* (MM)<sup>16</sup>: include questions about temporal and spatial orientation, data registry, attention and calculation, evocation of registered data and language, each one with a specific evaluation. The maximum score is 30 points. The cut-off point for people with 4 years or less of education is 17, and for those with more than 4 years of education, 24 points<sup>17</sup>.

Word span<sup>18</sup>: evaluates the immediate (WSI) and short-term (WSST) memory. It consists of the reading of a list of ten words to the patient, who must repeat them immediately (WSI) and after a few minutes (WSST), receiving 1 point for each correct word, regardless of order. The cut-off point for WSI is 4 and WSST is 3.

Digit span<sup>18</sup>: evaluates operational memory. This is a verbal test comprised of seven numerical series. The first has 3 digits, and one digit is added to each

series until the final one, which has 9 digits. The maximum score is 14 points, and the minimum expected is 5.

Tower and church shadow test (TCS)<sup>19</sup>: evaluates the non-verbal memory. The patient is shown ten shadows for 5 seconds each. Then he/she must locate each one on a sheet of paper with 44 different shadows, marking them with rings within the period of one minute.

Short story<sup>18</sup>: evaluates logic memory by the slow and paced reading of a story with ten items to be remembered. The patient must tell the story twice, once immediately after hearing it and the other after ten minutes.

Memory Self-Assessment Scale – Metamemory<sup>20</sup>: evaluates the perception that individuals have regarding their own memory. It is comprised of ten questions that refer to the memory functions at the moment of assessment, compared to the period before the use of medication or the attendance to the medical service.

State Trace Anxiety Inventory (STAI)<sup>21</sup>: evaluates anxiety state and trace. It is divided in two parts. The first one refers to the anxiety-state, when the patient responds according to what he/she is feeling at the moment of the assessment. In the second one, the patient must answer according to how he/she generally feels (anxiety-trace).

Self Report Questionnaire (SRQ)<sup>22</sup>: evaluates the suspicion of psychiatric disorders through questions about the life of the patient. The Portuguese version of the SRQ 20 determines the cut-off point for not presenting psychotic morbidity at  $\leq 8$  for women and  $\leq 6$  for men<sup>23</sup>.

The instruments used in this study were previously validated for the Portuguese language and were applied by trained pharmacists.

Presumed adherence to the treatment was estimated, considering the adequacy of the patient knowledge about the correct administration of the antihypertensive medication, the absence of problems regarding to their use and the agreement between data registered in the medical history chart and those reported by the patient.

The original study was conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre's Cardiology and Hypertension Outpatient Service. It was titled *Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension* and published in *American Journal of Hypertension*, in 2006. The clinical trial

previously performed and this study were both approved by the local ethics committee, and every participant signed a term of informed consent. Patient follow-up was carried out in six months.

#### *Statistical analysis*

The primary outcome was categorized as adherence or non-adherence to the pharmacological treatment, according to the presence of hydrochlorothiazide in the plasma.

Continuous variables were analyzed using Student's *t* test. Categorical variables were analyzed by the chi-square or Fischer's exact test, with adjusted residues, when appropriate.

It was performed multivariate analysis. The sensitivity, specificity and likelihood ratio of Mini-mental and recent word span were evaluated as adherence indicators. Poisson regression analysis was conducted, adjusting for robust variables, in order to eliminate the effect of possible confounders. Variables that presented value of  $P < 0.20$  in the univariate analysis were entered in the multivariate model. The variable "pharmacotherapeutic follow-up" was included in the model without considering the statistical significance of the univariate analysis because this intervention could be linked to the treatment adherence.

Using this convenience sample (n=56), it was obtained a power of 83% to show a difference of proportion in categorical scores in the MM between the individuals who adhered to treatment and those who did not, with a probability of error  $\alpha$  of 5%. The years of education were stratified for the analysis of the MM.

All of the analyses were carried out using the SPSS for Windows program, version 16.0.

## **RESULTS**

Seventy-one patients were randomized in the clinical trial. Of these, only 57 completed the study, concluding all activities. However, data of one participant were lost, leaving 56 patients for secondary analysis.

Baseline characteristics were similar between participants who adhered to pharmacological treatment and those who did not (Table 1). Although there is no significant statistical differences, it was observed that 92% of the patients in the non-adherence group have had hypertension for more than 10 years (*versus* 75%

in the adherence group), 75% had had uncontrolled blood pressure for more than 2 years (*versus* 59%), and 50% were also diabetics (*versus* 36%). More than 40% of the patients in both groups presented white coat syndrome.

**Table 1 – Baseline characteristics of the patients, according to the adherence to treatment, measured by plasmatic levels of hydrochlorothiazide (mean  $\pm$  SD or n[%], when appropriate)**

Characteristics	Adherence (n=44)	Non-adherence (n=12)	P
Women	29 (65.9%)	7 (58.3%)	0.737
Age	62.55 $\pm$ 9.07	58.75 $\pm$ 11.33	0.229
Years of education	6.68 $\pm$ 4.38	6.67 $\pm$ 2.96	0.991
Pharmacotherapeutic follow-up	21 (47.7%)	5 (41.7%)	0.963
Period of hypertension > 10 years	33 (75%)	11 (91.7%)	0.427
Period of uncontrolled hypertension > 2 years	26 (59.1%)	9 (75%)	0.503
Patients with white coat syndrome <sup>a</sup>	20 (45.5%)	5 (41.7%)	0.999
Diabetes mellitus	16 (36.4%)	6 (50%)	0.508
No. of medications in use	6.41 $\pm$ 2.28	6.42 $\pm$ 3.12	0.993
No. of illnesses	3.64 $\pm$ 1.73	3.25 $\pm$ 1.29	0.474
SBP at uptake <sup>b</sup>	165.32 $\pm$ 19.23	161.50 $\pm$ 12.15	0.518
DBP at uptake <sup>c</sup>	88.48 $\pm$ 11.68	88.17 $\pm$ 11.09	0.935

<sup>a</sup> Diagnosed by Outpatient Blood Pressure Monitoring

<sup>b</sup> Systolic blood pressure measured at uptake (measured at doctor's office)

<sup>c</sup> Diastolic blood pressure measured at uptake (measured at doctor's office)

The results of the tests that evaluated anxiety and psychiatric disorder did not present any statistically significant difference between the adherence and non-adherence groups (data not shown).

The presence of normal or altered performance in the instruments that measured cognitive capacity and memory can be seen in Table 2. All patients who did not adhere to treatment showed at least one altered test for immediate memory and one altered test for short-term memory. However there was no difference regarding to the adherence group ( $P>0.05$ ).

**Table 2 – Differences between adherence and non-adherence groups with regard to the presence of normal or altered performance in memory and cognitive tests.**

Performance in the tests	Adherence (n=44)	Non-adherence (n=12)	<i>P</i>
Patients with at least 1 altered immediate memory test	35 (79.5%)	12 (100%)	0.180
Patients with at least 1 altered short-term memory test	38 (86.4%)	12 (100%)	0.323
<i>Mini-mental<sup>a</sup></i>			
Normal	35 (81,4%)	4 (33.3%)	
Altered	8 (18.2%)	8 (66.7%)	0.003
Word span for short-term memory			
Normal	20 (45.5%)	1 (8.3%)	
Altered	24 (54.5%)	11 (91.7%)	0.021

<sup>a</sup> Loss of one value in adherence group

Normal score frequency in the MM was greater in the adherence group (81.4% vs 33.3%,  $P=0.003$ ). This result could also be seen in the WSST (45.5% vs 8.3%,  $P=0.021$ ). The presence of normal MM and WSST was positively associated

to adherence; just as altered MM and WSST had positive association with non-adherence (observed by the adjusted residue of the chi-square analysis).

Individual analysis of the other instruments used to assess memory and self-perception of memory did not reveal a statistical difference (data not shown).

Multivariate analysis (Table 3) showed that individuals with altered MM had six-fold greater risk of no adherence to treatment (RR=5.78; CI95%: 1.61–20.79). For WSST it was not observed significant difference.

**Table 3 – Multivariate analysis and evaluation of accuracy of Mini-mental and word span for short-memory as indicators of adherence**

Instrument	RR	CI 95%	<i>P</i>
Altered MM	5.78 <sup>a</sup>	1.61 – 20.79	0.007
Sensitivity	66.66%		
Specificity	81.4%		
LR +	3.59		
Altered WSST	6.08 <sup>b</sup>	0.86 – 43.26	0.071
Sensitivity	91.7%		
Specificity	45.5%		
LR +	1.68		
MM + WSST (at least one altered test)		MM + WSST (both tests are altered)	
Sensitivity	83.33%	Sensitivity	25%
Specificity	38.64%	Specificity	74.41%
LR +	1.36	LR +	0.98

MM= Mini-mental; WSST = word span for short-term memory; LR+ = positive likelihood ratio; RR= relative risk for non-adherence of treatment

<sup>a</sup> Value obtained using Poisson regression analysis for robust variables, controlling for age, diastolic blood pressure at uptake and pharmacotherapeutic follow-up.

<sup>b</sup> Value obtained using Poisson regression analysis for robust variables, controlling for years of education, systolic blood pressure at uptake and pharmacotherapeutic follow-up.

MM showed sensitivity of 67% and specificity of 81% for non-adherence, using 17 as the cut-off point for education  $\leq 4$  years and 24 for education  $> 4$ . The chance of having an altered MM was 3.59 times greater among those who did not adhere to the pharmacological treatment. The probability of non-adherence among individuals that had the MM normal was 10%.

WSST showed greater sensitivity for non-adherence than MM, of 92%, and less specificity, of 45%, using 3 as the cut-off point. The chance of altered WSST was 1.7 times greater among those who did not adhere to treatment, compared to those who did adhere. The probability of non-adherence with normal WSST was 4.8%.

When it was considered the presence of alteration in both tests, the specificity remained similar to the MM alone, but there was reduction in the sensitivity (25%) and in the likelihood ratio (0.98). Considering the presence of at least one altered test, there was an increase in the sensitivity (83%) and reduction in the specificity (39%) and likelihood ratio (1.36).

## **DISCUSSION**

Considering the context in which non-adherence to pharmacological treatment carries a series of health, social and economic problems, the determination of tests that can identify possible causes of its occurrence can represent an appropriated tool to minimize these problems.

The results of this study corroborate the hypothesis that the cognitive function and memory influence the adherence to the pharmacological treatment in uncontrolled hypertensive patients. This effect was not observed in relation to anxiety and psychiatric disorders, considering the tests used and the sample size analyzed. These last results differed from those described in the study of Campos et al., in which symptoms of anxiety appeared as independent risk factor for non-adherence in patients with AIDS<sup>24</sup>.

In the present work, patients with low performance in Mini-mental, usually used as tool for screening of cognitive impairments, showed risk six times higher of non-adherence to treatment, compared to those with normal scores. In the

multivariate analysis, it is observed that the confidence interval for the obtained relative risks (RR) is large probably due to the small sample size. However, this situation is minimized by the high RR value, the statistical significance of the interval, and the power of the study. Furthermore, the patients from the non-adherence group showed low performance in all the other instruments, although the difference was not statistically significant. It is possible that increasing the sample size this difference, if it is true, would become evident.

Mini-mental was more specific (81%) than sensitive (67%) for the occurrence of non-adherence, using the cut-off point of 17 ( $\leq 4$  years of education) and 24 ( $>4$  years of education). Study performed in Japan obtained data similar in hospitalized patients with diabetes and glucose intolerance, with sensitivity of 75% and specificity of 81.5%, using 26 as cut-off point<sup>25</sup>. Otherwise the word span for short-term memory was more sensitive (92%) than specific (45.5%). Then we suggest that both tests can be useful in the pharmaceutical practice for the evaluation of the adherence profile. Due to the high sensitivity, low performance in WSST, which has rapid and easy application, suggest the presence of non-adherence in the majority of the cases, although it is possible the occurrence of “false positives”. Then, if that memory alteration was present, MM can complement the patient evaluation. Due to the higher specificity and likelihood rate, MM can help for the determination of non-adherence. It is important to note that these tests are indirect methods that contribute to the evaluation of the adherence to the treatment, but not to this definitive diagnostic.

There was no advantage in the combined analysis of low performance in both tests – MM and WSST. There was reduction of specificity (74%), when compared to the isolate analysis of altered score in MM (81%), and sensitivity (25%), when compared to the isolate analysis of altered score in WSST (92%).

It is interesting to observe that the occurrence or not of association between adherence and memory differs according to the test analyzed. This fact may be due to the different domains involved in each test – auditory *versus* visual memory, memory of isolated symbols (as words and numbers) *versus* memory of more complex context (as a short story), as well as the role of each one of these domains in the posterior evocation of the medical recommendations. Although they evaluate short-term memory, such as WSST, the digit span and the short

story tests showed similar pattern of performance in the adherence and non-adherence groups, perhaps because the obtained scores were poor (equal to or less than the minimum expected) for all patients, regardless of the group. In the case of the short story, the patients should recall ten points from an entire situation and not only words, and the average scores for immediate and short-term memory were 50% and 37%, respectively. If we suppose that this test could simulate the situation where the patient received the medical recommendations, including a series of informations that should be remembered and performed later, we should consider the sufficiency of remember immediately only half of what was said and one third of this after some minutes<sup>26</sup>. Data of this study support the idea that we need to use a combination of techniques for the instruction of patients, with the utilization of support material whenever necessary.

The tower and church shadow test, which evaluates immediate and short-term visual memory, did not reveal any association with adherence to treatment. Patient performance was good, recalling 70% of all shadows right after visualization and 60% 15 minutes later, indicating good visual memory in this sample. Therefore, the interventions that use this memory could probably be useful to instruct these patients.

The Memory Self-Assessment Scale was hard to apply and complex for the patient understanding level. We suggest that this instrument is not appropriate for assessing non-adherence.

The lack of information about the diagnosis of dementia or psychiatric diseases in enrolled patients and the sample size that could be insufficient to the evaluation of eventual differences between the groups were identified as study limitations. This last aspect is counteracted by the estimated sample power.

It is concluded that alterations of cognitive function and memory are associated to low adherence to treatment in uncontrolled hypertensive patients. Data suggest a new view about the pharmaceutical practice and may represent a progress towards the determination of effective intervention strategies. Pharmaceutical care can use these tools, aiming to improve adherence to the pharmacological treatment of systemic arterial hypertension and consequently to contribute for better therapeutic results. The application of most of these

instruments is easy and fast (about 15 minutes), although it requires appropriately trained professionals and privacy so there are no interruptions.

The pharmacist, through the practice of pharmaceutical care, can use Minimalist and word span as instruments for the screening of non-adherence to the treatment. Then, when cognitive or memory impairments are detected, the patient should receive a differentiated educational approach, regarding to minimize the influence of those problems upon the adherence to the treatment.

Support: Hospital de Clínicas de Porto Alegre Economic Research Foundation (FIPE); National Council of Research from Brazil (CNPq).

## REFERENCES

1. Sabaté, E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva (Switzerland): WHO, 2003.
2. Peterson, AM; Takiya, L; Finley, R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 657 – 665.
3. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2006. Disponível em: < <http://itpack31.itarget.com.br/uploads/sbh/arquivos/14.pdf> >. Acesso em: 27 dezembro 2008.
4. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Kase CS, D'Agostino RB, DeCarli C. Stroke risk profile, brain volume, and cognitive function. *Neurology* 2004; 63: 1591 – 1599.
5. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R, Seshadri R, DeCarli C, Wolf PA. Framingham Stroke Risk Profile and Lowered Cognitive Performance. *Stroke* 2004; 35: 404 – 409.
6. Curtin M, Lubkin I. Chronic Illness – Impact and Interventions. 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers 1990; 2 – 19.
7. Framer ME, Kittner SJ, Abbott RD et al. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study. *J. Clin Epidemiol.* 1990; 43: 475 – 480.

8. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 353 – 363.
9. Ingvar D, Memory of the future: na essay on the temporal organization of conscious awareness. *Human Neurobiology* 1985, 4: 127 – 136.
10. Izquierdo I, Memória. *Artmed*. Porto Alegre, 2002.
11. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in the Pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533 – 543.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Resolução – RE nº 899. (DOU 02.06.2003).
13. Center for Biologics Evaluation and Research. Guideline for Industry: Text on Validation of Analytical Procedures – Q2A. Rockville (MD): Dept. of Health and Human Services (US), Food and Drug Administration, 1995.
14. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry. Q2B Validation of Analytical Procedures: Metodology. Rockville (MD): Dept. of Health and Human Services (US), Food and Drug Administration, 1996.
15. Castro MS, Fuchs FD, Santos MC, Maximiliano P, Gus M, Moreira LB, Ferreira MBC. Pharmaceutical Care Program for Patients with Uncontrolled Hypertension 2006; 19: 528 – 533.
16. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. “Mini-mental state” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatric Res* 1975; 189 – 198.
17. Maia AL, Godinho C, Ferreira ED et al. Application of the Brazilian version of the CDR scale in samples of dementia patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(2B):485-89.
18. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. Psychological Corporation, New York 1981.
19. Rosat RM, Chaves MLF, Ribeiro JP ,Izquierdo I. The use of a new nonverbal test in the evaluation of recent memory. *Braz. J Med Biol Res* 1990; 805 – 809.
20. Ceitlin LHF, Kapzinski F, Facca AG, Conceição CS, Lorenzon SFS, Izquierdo LA, Chaves MLF. Influência da idade e do nível de instrução na escala

de auto-avaliação do funcionamento de memória (metamemória) em uma amostra de pacientes internados em hospital geral. *J Brás Psiq* 1992; 41 (7): 317 - 325.

**21.** Biaggio AMB, Natalício L, Spielberger CD. Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) de Spielberger. *Arq Bras Psic Apl* 1977; 29 (3): 31 - 44.

**22.** Mari JJ, Williams P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of São Paulo. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 23 - 26.

**23.** Loayza H. MP, Ponte TS, Carvalho CG, Pedrotti MR, Nunes PV, Souza CM, Zanette CB, Voltolini S, Chaves MLF. Association between mental health screening by self-report questionnaire and insomnia in medical students. *Arquivos de Neuro Psiquiatria* 2001; 59 (2A): 180 – 185.

**24.** Campos LN, Guimaraes MDC, Remien RH. Anxiety and Depression Symptoms as Risk Factors for Non-adherence to Antiretroviral Therapy in Brazil. *AIDS Behav* 2008, Jul 22.

**25.** Miura M, Kakei M, Iwasawa S, Morii T, Miura T, Sasaki H, Satoh T, Fujita H, Narita T, Shirakawa H, Yamada Y, Suzuki T. Assessment of compliance for oral medicines with MMSE, Mini-Mental State Examination, in hospitalized elderly patients. *Yakugaku Zasshi*. 2007 Oct;127(10):1731-8. Japanese

**26.** Sanz A. *Comunicación Interpersonal*. Editorial SEFH. Madrid, 1995.

## CONCLUSÕES

Houve associação entre os escores em *Mini-mental* e adesão ao tratamento farmacológico, medida por meio da presença de hidroclorotiazida no plasma, em pacientes hipertensos não-controlados. O mesmo foi observado em relação aos escores no *span* de palavras, mas somente para a memória recente.

Não se observou associação entre adesão e os escores nos demais instrumentos utilizados para avaliação de memória – *span* de dígitos, pequena estória, metamemória e teste das silhuetas de torres e igrejas.

Não se encontrou associação entre adesão e sintomas depressivos e de ansiedade, avaliados por meio de SRQ 20 e IDATE, respectivamente.

## ANEXOS

## ANEXO I

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (*Mini-mental*)

## ORIENTAÇÃO

<p>1. O Sr. poderia me dizer em que <b>ano ( ), mês ( ), dia ( ), dia da semana ( ) e estação do ano ( )</b> nós estamos hoje?</p> <p><i>(Questionar o paciente sobre cada item individualmente)</i></p>	<p>Pontos: _____</p> <p>(até 5 pt)</p>
<p>2. O Sr. poderia me dizer onde estamos? <b>qual estado ( ), qual cidade ( ), qual rua ( ), qual local ( ) e qual andar ( )</b>?</p> <p><i>(Questionar o paciente sobre cada item individualmente)</i></p>	<p>Pontos: _____</p> <p>(até 5 pt)</p>

## REGISTRO

<p>3. Agora eu vou dizer três palavras e depois o sr. vai repetir elas: <b>pente ( ), rua ( ), azul ( )</b></p> <p><i>(falar as 3 palavras uma única vez)</i></p>	<p>Pontos: _____</p> <p>Um ponto para cada resposta correta.</p>
---	--

## ATENÇÃO E CÁLCULO

<p>4. Agora o sr. pode me dizer quanto é <b>100 menos 7, e desse resultado o sr. vai diminuindo sempre 7 por mais quatro vezes e me dizendo o resultado</b> (<i>subtração seriada de 7 a partir de 100: 100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65</i>)</p>	<p>Pontos: _____</p> <p>Um ponto para cada resposta correta até 5 tentativas.</p>
<p><b>Alternativa:</b> <i>repetir uma seqüência de números, caso o indivíduo não consiga fazer nenhuma subtração seriada.</i></p> <p>O sr. pode <b>repetir, na mesma ordem</b> que eu disser os números: <b>7 5 2 4 8 3 1</b></p>	<p>Pontos: _____</p> <p>Um ponto para cada resposta correta (na mesma ordem ditada).</p>

## EVOCAÇÃO

5. O sr. poderia repetir o nome das 3 coisas, 3 objetos que eu falei antes: <b>pente ( ), rua ( ), azul ( )</b>	Pontos:____ (3 pt)
---	-----------------------

## LINGUAGEM

6. a) O que é isso aqui? <i>mostrar uma <b>caneta</b> e um <b>relógio</b></i>	Pontos:____ (2 pt)
6. b) Por favor o sr. pode repetir o que eu vou dizer agora: <b>“nem aqui, nem ali, nem lá.”</b>	Pontos:____ (1 pt)
6. c) Por favor faça o que eu disser agora: <b>pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão.</b>	Pontos:____ (3 pt)
6. d) Por favor leia o que está neste papel e faça o que está escrito: <b>“Feche os olhos.”</b>	Pontos:____ (1 pt)
6. e) Por favor <b>escreva uma frase qualquer</b> nesta folha.	Pontos:____ (1 pt)
6. f) Por favor agora <b>copie o desenho</b> deste cartão nesta folha.	Pontos:____ (1 pt)

SCORE (máximo 30 pontos): \_\_\_\_\_

**ANEXO II**  
**SPAN DE PALAVRAS**

Agora eu vou lhe **falar 10 palavras** e depois o **senhor repete** o que eu falei, não precisa ser na mesma ordem que eu disse:

	<b>imediate</b>	<b>recente</b>		<b>imediate</b>	<b>recente</b>
<b>homem</b>			<b>carro</b>		
<b>flor</b>			<b>livro</b>		
<b>casa</b>			<b>panela</b>		
<b>rua</b>			<b>jardim</b>		
<b>cadeira</b>			<b>estrela</b>		

ESCORE: Imediata: \_\_\_\_\_ Recente: \_\_\_\_\_

*Ao aplicar o teste leia as palavras de forma ritmada e não muito rápida, logo após, o indivíduo deve repetir todas que lembrar, não necessariamente na mesma ordem.*

**ANEXO III**  
**SPAN DE DÍGITOS**

Eu vou falar alguns números, depois o senhor(a) repete eles na mesma ordem que eu disser.

1)	582	694
2)	6394	7286
3)	42731	75836
4)	619473	392487
5)	5917428	4179386
6)	58192647	38295174
7)	275862584	713942568

escore: \_\_\_\_\_

*O indivíduo deve repetir as seqüências de dígitos até falhar nas 2 tentativas da sequencia com um número específico de dígitos. Se acertar a primeira tentativa dentro de cada item, não é necessário repetir a segunda, passando diretamente para a sequencia maior. Marcar a última sequencia que o voluntário conseguiu repetir. Cada sequencia vale 2 pontos, exceto quando o voluntário erra a 1ª tentativa mas acerta a 2ª, valendo então 1 ponto. Escore máximo = 14 pontos. Ex: Voluntário erra a sequencia de 6 dígitos (item 4), mas acerta a sequencia de 5 dígitos (item 3). Na primeira chance, escore = 3 x 2 = 6. Na segunda escore = 2 x 2 + 1 = 5.*

**ANEXO IV**  
**PEQUENA ESTÓRIA**

Eu vou lhe contar uma estória, o senhor presta bem atenção. Depois o senhor irá me contar, da forma que lembrar.

ESCORE: Imediata \_\_\_\_\_ Recente \_\_\_\_\_

- |   |     |     |
|---|-----|-----|
| 1. Ana é uma balconista,                      | ( ) | ( ) |
| 2. Tem 23 anos                                | ( ) | ( ) |
| 3. E 3 filhos.                                | ( ) | ( ) |
| 4. Há 30 dias                                 | ( ) | ( ) |
| 5. Foi despedida do emprego.                  | ( ) | ( ) |
| 6. Seu aluguel está atrasado 2 meses.         | ( ) | ( ) |
| 7. E Ana não consegue outro emprego.          | ( ) | ( ) |
| 8. Alguns amigos.                             | ( ) | ( ) |
| 9. Fizeram um sorteio de uma caixa de bombons | ( ) | ( ) |
| 10. Para angariar fundos para Ana.            | ( ) | ( ) |

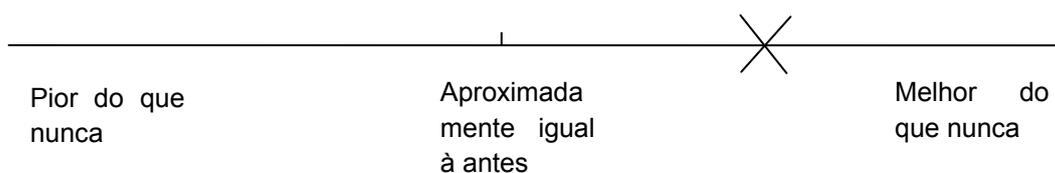
**ANEXO V**  
**METAMEMÓRIA – ESCALA DE AUTOAVALIAÇÃO DO FUNCIONAMENTO DA**  
**MEMÓRIA**

As perguntas abaixo pedem para que o paciente faça uma série de avaliações referentes ao funcionamento de sua memória **agora**, em comparação com o funcionamento de sua memória **antes** do mesmo começar a usar remédios ou antes de usar este ambulatório.

Para cada questão o paciente deve colocar um traço na escala análogo-visual, no ponto que lhe parece dar a melhor resposta a cada uma delas. Para cada questão, as pontas das linhas correspondem às respostas extremas, enquanto que, entre as pontas, a linha é para as respostas intermediárias. Todas as questões são sobre memória do paciente, mas cada uma delas dirige-se a aspectos diferentes.

Dizer para o paciente responder cada questão da melhor maneira possível. Veja o exemplo abaixo.

COMPARANDO COM UM ANO ATRÁS, sua saúde em geral é agora:



1. COMPARANDO COM UM ANO ATRÁS, sua habilidade para prestar atenção no que acontece ao se redor é:

2. COMPARANDO COM UM ANO ATRÁS, sua habilidade para reter em sua memória coisas que tem aprendido é:

3. COMPARANDO COM UM ANO ATRÁS, seu estado geral de alerta para as coisas que estão acontecendo ao seu redor é:

4. COMPARANDO COM UM ANO ATRÁS, sua habilidade de lembrar o que estava fazendo depois de se distrair por alguns minutos é:

5. COMPARANDO COM UM ANO ATRÁS, sua habilidade de lembrar o que aconteceu há alguns minutos atrás é:

6. COMPARANDO COM UM ANO ATRÁS, sua habilidade para lembrar coisas que aconteceram durante sua infância é:

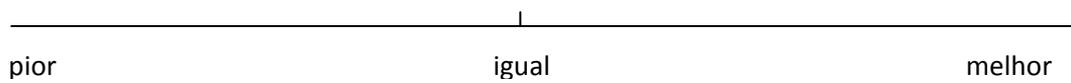
7. COMPARANDO COM UM ANO ATRÁS, sua habilidade para acompanhar o que os outros falam é:

8. COMPARANDO COM UM ANO ATRÁS, sua habilidade para lembrar o nome e os rostos das pessoas que você encontra é:

9. COMPARANDO COM UM ANO ATRÁS, sua habilidade para lembrar de coisas que aconteceram há mais de um ano atrás é:

10. COMPARANDO COM UM ANO ATRÁS, sua habilidade para lembrar dos fatos, das coisas perguntadas neste questionário é:

1.



2.



3.



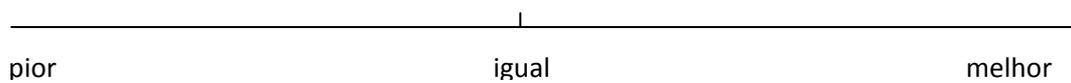
4.



5.



6.



7.



8.



9.



10.



**ANEXO VI****TESTE DAS SILHUETAS DE TORRES E IGREJAS**

Agora eu vou lhe **mostra 10 figuras**, depois vou lhe dar 10 argolas e nesta folha o senhor vai **marcar as que lembrar**. O senhor terá um minuto para marcar as 10 figuras.

*Mostrar por 5 segundos cada silhueta, contando 101, 102, 103, 104, 105, pausadamente. Depois entregar a folha e as argolas, e cronometrar 1 minuto.*

**CUIDADO!!! AO CORRIGIR, SOLICITAR PARA PESSOA SAIR E NÃO OLHAR.**

Anotar o número de acertos:      Imediata \_\_\_\_\_      Recente \_\_\_\_\_

## ANEXO VII

### IDATE – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO

#### **Parte I – Estado**

Agora eu vou ler algumas afirmações para o (a) senhor(a). um exemplo é sinto-me bem. Aí o senhor marca como se sente agora, neste momento, da seguinte maneira:

- se for MUITÍSSIMO bem, marca o número 4 com um círculo;
- se for BASTANTE bem, marca o número 3;
- se for UM POUCO bem, marca o número 2;
- se for NÃO, ABSOLUTAMENTE NÃO, marca o número 1.

É como se fosse uma nota de 1 a 4.

Podemos começar?

#### **Parte II – Traço**

Agora eu vou ler algumas afirmações, mas é sobre como o senhor geralmente se sente, e não de como se sente agora. Aí o senhor vai marcar novamente de 1 a 4 como antes, só que agora as notas são assim:

- se for QUASE SEMPRE, marcar o número 4 com um círculo;
- se for FREQUENTEMENTE, marcar o número 3;
- se for ÀS VEZES, marcar o número 2;
- se for QUASE NUNCA, marcar o número 1.

É como se fosse uma nota de 1 a 4.

Vamos começar?

PARTE I  
ANSIEDADE-ESTADO

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você se sente agora, neste momento.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

AVALIAÇÃO

Muitíssimo .....4	Um pouco.....2
Bastante .....3	Absolutamente não....1

- |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 1. Sinto-me calmo(a).....                             | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Sinto-me seguro(a).....                            | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Estou tens(a).....                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Estou arrependido(a).....                          | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Sinto-me a vontade.....                            | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Sinto-me perturbado(a).....                        | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Estou preocupado(a) com possíveis infortúnios..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Sinto-me descansado(a).....                        | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Sinto-me ansioso(a).....                           | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Sinto-me “em casa”.....                           | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Sinto-me confiante.....                           | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Sinto-me nervoso(a).....                          | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Estou agitado(a).....                             | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Sinto-me uma pilha de nervos.....                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Estou descontraído(a).....                        | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Sinto-me satisfeito(a).....                       | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Estou preocupado(a).....                          | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Sinto-me superexcitado(a) e confuso(a).....       | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Sinto-me alegre.....                              | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Sinto-me bem.....                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |

PARTE II  
ANSIEDADE-TRAÇO

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você geralmente se sente.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

AVALIAÇÃO

Quase sempre.....4	Às vezes.....2
Frequentemente.....3	Quase nunca.....1

- 
- |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 1. Sinto-me bem.....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Canso-me facilmente.....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Tenho vontade de chorar.....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser.....                              | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente.....                   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Sinto-me descansado(a).....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Sou calmo(a), ponderado(a) e senhor(a) de mim mesmo.....                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não consigo resolver..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Preocupo-me demais com coisas sem importância.....                                       | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Sou feliz.....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Deixou-me afetar muito pelas coisas.....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Não tenho muita confiança em mim mesmo(a).....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Sinto-me seguro(a).....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Evito ter que enfrentar crises ou problemas.....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Sinto-me deprimido(a).....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Estou satisfeito(a).....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Às vezes idéias sem importância entram e ficam me preocupando..                         | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça.....             | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Sou uma pessoa estável.....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Fico tenso(a) e perturbado(a) quando penso em meus problemas do momento.....            | 1 | 2 | 3 | 4 |

### ANEXO VIII

#### SRQ 20 – Self Report Questionnaire

Questão	(1)	(2)
1. Você tem dores de cabeça com frequência?	S	Ñ
2. Tem falta de apetite?	S	Ñ
3. Dorme mal?	S	Ñ
4. Fica com medo com facilidade?	S	Ñ
5. Suas mãos tremem?	S	Ñ
6. Se sente nervoso, tenso ou preocupado?	S	Ñ
7. Tem problema digestivo?	S	Ñ
8. NÃO consegue pensar com clareza?	Concordo	Discordo
9. Sente-se infeliz?	S	Ñ
10. Chora mais que o comum?	S	Ñ
11. Acha difícil gostar do que faz todo dia?	S	Ñ
12. Acha difícil tomar decisões, decidir o que fazer?	S	Ñ
13. Seu trabalho diário é um sofrimento, tormento?	S	Ñ
14. NÃO é capaz de ter um papel útil na vida?	Concordo	Discordo
15. Perdeu o interesse pelas coisas da vida?	S	Ñ
16. Acha que é uma pessoa que não vale nada?	S	Ñ
17. O pensamento de acabar com a vida já passou por sua cabeça?	S	Ñ
18. Se sente cansado o tempo todo?	S	Ñ
19. Tem sensações desagradáveis no estômago?	S	Ñ
20. Fica cansado com facilidade?	S	Ñ