

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

EDSON JOSÉ DE CARVALHO MAGACHO

Adesão ao Tratamento na Doença Renal Crônica

Juiz de Fora

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

EDSON JOSÉ DE CARVALHO MAGACHO

Adesão ao Tratamento na Doença Renal Crônica

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Saúde: área de Concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr Marcus Gomes Bastos

Juiz de Fora

2010

Magacho, Edson José de Carvalho.

Adesão ao tratamento na doença renal / Edson José de
Carvalho Magacho. -- 2009.
53 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde)-Universidade Federal de
Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2009.

1. Doenças renais.

CDU 616.61

EDSON JOSÉ DE CARVALHO MAGACHO

Adesão ao Tratamento na Doença Renal Crônica

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Saúde: área de Concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

Aprovado em: 25/01/2010

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr Marcus Gomes Bastos
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Prof. Dra. Darcília Maria Nagen da Costa
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Prof. Dr. Aurelio Maranduba

Profa. Dra. Natália Maria da Silva Fernandes Suassuna
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Juiz de Fora que me abriu as portas em todos os momentos da minha formação e em especial na realização deste mestrado.

À Fundação Imepen pelo apoio logístico e pelo trabalho que vem realizando com o paciente renal.

Ao Prof Dr Marcus Gomes Bastos, exemplo de amor e dedicação à nefrologia, à ciência e à pesquisa. Gratidão pelo incentivo, apoio, confiança e privilégio da sua orientação.

Ao amigo Neimar Fernandes, com quem comunguei a maior parte dos momentos, deste trabalho e a quem dedico minha admiração pela perseverança diante da vida.

Aos membros da banca, por participarem e dedicarem seu precioso tempo e pela contribuição.

À Profa Darcília Maria Nagen da Costa, coordenadora da pós-graduação, que encurtou os caminhos mais longos e retificou os tortuosos. Sua benção!

A todos os membros da fundação Imepen, sem os quais não seria possível a base para o trabalho se desenvolver.

Aos professores Dr Luiz Claudio Ribeiro e Dr Alfredo Caoubah que com números escreveram palavras de incentivo, crítica honesta, valiosa e apoio irrestrito.

Aos pacientes, este ser sagrado colocado, pelas mãos de Deus, em nossas mãos e quem nos ajuda na construção do saber da humanidade.

Aos enfermeiros Juliana de Oliveira Faria, Alexandre Alberto da Silva Leal e Vitor Cesar de Castro Fonseca, pelo auxílio na coleta de dados nas etapas do trabalho.

À minha esposa, companheira de todos os dias e momentos, meu alicerce.

A todos que de alguma maneira me ajudaram a realizar este trabalho.

À minha filha Gabrielle simplesmente por existir, pelo incentivo e amor incondicional.

RESUMO

Trata da avaliação da adesão medicamentosa em pessoas que desenvolveram a doença renal crônica já que favorece a ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis. O uso irregular das medicações pode impactar desfavoravelmente o curso da doença renal crônica (DRC), relativamente à progressão da doença e ocorrência de morbimortalidade cardiovascular. O presente estudo objetivou identificar os fatores associados à adesão medicamentosa em pacientes com doenças renais, acompanhados num ambulatório de nefrologia de atendimento multidisciplinar. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, realizado por um ano a partir de outubro de 2007, envolvendo 149 pacientes, convidados a participar do estudo no momento do seu comparecimento para consulta. A adesão medicamentosa foi avaliada pelo método do autorrelato em entrevista no início da pesquisa (período basal) e 12 meses após. Foi avaliada a adesão às classes medicamentosas de anti-hipertensivos betabloqueadores (BB), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueador de receptor da angiotensina (BRA), bloqueadores de canais de cálcio (BcCa), diuréticos, às estatinas e ao ácido acetil salicílico. Foi considerado aderente o paciente que relatou os medicamentos e respectivas quantidades de comprimidos em uso prescrito na consulta que antecedeu a entrevista. O teste Minimal State Examination (MMSE) foi utilizado para excluir pacientes com declínio cognitivo. Na análise univariada realizada no período basal, os pacientes aderentes (82,6%) diferiram dos não aderentes (17,4%) por apresentar menor média de idade ($49 \pm 16,8$ vs $59 \pm 14,1$, $p=0,006$), fazer uso de menor número de comprimidos por dia ($6,3 \pm 3,9$ vs $8,5 \pm 4,3$, $p=0,008$), apresentar menor média de creatinina sérica ($1,84 \pm 0,91$ vs $2,32 \pm 1,25$, $p=0,030$), maior média de filtração glomerular ($52,1 \pm 29,31$ vs $35,24 \pm 19,03$, $p=0,01$), não apresentar a doença coronariana (OR=0,295, IC95%=[0,096-0,902], $p=0,037$) como comorbidade mais frequente, e não depender de cuidador na administração dos seus medicamentos (OR=4,163, IC95%=[1,688-10,269], $p=0,003$). Após ajuste do modelo de regressão logística, permaneceram como fatores significativamente associados à não adesão o uso de mais que cinco comprimidos por dia (IC95%=[0,99-7,41], $p=0,052$) e a administração da medicação feita por terceiros (OR=3,53, IC95%=[1,39-8,89], $p=0,007$). Na avaliação longitudinal foi observado que o percentual de não aderência aumenta com o tempo, quando se compara o período basal com a avaliação final aos 12 meses (17% VS 27%, $p= 0,04$).

Conclusão: Na população estudada, a não aderência foi identificada em 17,8% de pacientes e apresentou associação significativa com o maior número de comprimidos em uso por dia e à administração dos medicamentos por terceiros e aumenta com o passar do tempo.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica. Adesão medicamentosa. Autorrelato.

ABSTRACT

Introduction: Non-adherence to drug therapy favors the occurrence of adverse clinical outcomes in chronic diseases. Irregular use of medications can adversely impact the course of chronic kidney disease (CKD), regarding disease progression and occurrence of cardiovascular morbidity and mortality. This study aimed at identifying factors associated with drug therapy in patients with kidney disease, followed in an outpatient nephrology clinic of interdisciplinary care. **Methods:** This is a prospective cohort study which was conducted over a year from October 2007, involving 149 patients invited to participate in the study at the time of their visit. Adherence to drug therapy was evaluated by a self-report method in an interview at baseline and 12 months later. We evaluated adherence to drug classes of antihypertensive beta-blockers (BB), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARB), calcium channel blockers (CCB), diuretics, statins, and acetylsalicylic acid. The patient that reported the drugs and the respective number of prescribed pills in use in the visit that preceded the interview was considered adherent. Test Minimental State Examination (MMSE) was used to identify patients with cognitive decline, in which the assessment was done with their caregivers. **Results:** The univariate analysis performed at baseline showed that adherent patients (82.6%) differed from non-adherent (17.4%) due to their lower mean age (49 ± 16.8 vs 59 ± 14.1 , $p=0.006$), use of fewer pills per day (6.3 ± 3.9 vs 8.5 ± 4.3 , $p=0.008$), lower mean serum creatinine (1.84 ± 0.91 vs 2.32 ± 1.25 , $p=0.030$), higher mean glomerular filtration rate (52.1 ± 29.31 vs 35.24 ± 19.03 , $p=0.01$), absence of coronary artery disease (OR, 0.295; 95% CI, 0.096-0.902, $p=0.037$), such as more frequent comorbidity, and non reliance on caregivers for the administration of their medications (OR, 4.163, 95%, 1,688-10,269, $p=0.003$). After adjusting the logistic regression model, the factors that remained significantly associated with non-adherence were daily use of more than five pills (OR, 2.71, 95%, 0.99-7.41, $p=0.052$) and drug administration made by caregivers (OR, 3.53, 95%, 1.39-8.89, $p=0.007$). The longitudinal evaluation showed that the percentage of non-adherence increases with time, when comparing the baseline period with the final evaluation at 12 months (17% vs 27%, $p=0.04$). **Conclusion:** In the studied population, non-adherence was identified in 17.8% of the patients and significantly associated with the greatest number of pills used per day, drug administration by third parties, and with increase over the disease course.

Keywords: Chronic kidney disease. drug therapy adherence. self-report.

Lista de abreviaturas e siglas

FG	Filtração Glomerular
DRC	Doença Renal Crônica
NKF	National Kidney Foundation
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
FFR	Falência Funcional Renal
TRS	Terapia Renal Substitutiva
OMS	Organização Mundial de Saúde
HU/UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
MMSE	Minimental State Examination
BB	Betabloqueadores
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
BRA	Bloqueador de Receptor da Angiotensina
BcCa	Bloqueadores de Canais e Cálcio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO LITERÁRIA	8
2	OBJETIVO.....	14
3	PACIENTES E MÉTODOS.....	15
4	RESULTADOS.....	17
5	SUMÁRIO DE RESULTADOS.....	36
6	CONCLUSÃO.....	39
	REFERÊNCIAS.....	40
	APÊNDICE.....	44
	ANEXOS.....	47

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO LITERÁRIA

Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase do corpo humano e, com a queda progressiva da Filtração Glomerular (FG), que ocorre na doença renal crônica (DRC), a consequência é o comprometimento de suas funções regulatórias, excretórias e endócrinas e, por fim, de todos os outros órgãos do organismo, já que os rins são fundamentais para a manutenção da homeostase do corpo humano.¹

A Doença Renal Crônica (DRC) foi definida pela National Kidney Foundation (NKF) através do documento Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)² considerando os seguintes critérios:

- FG < 60mL/min./1,73m² por um período maior ou igual há três meses, com ou sem lesão renal.
- Lesão presente por um período maior ou igual há três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da Filtração Glomerular (FG), manifestada por anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas, urinárias ou nos exames de imagem.

Considerando a definição, o K/DOQI propôs a seguinte classificação de estágios da DRC (Quadro 1):

Quadro 1: Estágios da DRC

Estágio da DRC	Descrição	FG (mL/min./1,73m²)
Estágio 1	Lesão renal com FG normal ou aumentada	≥90
Estágio 2	Lesão renal com leve diminuição da FG	60-89
Estágio 3	Lesão renal com moderada diminuição da FG	30-59
Estágio 4	Lesão renal com acentuada diminuição da FG	15-29
Estágio 5	Falência renal funcional em TRS	< 15

Fonte: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, v. 39, n. 2, p. S1-266, Feb. 2002.

Quando a FG atinge valores inferiores a 15mL/min, o estágio mais avançado da DRC, fica estabelecida a falência funcional renal (FFR) e, dependendo do estado clínico do

paciente, pode ser necessário instituir a terapia renal substitutiva (TRS), definida como métodos de substituição da função renal, como a diálise peritoneal e a hemodiálise.

Estimar a prevalência da DRC é difícil já que vem sendo feitas de maneira indireta,^{3; 4} e são procedentes de casuísticas de indivíduos pertencentes a outros grupos de risco,^{5; 6} porém em recente estudo estimou-se a DRC em 9,3%, com predominância nas mulheres e nos indivíduos acima de 60anos.⁷

Identificar precocemente o paciente com a DRC nos seus estágios iniciais e encaminhamento à serviços de nefrologia, são fundamentais para se retardar a evolução da doença e diminuição da necessidade de TRS,⁸ objetivos primordiais, assim como controlar e corrigir suas complicações e comorbidades mais freqüentes.

Contudo, para atingir esses objetivos, bem como redução de risco de mortalidade^{9; 10}, assume papel importante a adesão ao tratamento, medicamentoso e outros, instituída pelos profissionais de saúde que manejam estes pacientes.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), adesão ao tratamento é o comportamento de uma pessoa quanto à ingesta de medicamentos, seguimento da dieta e mudanças no estilo de vida de acordo com as recomendações de um profissional de saúde médico ou não médico, sendo que vários fatores influenciam para a mesma, portanto trata-se de um fenômeno multidimensional influenciado pela doença, pelo sistema de saúde, por fatores socioeconômicos, pelo tratamento e pela equipe de saúde. Considerar que os pacientes são unicamente responsáveis por seguir seu tratamento é enganador.¹¹

Há autores que definem adesão ao tratamento como um meio para se alcançar um fim, uma abordagem para a melhora ou manutenção da saúde, visando reduzir sinais e sintomas de uma doença.¹²

Um termo usado como sinônimo de adesão é “compliance”, termo que transmite a idéia de passividade, é definido como obediência participativa, ativa do paciente à prescrição médica e esta, entendida como prescrição de medicamentos, feita pelo médico, ou demais cuidados e orientações prescritas por outros profissionais de saúde.^{12; 13; 14}

Outros autores defendem que o termo mais adequado deva ser adesão, que melhor representa o seguimento do tratamento proposto. Para esses autores, existem os pacientes aderentes, indivíduos que seguem o tratamento proposto, os desistentes, que estão no lado oposto, e os persistentes, que, embora compareçam às consultas, não seguem o tratamento.¹⁵

A não-adesão ao tratamento é um dos mais importantes problemas enfrentados pelos profissionais que atuam na saúde, gera custos substanciais e aumenta a morbimortalidade nas

diversas patologias, ¹⁶ inclusive na DRC, fazendo intensificar a velocidade de progressão dos estágios mais iniciais da mesma e conseqüente começo mais precoce da TRS.

A adesão vem sendo amplamente discutida e questões fundamentais como, por exemplo, os fatores que interferem na adesão, conforme discriminado no quadro a seguir, tem sido abordadas, com o intuito de intervir em pacientes preventivamente fornecendo-se orientações sobre a necessidade do uso adequado dos medicamentos e seguimento da dieta a fim de se obter dos pacientes com doenças crônicas, comprometimento, pois se sabe que a adesão ao tratamento é fundamental para o sucesso da terapia instituída pela equipe de saúde.¹⁶

Atualmente, é importante para toda a equipe de saúde conhecer esses aspectos relacionados à adesão ao tratamento em doenças crônicas,¹⁷ uma vez que podem surgir questionamentos referentes à real eficácia destes, ao se ignorar que, na verdade, ele não está sendo seguido.

A não adesão é multidimensional e há elementos preditores da não adesão relacionados a cada uma dessas dimensões como descrito no quadro abaixo.

Quadro 2: Elementos e fatores correlacionados de não adesão

Elementos correlacionados	Fatores que influenciam
Paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Idade • Etnia • Estado civil • Escolaridade • Nível socioeconômico
Doença	<ul style="list-style-type: none"> • Cronicidade • Ausência de sintomas • Conseqüências tardias
Culturais Hábitos de vida Crenças de saúde	<ul style="list-style-type: none"> • Percepção da seriedade do problema • Desconhecimento • Experiência com a doença no contexto familiar • Auto-estima
Tratamento e Qualidade de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Custos • Efeitos indesejáveis • Complexidade dos tratamentos
Instituição	<ul style="list-style-type: none"> • Política de saúde • Tempo de espera x tempo de atendimento • Relacionamento com a equipe de saúde

Fonte: PIERIN AMG, S. M., MION JR D. **O desafio do controle da hipertensão arterial e a adesão ao tratamento.** São Paulo: Editora Manole, 2004. p.15

Outros preditores de baixa adesão ao tratamento medicamentoso são descritos, como os problemas psicológicos, particularmente depressão,¹⁸ déficit cognitivo; tratamento de doenças assintomáticas; efeitos colaterais dos medicamentos; falta de convicção do paciente no benefício do tratamento; falta de conhecimento do paciente sobre a doença; baixa relação entre o cuidador e o paciente; presença de barreiras para se preocupar com os medicamentos, como os compromissos perdidos, complexidade do tratamento, custo do medicamento.¹⁹

Dentre as pessoas com a DRC que não aderem ao tratamento medicamentoso, a doença evolui mais rapidamente,²⁰ fazendo-se então necessário investigar os fatores relacionados, e assim intervir para reduzir essa velocidade de progressão da doença, portanto salienta-se a importância da adesão medicamentosa.²¹

Semelhantemente, no pós-transplante a não-adesão medicamentosa está ligada aos quadros de rejeição aguda de rins transplantados e ao conhecimento dos fatores relacionados, para se intervir precocemente em pacientes não aderentes a fim de melhorar a sobrevida do rim transplantado.

A adesão ao tratamento medicamentoso tem sido avaliada, como forma de se mensurar os percentuais de adesão simplesmente e/ou buscando avaliar os fatores que influenciam a mesma em tratamentos instituídos para doenças específicas; e não de maneira generalizada, daí haver métodos distintos de avaliação.

Não existe um método “padrão-ouro” para a avaliação de aderência medicamentosa, pois todos apresentam limitações relacionadas à baixa sensibilidade e especificidade, podendo ser classificados em diretos e indiretos.²²

Os métodos diretos se baseiam em técnicas analíticas que verificam se o medicamento foi administrado ou tomado na dose e frequência necessárias através da identificação de metabólitos do medicamento ou de marcadores químicos de maior permanência no organismo, porém, a desvantagem dos métodos diretos é o fato de a análise quantitativa nem sempre estar disponível, ser dispendiosa, requerer amostras de fluídos diferentes do organismo, podendo ser afetada por fatores biológicos.¹⁴

Os métodos indiretos incluem as entrevistas estruturadas e um deles é a contagem das unidades de medicamentos que o paciente possui, embora dependa do paciente trazer os frascos em consultas subsequentes.¹⁴

O *Auto-relato* consiste no paciente ou cuidador, ao ser questionado pelo profissional, relatar os medicamentos, dosagens e frequência de uso. Já a *Opinião do profissional* é o

método em que, subjetivamente, o mesmo opina sobre a adesão do paciente, sendo um método fácil e barato, mas tem baixa sensibilidade e superestima a adesão.

O *Diário do paciente*, método em que o paciente relata por escrito o seu cotidiano medicamentoso, permite a correlação simples com eventos externos e/ou efeitos do medicamento, embora nem sempre se obtenha cooperação do paciente com a documentação.

O *Reabastecimento de comprimidos*, método em que, periodicamente, os medicamentos são fornecidos, é trabalhoso, requerendo programa de computação, bem como a centralização dos registros e das farmácias quando for atender a uma demanda grande de pacientes. A *Resposta Clínica* é fácil e barata, embora esta não possa ser baseada somente na aderência.

A *Monitorização eletrônica* de medicamentos de estudo é feita através de dispositivos eletrônicos, que fazem o registro do número de vezes que o recipiente é aberto para a retirada de um medicamento do seu interior e o horário em que isso se deu. Este é um método caro e requer análise computadorizada dos dados acumulados, além de induzir à adesão, aumentando sua estimativa.^{21; 23}

O método de Morisk consiste na aplicação de entrevista estruturada de avaliação de tendência à adesão medicamentosa.^{24; 25}

Os trabalhos sobre a adesão ao tratamento medicamentoso têm diversos desenhos metodológicos e com objetivos de avaliar somente a prevalência de adesão ao tratamento medicamentoso relacionado a alguma doença especificamente e/ou avaliam também os fatores que interferem nesta adesão.²⁶

Na avaliação da adesão, há importância de identificar os pacientes não aderentes e os fatores a ela relacionados como os influenciados pela doença, fatores socioeconômicos, fatores relacionados à equipe e ao tratamento, para que possamos intervir junto aos mesmos e melhorá-la através de orientação de cuidados na administração de medicamentos, bem como um acompanhamento mais sistematizado por parte dos profissionais médicos, que refletem em maior adesão no uso de algumas medicações.²⁶

Num trabalho realizado em diferentes centros de atendimento a pacientes pós-transplantados, apresentaram-se diferenças entre percentuais de adesão a imunossupressores no pós-transplante, porém as diferenças não foram mensuradas de forma a explicar esses resultados.²⁷

Avaliando a adesão aos imunossupressores pelo método do monitoramento eletrônico, em ambulatório convencional de acompanhamento a pacientes pós-transplantados renais, os autores encontraram aderentes com prevalência de 98%.²¹

Um estudo mostrou que crianças acompanhadas por equipe com abordagem interdisciplinar na pré-diálise apresentaram melhor desenvolvimento físico, poucas dificuldades psicológicas e melhor adaptação a diversas situações pós-transplante, considerando que trabalhos já mostrem que a saúde não é competência de um único especialista, mas uma tarefa multiprofissional e interdisciplinar, podendo este ser um fator de interferência para a não-adesão.^{27;28}

Existem somente duas publicações de trabalhos avaliando adesão ao tratamento medicamentoso na fase pré-dialítica e, num deles, investigando a mesma pelo método do auto-relato em ambulatório convencional, os autores observaram uma prevalência de 82% de aderência a medicamentos anti-hipertensivos e drogas imunossupressoras.²⁰

Essa lacuna na literatura nos possibilitou gerar com este estudo informações sobre a prevalência da adesão medicamentosa em pacientes com a DRC e aos fatores envolvidos na não-aderência, e assim possibilitar aos profissionais de saúde um melhor desempenho no objetivo maior, que é retardar a progressão da doença.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a adesão medicamentosa e fatores associados em pacientes com doença renal acompanhados em ambulatórios interdisciplinar de nefrologia.

3 PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo com delineamento de uma coorte prospectiva composta por pacientes que frequentaram os ambulatórios do serviço de nefrologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF), acompanhados por um ano a partir de outubro de 2007. Neste ambulatório o paciente é atendido em consulta pelo enfermeiro, médico, psicóloga, assistente social e nutricionista no mesmo dia, ou seja, por uma equipe multidisciplinar.

Atendendo aos critérios de inclusão estabelecidos para este estudo, participaram pacientes portadores de doença renal crônica, maiores de 18 anos e em uso de uma ou mais classes dos medicamentos: betabloqueadores (BB), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), antagonistas de receptor da angiotensina (BRAT-1), estatinas, diuréticos, bloqueadores de canais de cálcio (BCCa) e de ácido acetil salicílico.

Como o declínio cognitivo pode interferir na capacidade de relatar os medicamentos em uso, e isso mais frequentemente ocorre após os 60 anos, foi aplicado o teste de rasteio denominado Minimental State Examination (MMSE), (ANEXO 2), em pacientes acima de 60 anos, no período basal. Assim como critério de exclusão, os pacientes acima de 60 anos com teste Minimental State Examination (MMSE) positivo para declínio cognitivo foram substituídos pelos seus cuidadores na avaliação da adesão medicamentosa.

O estudo foi desenvolvido em dois períodos: o período basal de caráter presencial do paciente e um ano após, o período final, momentos de avaliação da adesão medicamentosa.

Para avaliação da adesão medicamentosa foi aplicado o método do autorrelato^{29; 30} para as classes medicamentosas dos anti-hipertensivos betabloqueadores (BB), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueador de receptor da angiotensina (BRA), bloqueadores de canais de cálcio (BcCa), diuréticos, além das estatinas e ácido acetil salicílico. Foi considerado aderente o paciente que relatou os medicamentos e quantidades de comprimidos em uso de acordo com a prescrição realizada na consulta que antecedeu a entrevista. Os pacientes foram reavaliados quanto à adesão medicamentosa um ano após o período basal (período final), através de entrevista telefônica.

No período basal foram obtidos através de revisão de prontuários dados sociodemográfico como o sexo, idade, escolaridade, renda pessoal e atividade laborativa, quanto aos hábitos de vida foi avaliado o tabagismo. Ainda no período basal foram avaliadas as características associadas à DRC como as doenças de base, as comorbidades presentes, a

creatinina sérica, a filtração glomerular, que foi estimada pela fórmula proposta no estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), (APÊNDICE).

O teste de adesão medicamentosa, nos dois períodos e o teste de rasteio para o declínio cognitivo foram aplicados por dois enfermeiros treinados que não tinham contato prévio com os pacientes.

No cruzamento da variável adesão, uma variável categórica dicotômica, com variáveis métricas, contínuas e normalmente distribuídas, aplicou-se o teste t de Student; com as variáveis categóricas politômicas, utilizou-se o teste do χ^2 , com as dicotômicas, o teste exato de Fisher. Na construção de um modelo síntese, foi usada a regressão logística e, na comparação da adesão ao longo das etapas estudadas, utilizou-se o teste de McNemar.^{31; 32} Na análise univariada considerou-se significativo o p-valor abaixo de 0,05.

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisas da UFJF, (Parecer de número 237/2007, 20/09/2007), e todos os pacientes que participaram, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXOS 1 e 3).

4 RESULTADOS

Os resultados e a discussão serão apresentados sob a forma de artigo científico, submetido ao periódico “Nephology”. Deste modo, no artigo intitulado “Adherence to Drug Therapy in Kidney Disease” encontram-se os principais resultados obtidos no presente estudo, bem como sua discussão.

Adesão ao Tratamento Medicamentoso na Doença Renal Crônica

Edson José de Carvalho Magacho,¹ Luiz Claudio Ribeiro,² Alfredo Chaoubah,³ Marcus Gomes Bastos.⁴

Resumo

Introdução: A não adesão medicamentosa favorece a ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis nas doenças crônicas. O uso irregular das medicações pode impactar desfavoravelmente o curso da doença renal crônica (DRC), relativamente à progressão da doença e ocorrência de morbimortalidade cardiovascular. O presente estudo objetivou identificar os fatores associados à adesão medicamentosa em pacientes com doenças renais, acompanhados num ambulatório de nefrologia de atendimento interdisciplinar. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, realizado por um ano a partir de outubro de 2007, envolvendo 149 pacientes, convidados a participar do estudo no momento do seu comparecimento para consulta. A adesão medicamentosa foi avaliada pelo método do autorrelato em entrevista no início da pesquisa (período basal) e 12 meses após. Foi avaliada a adesão às classes medicamentosas de anti-hipertensivos betabloqueadores (BB), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueador de receptor da angiotensina (BRA), bloqueadores de canais de cálcio (BcCa), diuréticos, às estatinas e ao ácido acetil salicílico. Foi considerado aderente o paciente que relatou os medicamentos e respectivas quantidades de comprimidos em uso prescrito na consulta que antecedeu a entrevista. O teste Minimal State Examination (MMSE) foi utilizado para identificar pacientes com declínio cognitivo, nos quais a avaliação foi realizada com seus cuidadores. **Resultados:** Na análise univariada realizada no período basal, os pacientes não aderentes (17,4%) diferiram dos aderentes (82,6%) por apresentar maior média de idade ($59 \pm 14,1$ vs $49 \pm 16,8$, $p=0,006$), fazer uso de maior número de comprimidos por dia ($8,5 \pm 4,3$ vs $6,3 \pm 3,9$, $p=0,008$), apresentar maior média de creatinina sérica ($2,32 \pm 1,25$ vs $1,84 \pm 0,91$, $p=0,030$), menor média de filtração glomerular ($35,24 \pm 19,03$ vs $52,1 \pm 29,31$, $p=0,01$), não apresentar doença coronariana (OR, 0,295; IC95%, 0,096-0,902, $p=0,037$) como comorbidade mais frequente, e depender de cuidador na administração dos seus medicamentos (OR, 4,163; IC95%, 1,688-10,269, $p=0,003$). Após ajuste do modelo de regressão logística, permaneceram como fatores significativamente associados à não adesão o uso diário de mais que cinco comprimidos (OR, 2,71, IC 95%, 0,99-7,41, $p=0,052$) e a administração da medicação feita por cuidadores

1 Enfermeiro do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

2 Professor Departamento de Estatística, Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Juiz de Fora.

3 Professor Departamento de Estatística, Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Juiz de Fora.

4 Professor Nefrologia, Universidade Federal de Juiz de Fora.

(OR,3,53; IC95%, 1,39-8,89, p=0,007). Na avaliação longitudinal foi observado que o percentual de não aderência aumenta com o tempo, quando se compara o período basal com a

avaliação final aos 12 meses (17% VS 27%, p= 0,04). **Conclusão:** Na população estudada, a não aderência foi identificada em 17,8% de pacientes e apresentou associação significativa com o maior número de comprimidos em uso por dia e à administração dos medicamentos por terceiros e aumenta com o passar do tempo de doença.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica. Adesão medicamentosa. Autorrelato.

1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) é um grande problema de saúde pública e seu diagnóstico ficou facilitado com a nova proposta de definição e estagiamento da doença feita pela National Kidney Foundation americana (NKF) nas diretrizes propostas pelo Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) [1]. A partir dos estudos NHANES III e IV, ficou claro que a doença renal crônica é mais frequente que se pensava anteriormente. No Brasil, ainda não dispomos de estudos populacionais sobre a prevalência da DRC, contudo as causas e os fatores de risco para a DRC no nosso meio são semelhantes aos encontrados nos Estados Unidos, o que nos leva a considerar que a doença também seja de alta prevalência em nosso meio [2].

Retardar a velocidade de progressão nos estágios iniciais da DRC é o objetivo primordial, assim como controlar e corrigir suas complicações, comorbidades e tratar as doenças de base. Contudo, para alcançar esses objetivos, assume papel importante a adesão ao tratamento, considerando que a não aderência a medicamentos aumenta significativamente a morbidade e a mortalidade, especialmente em países em desenvolvimento[3,4].

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), *adesão* é o comportamento de uma pessoa quanto à ingestão de medicamentos, seguimento da dieta e mudanças no estilo de vida de acordo com as recomendações de um profissional de saúde médico ou não médico[5].

A adesão é considerada um fenômeno multidimensional por estar relacionada a múltiplos fatores e sua não ocorrência pode impactar desfavoravelmente o curso das doenças, particularmente as de caráter crônicas [5].

Esses fatores são determinados pelas características de cada doença, pelo sistema de saúde em que o paciente está inserido, por fatores socioeconômicos, características do tratamento e pela equipe de saúde que o assiste, portanto considerar que os pacientes são unicamente responsáveis por seguir seu tratamento é enganador[6], principalmente porque alguns fatores independem de sua vontade, particularmente a ocorrência de diferentes níveis de declínio cognitivo [7-10], tratamento de doenças assintomáticas, efeitos colaterais dos medicamentos, não esclarecimento sobre a doença e o custo dos medicamentos [11].

Os métodos de avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso podem ser classificados em diretos e indiretos. Os primeiros se baseiam em técnicas analíticas que verificam se o medicamento foi administrado ou tomado na dose e frequência necessárias através da identificação de metabólitos do medicamento ou de marcadores químicos de maior permanência no organismo [12]. Já os métodos indiretos são aqueles que não se baseiam na identificação sanguínea do medicamento administrado e incluem o autorrelato, a contagem de pílulas, o reabastecimento de comprimidos, a monitorização eletrônica [13], o método de Morisk, entre outros [14,15].

A maioria dos estudos sobre adesão em pacientes com doenças renais foi realizada em transplantados renais, com o objetivo de avaliar a não aderência medicamentosa aos imunossupressores como causa de perda do enxerto [16]. Contudo, até o momento, poucos estudos pesquisaram a aderência em pacientes não transplantados e não ainda em diálise. O objetivo do presente estudo foi avaliar a adesão medicamentosa e fatores associados em pacientes não ainda em diálise e não transplantados renais acompanhados em ambulatórios interdisciplinar de nefrologia.

2. Métodos

Trata-se de um estudo com uma coorte prospectiva composta por pacientes que frequentaram os ambulatórios do serviço de nefrologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF), acompanhados por um ano a partir de outubro de 2007. Neste ambulatório o paciente é atendido em consulta pelo enfermeiro, médico, psicóloga, assistente social e nutricionista no mesmo dia, ou seja, caracteristicamente interdisciplinar.

Foram incluídos os pacientes com idade acima de 18 anos e os cuidadores de pacientes com mais de 60 anos com teste Minimental State Examination (MMSE) positivo para declínio cognitivo.

O estudo foi desenvolvido em dois períodos: o período basal de caráter presencial, com obtenção de dado sociodemográfico, hábitos de vida e dados laboratoriais através de revisão de prontuário. Para avaliação da adesão medicamentosa foi aplicado o método do autorrelato [17,18] para as classes medicamentosas dos anti-hipertensivos betabloqueadores (BB), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueador de receptor da angiotensina (BRA), bloqueadores de canais de cálcio (BcCa), diuréticos, além das estatinas e ácido acetil salicílico. Foi considerado aderente o paciente que relatou os medicamentos e quantidades de comprimidos em uso de acordo com a prescrição realizada na consulta que antecedeu a entrevista. Os pacientes ou os cuidadores de pacientes com mais de 60 anos com teste Minimental State Examination (MMSE) positivo para declínio cognitivo foram reavaliados quanto à adesão medicamentosa um ano após o período basal (período final), através de entrevista telefônica.

No cruzamento da variável adesão, uma variável categórica dicotômica, com variáveis métricas, contínuas e normalmente distribuídas, aplicou-se o teste t de Student; com as variáveis categóricas politômicas, utilizou-se o teste do χ^2 , com as dicotômicas, o teste exato de Fisher. Na construção de um modelo síntese, foi usada a regressão logística e, na comparação da adesão ao longo das etapas estudadas, utilizou-se o teste de McNemar [19,20]. Na análise univariada considerou-se significativo o p-valor abaixo de 0,05.

3. Resultados

Na tabela 1, estão apresentados os dados dos 149 pacientes estudados no período basal. Prevaleram homens (60,4%), com média de idade de $51 \pm 16,7$ anos, sendo na maioria casados (61,1%) e com nível de escolaridade até o ensino fundamental (67,1%). A maioria apresentava renda pessoal até um salário mínimo (62,4%) e 55,7% se encontravam aposentados. Quanto às medicações, grande parte dos pacientes (77,9%) as autoadministrava e o número médio diário de comprimidos por paciente foi de $6,7 \pm 4$. A maioria dos pacientes encontrava-se no estágio 3 da DRC (FGE= $48,9 \pm 28,4$ mL/min/1,73m²).

Na comparação dos pacientes, observou-se que os não aderentes apresentavam maior média de idade ($59 \pm 14,1$ vs $49 \pm 16,8$, $p=0,006$), faziam uso de maior quantidade de comprimidos por dia na etapa basal ($8,5 \pm 4,3$ vs $6,3 \pm 3,9$, $p=0,008$) e na etapa final ($7,35 \pm 3,1$ vs $6,03 \pm 3,3$), não eram os administradores das medicações (12,1% vs 87,9%, $p=0,002$), apresentaram média de creatinina sérica mais elevada ($2,32 \pm 1,25$ vs $1,84 \pm 0,91$ mg/dL, $p=0,030$) e menor filtração glomerular ($35,24 \pm 19,03$ vs $52,1 \pm 29,31$ mL/min/1,73m², $p=0,01$), e menor frequência de doença coronariana (37,5% vs 62,5%, $p= 0,037$).

Tabela 1: Características gerais quanto à aderência no período basal.

	Geral	Aderente	Não Aderente	OR	IC-95%	p-valor
N	149	123 (82,60%)	26 (17,40%)			
Sexo masculino	60,40%	82,20%	17,80%	0,944	[0,396-2,250]	0,54
Idade	$51 \pm 16,7$	$49 \pm 16,8$	$59 \pm 14,1$	-	-	0,006
Estado civil casado ¹	61,10%	80,20%	19,80%	0,649	[0,262-1,608]	0,238
Escolaridade						
Até ensino fundamental	67,10%	82,00%	18,00%	1,125	[0,451-2,804]	0,498
Ensino médio e superior	32,90%	83,70%	16,30%			
Renda Pessoal						
Até um salário mínimo	62,40%	81,70%	18,30%	1,168	[0,482-2,833]	0,457
> um salário mínimo	37,60%	83,90%	16,10%			
Aposentado ²	55,70%	80,70%	19,30%	0,748	[0,314-1,778]	0,331
Comprimidos / dia (N)	$6,7 \pm 4,0$	$6,3 \pm 3,9$	$8,5 \pm 4,3$	-	-	0,008
Tabagismo	10,80%	75,00%	25,00%	0,600	[0,177-2,034]	0,300
Creatinina sérica	$1,93 \pm 1,0$	$1,84 \pm 0,91$	$2,32 \pm 1,25$	-	-	0,030
Filtração glomerular estimada ³	$48,9 \pm 28,4$	$52,10 \pm 29,31$	$35,24 \pm 19,03$	-	-	0,01
Doença Coronariana	10,70%	62,50%	37,5%	0,295	[0,096-0,902]	0,037
Autoadministração de medicação	77,90%	87,90%	12,10%	4,163	[1,688-10,269]	0,002

1. Foram considerados casados também os pacientes com união estável e não casados os pacientes solteiros, viúvos, divorciados.

2. Aposentado é todo paciente em auxílio-doença ou aposentado por idade ou por invalidez.

3. A filtração glomerular foi estimada pela fórmula do Modification of Diet in Renal Disease.

A figura 1 mostra o aumento do percentual de não aderência associado ao maior uso de comprimidos ao dia. Também foi observado que o percentual de não aderência aumenta estatisticamente significativa (17% VS 27%, $p= 0,04$), com o tempo, quando se compara o período basal com a avaliação final aos 12 meses (Figura 2).

Figura 1: Percentual de não aderência por número de comprimidos/dia (cp/d)

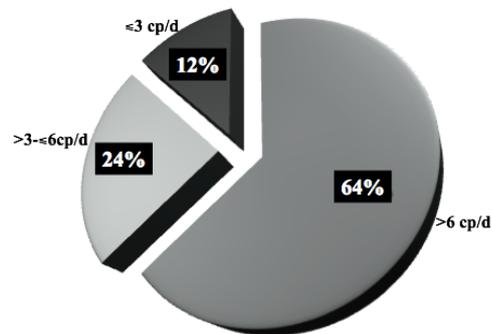
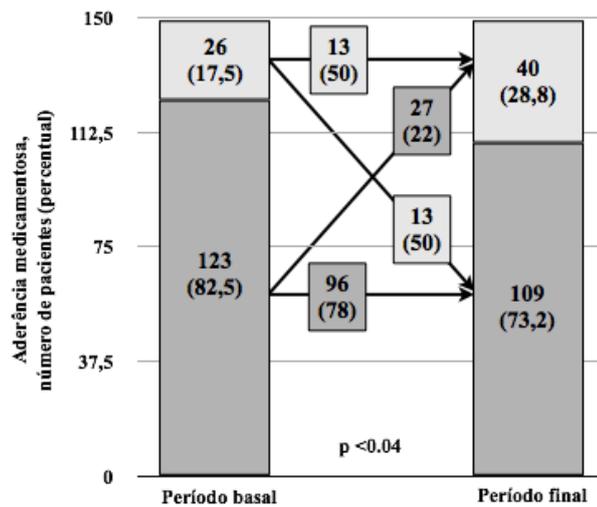


Figura 2: Adesão medicamentosa no início (período basal) e ao final do estudo (período final)



No modelo de regressão logística, ajustado para as variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada, apresentaram associação significativa com a não adesão do paciente a ingestão de cinco ou mais comprimidos por dia, bem como administração de medicamentos realizada por cuidadores (Tabela 2).

Tabela 2: Regressão Logística para não Adesão

	OR	IC-0,95%	p-valor
Número de Comprimidos diários > 5	2,71	[0,99-7,41]	0,052
Administração da medicação por cuidador	3,53	[1,39-8,89]	0,007

4. Discussão:

O presente estudo identificou que a não adesão medicamentosa em pacientes com doenças renais que não se encontram ainda em diálise está associada ao uso de maior número de comprimidos por dia e também quando a medicação é feita pelo cuidador.

A não aderência a medicamentos, em doenças crônicas, aumenta significativamente a morbidade e a mortalidade, especialmente em países em desenvolvimento [3,4]. A mensuração da não aderência e os fatores de risco a ela associados objetivam desenvolver intervenções para aumentar a adesão medicamentosa [5,21]. A não adesão medicamentosa tem razões multifatoriais [11].

A maioria dos estudos sobre adesão medicamentosa em nefrologia é realizada em pacientes pós-transplantados[21] e avalia percentuais de não adesão a imunossupressores e desfechos, tais como óbito e perda do enxerto[16]. Por outro lado, somente dois estudos foram publicados até o momento sobre avaliação da adesão em pacientes portadores de doenças renais que ainda não se encontram em diálise [22,23], o que justifica a realização do nosso estudo.

Não existe, ainda, um método “padrão-ouro” para a avaliação de aderência medicamentosa, pois todos apresentam limitações relacionadas à baixa sensibilidade e especificidade.[5] Utilizamos o método autorrelato, considerado de fácil aplicação e interpretação, o que possibilita a sua utilização durante as consultas e eventualmente via telefone e, assim, a sua incorporação no manejo do paciente com doença renal.

As comparações dos resultados do presente estudo com trabalhos previamente publicados são difíceis devido à grande diversidade de métodos utilizados na avaliação de adesão[25] e à escassez de publicações em pacientes com condições clínicas semelhantes aos nossos pacientes. Por exemplo, Moreira *et al.* [22], utilizando o método do autorrelato e um

perfil de medicamentos semelhante ao utilizado por nós, encontraram uma taxa de não adesão de 18,5% em pacientes não dialíticos. Semelhantemente, Lee *et al.* [23], com base em dois métodos, contagem de pílulas e monitoramento eletrônico, observaram uma taxa de não adesão da ordem de 18%. Esses percentuais são semelhantes ao encontrado em nosso estudo (17,8%).

Semelhantemente ao descrito em outros trabalhos[13,17] também observamos que o número de pacientes não aderentes aumentou ao longo estudo, contudo, vale a pena ressaltar que o percentual de pacientes aderentes que se tornaram não aderentes (22%), foi menor que percentual de pacientes não aderentes que se tornaram aderentes (50%), denotando possivelmente o papel educativo da equipe interdisciplinar no acompanhamento do paciente com doença renal crônica.

As variáveis, sexo, estado civil, escolaridade, aposentadoria e renda identificadas com risco de não aderência em outras publicações [17,23] não foram estatisticamente significantes no nesse estudo. Uma possível explicação para esta observação é o modelo de acompanhamento interdisciplinar aplicado aos nossos pacientes, no qual os diferentes profissionais de saúde envolvidos enfatizam, quando das consultas, a necessidade de adesão não só aos medicamentos, mas também à dietoterapia e à atividade física. Embora esse estudo não tenha sido desenhado para avaliar o papel do atendimento interdisciplinar na aderência medicamentosa, estudos recentes têm demonstrado que, pacientes acompanhados por equipe multidisciplinar apresentam melhores parâmetros clínicos e laboratoriais quando do início do tratamento dialítico comparativamente àqueles que receberam cuidados médicos somente por nefrologistas [24, 25], achados possivelmente relacionados à maior aderência às orientações clínicas recebidas.

A perda funcional observada nas doenças renais de caráter progressivo se associa, particularmente, nos estágios mais avançados, com complicações e comorbidades que demandam a prescrição de muitos e variados medicamentos. O impacto do número de medicamentos e da função renal na aderência medicamentosa tem sido pouco estudados em pacientes com doença renal não ainda em diálise ou transplantados renais. Moreira *et al.*[22] observaram que a média diária de comprimidos (≥ 4 comprimidos por dia), e os estágios mais avançados da doença renal crônica (estágios 4 e 5) se associaram estatisticamente com a não aderência medicamentosa. No nosso trabalho, a associação de grau de disfunção renal com a não aderência medicamentosa só foi observada na análise univariada, contudo a associação

com o número de comprimidos mostrou-se estatisticamente significativa após ajustes para as variáveis idade, autoadministração de medicamentos e a comorbidade doença coronariana.

No presente estudo, para avaliação de pacientes com declínio cognitivo, variável que apresenta impacto negativo na adesão [17], a aderência medicamentosa foi estudada por intermédio dos cuidadores. Contrariamente à nossa hipótese, constatamos maior frequência de não aderência entre os pacientes que dependiam de cuidadores (familiar ou pessoa próxima) para uso de seus medicamentos.

Nos participantes deste estudo, foi identificado que maior número de comprimidos e a dependência de um cuidador para administrar a medicação prescrita, se associou com a menor aderência medicamentosa. Embora, na maioria das vezes, não exista condição de diminuir a quantidade de medicamentos utilizados no controle clínico do paciente com doença renal crônica, é possível diminuir a quantidade e a frequência das drogas, priorizando-se aquelas de ação prolongada e que permitam administração uma vez ao dia e, assim, minimizar a não aderência aos medicamentos prescritos.

A fim de melhorar a aderência medicamentosa em pacientes que dependem de cuidadores para administrar suas medicações, torna-se necessário uma orientação clara, através de linguagem acessível, sobre a importância da regularidade dos horários, conservação de medicações, efeitos colaterais mais frequentes, além de incentivar o uso de mecanismos que ajudem a lembrar de administrar os medicamentos[26].

5. Conclusão:

Na população estudada, a não aderência foi identificada em 18% de pacientes e apresentou associação significativa com maior número diário de comprimidos e à dependência da administração dos medicamentos por cuidadores e aumenta com o passar do tempo de doença.

Referências:

1. Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR, et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. *J Bras Nefrol* 2004; 26(4):202-215.
2. Sesso R, Gordan P. Dados Disponíveis Sobre a Doença Renal Crônica no Brasil. *J Bras Nefrol* 2007;29(Supl.1): 9-12

3. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med* 2007 Sep 10;167(16):1798-803.
4. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007 Jan 10;297(2):177-865. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
6. Haynes R. *Determinants of compliance: the disease and the mechanics of treatment*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
7. Cukor D, Rosenthal DS, Jindal RM, Brown CD, Kimmel PL. Depression is an important contributor to low medication adherence in hemodialyzed patients and transplant recipients. *Kidney Int* 2009 June; 75(11):1223-1229.
8. Hyre AD, Krousel-Wood MA, Muntner P, Kawasaki L, DeSalvo KB. Prevalence and predictors of poor antihypertensive medication adherence in an urban health clinic setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007 Mar; 9(3):179-186.
9. Failde I, Ramos I. Validity and reliability of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 2000 Apr; 53(4):359-365.
10. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 39(3):143-150.
11. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 Aug 4; 353(5):487-497.
12. Leite SN, Vasconcellos MdPC. Adherence to prescribed therapy: points for concepts and presuppositions discussion. *Ciênc Saúde Coletiva* 2003; 8:775-782.
13. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008 May 17; 336(7653):1114-1117.
14. Dewulf NL. *Investigação sobre a adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças inflamatórias intestinais* [mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
15. Delgado BAL, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicol Saúde Doenças* 2001; 2(2):81-100.
16. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007 Apr 15; 83(7):858-873.
17. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, et al. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006 Jan; 151(1):185-191.
18. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self report and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother* 1998; 32:749-754.
19. Levin J. *Estatística aplicada a ciências humanas*. 2ª ed. São Paulo: Harper & Row do Brasil; 1983.

20. Vieira S. *Bioestatística: tópicos avançados*. Rio de Janeiro: Campus; 2003.
21. Vasquez EM, Tanzi M, Benedetti E, Pollak R. Medication noncompliance after kidney transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2003 Feb 1; 60(3):266-269.
22. Moreira L, Fernandes P, Monte S, Martins A. Adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2008; 30(2):113-119.
23. Lee JY, Greene PG, Douglas M, et al. Appointment attendance, pill counts, and achievement of goal blood pressure in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Pilot Study. *Control Clin Trials* 1996 Aug; 17(4 Suppl):34S-39S.
24. Goldstein M, Yassa T, Dacouris N, McFarlane P. Multidisciplinary predialysis care and morbidity and mortality of patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004 Oct; 44(4):706-714.
25. Curtis BM, Ravani P, Malberti F, et al. The short and long-term impact of multi-disciplinary clinics in addition to standard nephrology care on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:147-154.
26. Brasil. Ministério da Saúde. *Guia prático do cuidador*. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

Adherence to Drug Therapy in Kidney Disease

Edson José de Carvalho Magacho,¹ Luiz Claudio Ribeiro,²

Alfredo Chaoubah,³ Marcus Gomes Bastos.⁴

Summary

Introduction: Non-adherence to drug therapy favors the occurrence of adverse clinical outcomes in chronic diseases. Irregular use of medications can adversely impact the course of chronic kidney disease (CKD), regarding disease progression and occurrence of cardiovascular morbidity and mortality. This study aimed at identifying factors associated with drug therapy in patients with kidney disease, followed in an outpatient nephrology clinic of interdisciplinary care. **Methods:** This is a prospective cohort study which was conducted over a year from October 2007, involving 149 patients invited to participate in the study at the time of their visit. Adherence to drug therapy was evaluated by a self-report method in an interview at baseline and 12 months later. We evaluated adherence to drug classes of antihypertensive beta-blockers (BB), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARB), calcium channel blockers (CCB), diuretics, statins, and acetylsalicylic acid. The patient that reported the drugs and the respective number of prescribed pills in use in the visit that preceded the interview was considered adherent. Test Minimental State Examination (MMSE) was used to identify patients with cognitive decline, in which the assessment was done with their caregivers. **Results:** The univariate analysis performed at baseline showed that adherent patients (82.6%) differed from non-adherent (17.4%) due to their lower mean age (49 ± 16.8 vs 59 ± 14.1 , $p=0.006$), use of fewer pills per day (6.3 ± 3.9 vs 8.5 ± 4.3 , $p=0.008$), lower mean serum creatinine (1.84 ± 0.91 vs 2.32 ± 1.25 , $p=0.030$), higher mean glomerular filtration rate (52.1 ± 29.31 vs 35.24 ± 19.03 , $p=0.01$), absence of coronary artery disease (OR, 0.295; 95% CI, 0.096-0.902, $p=0.037$), such as more frequent comorbidity, and non reliance on caregivers for the administration of their medications (OR, 4.163, 95%, 1,688-10,269, $p=0.003$). After adjusting the logistic regression model, the factors that remained significantly associated with non-adherence were daily use of more than five pills (OR, 2.71, 95%, 0.99-7.41, $p=0.052$) and drug administration made by caregivers (OR, 3.53, 95%, 1.39-8.89, $p=0.007$). The longitudinal evaluation showed that the percentage of non-adherence increases with time, when comparing the baseline period with the final evaluation at 12 months (17% vs 27%, $p=0.04$). **Conclusion:** In the studied population, non-adherence was identified in 17.8% of the patients and significantly associated with the greatest number of pills used per day, drug administration by third parties, and with increase over the disease course.

Keywords: Chronic kidney disease. Drug therapy adherence. Self-report.

¹Nurse of the University Hospital, Federal University of Juiz de Fora.

²Professor at the Department of Statistics, Institute of Exact Sciences, Federal University of Juiz de Fora.

³Professor at the Department of Statistics, Institute of Exact Sciences, Federal University of Juiz de Fora.

⁴Professor of Nephrology, Federal University of Juiz de Fora.

1. Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem and its diagnosis was facilitated by the new definition and staging of the disease by the American National Kidney Foundation (NKF) guidelines proposed by the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K / DOQI).¹ From the studies NHANES III and IV, it became clear that renal disease is more common than previously thought. In Brazil, there are no population studies on the prevalence of CKD, but the causes and risk factors for CKD in our country are similar to those found in the United States, which leads us to believe that the disease also has high prevalence in our country.²

Slowing the progression rate in the early stages of CKD is a primary objective, as well as managing and correcting its complications, comorbidities, and treating the underlying disease. However, to achieve these goals, adherence to drug therapy plays an important role, since morbidity and mortality are significantly increased by non-adherence to treatment, particularly in developing countries.^{3,4}

According to World Health Organization (WHO), *adherence* is a person's behavior concerning taking medication, following a diet, and making changes in lifestyle in accordance with a medical or non-medical health professional recommendations.⁵

Adherence is considered a multidimensional phenomenon related to multiple factors, and its non-occurrence can adversely impact the disease course, particularly those of chronic disease.⁵ These factors are determined by the characteristics of each disease, patient's healthcare system, socioeconomic factors, treatment characteristics, and the health team who assist the patient; thus, considering patients as solely responsible for following treatment is misleading,⁶ mainly because some factors are independent of their will, particularly the occurrence of different levels of cognitive decline,⁷⁻¹⁰ treatment of asymptomatic diseases, medication side effects, no clarification about the disease and medication cost.¹¹

The methods of assessing adherence to drug therapy can be classified into direct and indirect. The first is based on analytical techniques that verify if the product was administered or taken in dose and frequency required through identification of drug metabolites or chemical markers with longer permanence in the body.¹² Indirect methods are those not based on the identification of blood medication administered, which include self-report, pill count, tablet refills, electronic monitoring,¹³ Morisk's method, among others.^{14,15}

Most studies on adherence in patients with kidney disease was performed in renal transplant recipients in order to assess non-adherence to immunosuppressive drugs as a cause of graft loss.¹⁶ However, to date, few studies have investigated the adherence of non-transplanted patients not yet on dialysis. The aim of this study was to evaluate adherence to drug therapy and associated factors in patients neither yet on dialysis nor transplanted, followed up at interdisciplinary nephrology outpatient clinics.

2. Methods

This is a study of a cohort of patients who attended the outpatient service of Nephrology at the University Hospital, Federal University of Juiz de Fora (HU/UFJF), followed up over a year from October 2007. In this clinic, the patient is attended by a nurse, doctor, psychologist, social worker and nutritionist on the same day, that is, characteristically interdisciplinary.

We included patients over 18 years old and patient's caregivers over the age of 60 with positive Minimental State Examination (MMSE) test for cognitive decline. The study was conducted in two periods: the baseline period with subject presence, consisting of acquiring information on demographical data, patient's lifestyle, and laboratory data through medical records review. To assess adherence to drug therapy, we applied the self-report method^{17,18} to

drug classes of antihypertensive beta-blockers (BB), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARB), calcium channel blockers (CCB), diuretics, in addition to statins and acetylsalicylic acid. Patients that reported the drugs and number of units in use, according to the prescription made in the visit that preceded the interview, were considered adherent. Patients or patients' caregivers over 60 years with positive Minimal Mental Examination (MMSE) test for cognitive decline were assessed regarding adherence to drug therapy one year after the baseline (final period) via a telephone interview.

At the variable adherence crossover, a dichotomous categorical variable with metric, continuous and normally distributed variables, we applied the Student's t-test; with polytomous categorical variables, we used the X^2 test; and with dichotomous variables, we used Fisher's exact test. In the construction of a synthesis model, we used logistic regression and, to compare adherence throughout the studied stages, we used the McNemar test.^{19,20} In univariate analysis, p-value below 0.05 was considered significant.

3. Results

Table 1 presents data from 149 patients assessed at baseline with male prevalence (60.4%) and mean age of 51 ± 16.7 years. Most patients were married (61.1%) and with mean level of education up to primary education (67.1%). Most had personal incomes below the poverty level (62.4%), and 55.7% were retired. As for medications, they were usually self-administrated by most patients (77.9%) and the average daily number of tablets per patient was 6.7 ± 4 . Most patients were in stage 3 CKD (GFR = 48.9 ± 28.4 ml/min/1.73m²).

Comparing patients, we observed that non-adherent had a higher mean age (59 ± 49 vs 14.1 ± 16.8 , $p = 0.006$), were using the larger amount of pills per day at baseline ($8, 5 \pm 4.3$ vs 6.3 ± 3.9 , $p = 0.008$) and at the final period (7.35 ± 3.1 vs 6.03 ± 3.3), they did not self-administered medications (12.1% vs 87.9%, $p = 0.002$), had higher mean serum creatinine (2.32 ± 1.25 vs 1.84 ± 0.91 mg/dL, $p = 0.030$), lower glomerular filtration rate (35.24 ± 19.03 vs 52.1 ± 29.31 ml/min/1, 73m², $p = 0.01$), and lower frequency of coronary heart disease (37.5% vs 62, 5%, $p = 0.037$).

Table 1: General characteristics concerning adherence

	General	Adherent	Non-adherent	OR	95% CI	p-value
N	149	123 (82.60%)	26 (17.40%)			
Male	60.40%	82.20%	17.80%	0.944	[0.396-2.250]	0.54
Age	51 ± 16.7	49 ± 16.8	59 ± 14.1	-	-	0.006
Marital status – married ¹	61.10%	80.20%	19.80%	0.649	[0.262-1.608]	0.238
Education						
Up to primary education	67.10%	82.00%	18.00%	1.125	[0.451-2.804]	0.498
High school and college	32.90%	83.70%	16.30%			
Personal income						
Up to a minimum wage	62.40%	81.70%	18.30%	1.168	[0.482-2.833]	0.457
> a minimum wage	37.60%	83.90%	16.10%			
Retired ²	55.70%	80.70%	19.30%	0.748	[0.314-1.778]	0.331
Pills/day (N)	6.7 ± 4.0	6.3 ± 3.9	8.5 ± 4.3	-	-	0.008
Smoking	10.80%	75.00%	25.00%	0.600	[0.177-2.034]	0.300
Serum creatinina	1.93 ± 1.0	1.84 ± 0.91	2.32 ± 1.25	-	-	0.030
Estimated glomerular filtration ³	48.9 ± 28.4	52.10 ± 29.31	35.24 ± 19.03	-	-	0.01
Heart disease	10.70%	62.50%	37.5%	0.295	[0.096-0.902]	0.037
Drug self-administration	77.90%	87.90%	12.10%	4.163	[1.688-10.269]	0.002

1. Single, widowed, and divorced patients with a stable non-matrimonial union were also considered married.

2. All patients in sick pay or retirement (by age or disability) were considered retired.

3. Glomerular filtration was estimated using the Modification of Diet in Renal Disease formula.

Figure 1 shows the percentage increase of non-adherence associated with a greater use of pills per day. We also observed that the percentage of non-adherence showed a statistically significant increase over time (17% vs 27%, $p = 0.04$), when comparing the baseline with the final evaluation at 12 months (Figure 2).

Figure 1: Percentage of non-adherence by number of pills/day (p/d).

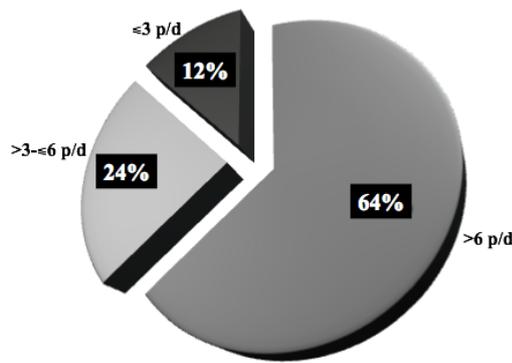
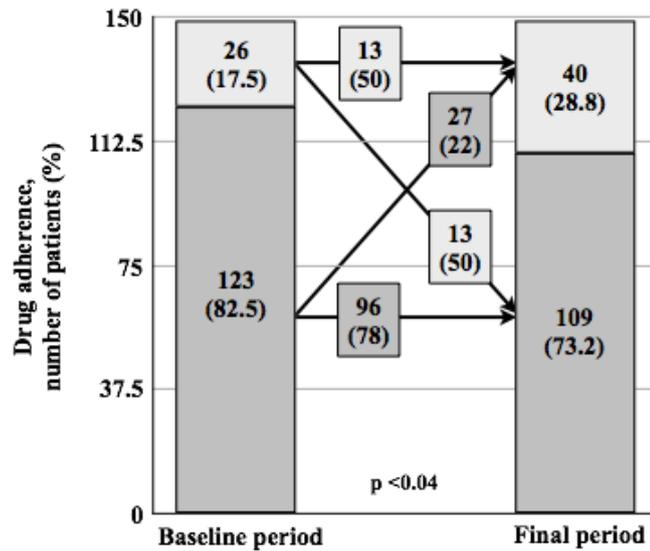


Figure 2: Adherence to drug therapy at baseline and at the end of the study.



1. Adherence to drug therapy, number of patients (%)
2. Baseline
3. Final period

The logistic regression model, adjusted for variables statistically significant in the univariate analysis, showed that intake of five or more tablets per day, as well as drug administration by caregivers were significantly associated with patient's non-adherence (Table 2).

Table 2: Logistic Regression for Non-adherence

	OR	0,95% CI	p-value
Number of daily pills > 5	2.71	[0.99-7.41]	0.052
Drug administration by caregivers	3.53	[1.39-8,89]	0.007

4. Discussion

The present study found that non-adherence to drug therapy in patients with kidney disease who are not yet on dialysis is associated with the use of a greater number of pills per day and drug administration made by caregiver. Non-adherence to medication in chronic illness significantly increases the morbidity and mortality, especially in developing countries.^{3,4} The measurement of non-adherence and the risk factors associated with it aim to develop interventions to improve adherence.^{5,21} Non-adherence to drug therapy has multifactorial reasons.¹¹

Most studies on adherence to drug therapy in renal diseases are done with post-transplant patients²¹ and evaluate percentage of non-adherence to immunosuppressants and outcomes, such as death and graft loss.¹⁶ Moreover, only two studies have been published to date on the evaluation of adherence in patients with kidney disease not yet on dialysis,^{22,23} which justifies this study.

There is no satisfactory gold standard method for assessing adherence to drug therapy, since all methods have limitations related to low sensitivity and specificity.⁵ We used the self-reported method, considered easy to apply and interpret, which allows the use during visits and eventually by telephone, as well as its incorporation in the management of patients with kidney disease.

Comparisons of results from this study with previously published works are difficult due to the great diversity of methods used in assessing adherence²⁵ and the scarcity of publications on patients with clinical conditions similar to those in our patients. For example, Moreira *et al.*,²² using the method of self-report and a drug profile similar to the one used by us, found a non-adherence rate of 18.5% in non-dialysis patients. Likewise, Lee *et al.*,²³ based on two methods, pill count and electronic monitoring, observed a non-adherence rate of 18%. These percentages are similar to those found in our study (17.8%).

Similarly to what has been described in other studies,^{13,17} we also observed that the number of non-adherent patients increased throughout the study, but it is worth noting that the percentage of adherent patients who became non-adherent (22%) was lower than the percentage of non-adherent patients who became adherent (50%), possibly demonstrating the educational role of the interdisciplinary team in monitoring the patient with chronic kidney disease.

The variables sex, marital status, education, retirement, and income, identified as being at risk of non-adherence in other publications^{17,23} were not statistically significant in our study. A possible explanation for this observation is the interdisciplinary follow-up model applied to our patients, in which the different health professionals emphasized at the visits the need to adhere not only to medication but also to dietary therapy and physical activity.

Although our study was not designed to evaluate the role of interdisciplinary care on adherence to drug therapy, recent studies have shown that patients treated by a multidisciplinary team have better clinical and laboratory parameters on the initiation of dialysis compared to those who received medical care only from nephrologists,^{24, 25} These findings are possibly related to greater adherence to the clinical guidelines received.

Impaired renal function observed in progressive kidney disease, particularly in more advanced stages, is associated with complications and comorbidities that require prescription of many different drugs. The impact of the number of drugs and renal function in adherence to drug therapy has been understudied in patients with kidney disease not yet on dialysis, or with kidney transplant. Moreira *et al.*²² observed that the average daily pills (≥ 4 pills per day), and the more advanced stages of chronic kidney disease (stages 4 and 5) were statistically associated with non-adherence to drug therapy. In our study, the association of degree of renal dysfunction and non-adherence to drug therapy was only observed in the univariate analysis, whereas the association with number of pills was statistically significant after adjusting for the variables age, drug self-administration, and the comorbidity coronary artery disease.

In this study, to evaluate patients with cognitive decline, a variable with negative impact on adherence,¹⁷ we assessed adherence to drug therapy by means of caregivers. Contrary to our hypothesis, we found higher frequency of non-adherence among patients who relied on caregivers (family member or close friend) to take their medicines.

We identified in this study that a greater number of pills and the reliance on a caregiver to administer the prescribed medication were associated with lower adherence to drug therapy.

Although in most cases there is no way to diminish the drug arsenal used in clinical management of patients with chronic kidney disease, it is possible to reduce the amount and frequency of drugs, focusing on those long-acting, which permits administration once daily, and thus minimizing non-adherence to prescribed medications.

In order to improve adherence to drug therapy in patients who depend on caregivers to manage their medications, it is necessary a clear guidance using accessible language about the importance of schedules regularity, medications storage, most frequent side effects, and the use of mechanisms that help to remember taking the medications.²⁶

5. Conclusion

In the studied population, non-adherence was identified in 18% of patients and significantly associated with a greater number of daily pills and reliance on drug administration by caregivers, and increased over the disease course.

References

1. Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR, et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. *J Bras Nefrol* 2004; 26(4):202-215.
2. Sesso R, Gordan P. Dados Disponíveis Sobre a Doença Renal Crônica no Brasil. *J Bras Nefrol* 2007;29(Supl.1): 9 5. Conclusion: -12

3. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med* 2007 Sep 10;167(16):1798-803.
4. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007 Jan 10;297(2):177-86.
5. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
6. Haynes R. *Determinants of compliance: the disease and the mechanics of treatment*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
7. Cukor D, Rosenthal DS, Jindal RM, Brown CD, Kimmel PL. Depression is an important contributor to low medication adherence in hemodialyzed patients and transplant recipients. *Kidney Int* 2009 June; 75(11):1223-1229.
8. Hyre AD, Krousel-Wood MA, Muntner P, Kawasaki L, DeSalvo KB. Prevalence and predictors of poor antihypertensive medication adherence in an urban health clinic setting. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2007 Mar; 9(3):179-186.
9. Failde I, Ramos I. Validity and reliability of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 2000 Apr; 53(4):359-365.
10. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 39(3):143-150.
11. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 Aug 4; 353(5):487-497.
12. Leite SN, Vasconcellos MdPC. Adherence to prescribed therapy: points for concepts and presuppositions discussion. *Ciênc Saúde Coletiva* 2003; 8:775-782.
13. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008 May 17; 336(7653):1114-1117.
14. Dewulf NL. *Investigação sobre a adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças inflamatórias intestinais* [mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
15. Delgado BAL, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicol Saúde Doenças* 2001; 2(2):81-100.
16. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007 Apr 15; 83(7):858-873.
17. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, et al. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006 Jan; 151(1):185-191.
18. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self report and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother* 1998; 32:749-754.
19. Levin J. *Estatística aplicada a ciências humanas*. 2ª ed. São Paulo: Harper & Row do Brasil; 1983.
20. Vieira S. *Bioestatística: tópicos avançados*. Rio de Janeiro: Campus; 2003.
21. Vasquez EM, Tanzi M, Benedetti E, Pollak R. Medication noncompliance after kidney transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2003 Feb 1; 60(3):266-269.
22. Moreira L, Fernandes P, Monte S, Martins A. Adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2008; 30(2):113-119.
23. Lee JY, Greene PG, Douglas M, et al. Appointment attendance, pill counts, and achievement of goal blood pressure in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Pilot Study. *Control Clin Trials* 1996 Aug; 17(4 Suppl):34S-39S.
24. Goldstein M, Yassa T, Dacouris N, McFarlane P. Multidisciplinary predialysis care and morbidity and mortality of patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004 Oct; 44(4):706-714.

25. Curtis BM, Ravani P, Malberti F, et al. The short and long-term impact of multi-disciplinary clinics in addition to standard nephrology care on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:147-154.
26. Brasil. Ministério da Saúde. *Guia prático do cuidador*. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

5 SUMÁRIO DE RESULTADOS

Tabela 1 Características sócio-demográficas por aderência no período basal.

	Geral	Aderente	Não Aderente	OR	IC-95%	P-valor
N	149	123 (82,6%)	26 (17,4%)			
Sexo masculino	60,40%	82,2%	17,8%	0,944	[0,396-2,250]	0,54
Idade	51 ± 16,7	49 ± 16,8	59 ± 14,1	-	-	0,006
Estado civil casado ¹	61,10%	80,2%	19,8%	0,649	[0,262-1,608]	0,238
Escolaridade						
Até ensino fundamental	67,10%	82,0%	18,0%	1,125	[0,451-2,804]	0,498
Ensino médio e superior	32,90%	83,7%	16,3%			
Renda Pessoal						
Até um salário mínimo	62,40%	81,7%	18,3%	1,168	[0,482-2,833]	0,457
> um salário mínimo	37,60%	83,9%	16,1%			
Aposentado ²	55,70%	80,7%	19,3%	0,748	[0,314-1,778]	0,331

1. Foram considerados casados os pacientes também com união estável e não casados os pacientes solteiros, viúvos, divorciados.

2. Aposentado é todo paciente em auxílio-doença ou aposentado por idade ou por invalidez.

Tabela 2: Pacientes em uso, Dose diária, comprimidos/dia, compra de medicamento e aderência por classe de drogas na população estudada.

Medicamentos	Uso (%)	Dose diária (média)	Comprimidos/dia (N)	Compra (%)	Aderência (%)
IECA	62%	58mg	2	47%	87%
β-Bloqueador	34%	87mg	2	47%	90%
Diurético	52%	45mg	1	18%	87%
BRA	25%	77mg	1	78%	84%
BcCa	40%	36mg	2	29%	88%
Estatinas	36%	23mg	1	70%	85%
AAS	12%	122mg	1	11%	89%

Tabela 3: Etiologia da DRC da População Estudada e aderência.

	Geral %	Aderentes %	Não aderentes %
Diabetes	13,9	64,3	35,7
DRPA	5,9	83,3	16,7
Glomerulopatias	26,7	88,9	11,1
Hipertensão	26,7	77,8	22,8
Indeterminada	13,9	85,7	14,3
Outras	12,9	69,2	30,8
Total		79,2%	20,8

Tabela 4: Características da DRC, do tratamento e dos hábitos de vida.

	Geral	Aderente	Não Aderente	OR	IC-95%	P-valor
Doença Coronariana	10,7%	62,5%	37,5%	0,295	[0,096-0,902]	0,037
Tabagismo	10,8%	75,0%	25,0%	0,600	[0,177-2,034]	0,300
Comprimidos / dia (N)	6,7 ± 4,0	6,3 ± 3,9	8,5 ± 4,3	-	-	0,008
Autoadministração de medicação	77,9%	87,9%	12,1%	4,163	[1,688-10,269]	0,002
Creatinina sérica	1,93 ± 1,0	1,84 ± 0,91	2,32 ± 1,25	-	-	0,030
Filtração glomerular estimada ¹	48,9 ± 28,4	52,10 ± 29,31	35,24 ± 19,03	-	-	0,01

Tabela 5: Regressão logística para não adesão – período basal

	OR	IC-0,95%	P-valor
Número de Comprimidos diários > 5	2,71	[0,99-7,41]	0,052
Administração da medicação por cuidador	3,53	[1,39-8,89]	0,007

Tabela 6: Aderência medicamentosa na etapa basal e final

	Aderentes (%)	Não Aderentes (%)
Etapa basal	82,5	17,5
Etapa final	73,2	26,8

6 CONCLUSÃO

Na população estudada, a não aderência foi identificada em 18% de pacientes e apresentou associação significativa com maior número diário de comprimidos e à dependência da administração dos medicamentos por cuidadores e aumenta com o passar do tempo de doença.

REFERÊNCIAS

- 1 BASTOS, M.G.; CARMO, W.B.; ABRITA, R.R. Doença renal crônica: problemas e soluções. **J bras. nefrol.**, v. 26, n.4, p. 202-15, 2004.
- 2 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis**, v. 39, n. 2, p. S1-266, Feb. 2002. Suppl 1. ISSN 1523-6838 (Electronic). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11904577 >. Acesso em: 20 jan. 2009.
- 3 BERTHOUX, F. et al. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995: report of the European Renal Association Registry and the National Registries. **Nephrol Dial Transplant**, Bethesda, v. 14, n. 10, p. 2332-42, Oct. 1999. ISSN 0931-0509 (Print). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10528655 >. Acesso em: 06 abr. 2009.
- 4 LOCATELLI, F. et al. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, Bethesda, v. 18, , p. vii2-9, Aug. 2003. Suppl. 7. ISSN 0931-0509 (Print). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12953023 >. Acesso em: 10 abr. 2009.
- 5 CORESH, J. et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). **Arch Intern Med**, v. 161, n. 9, p. 1207-16, May 14 2001. ISSN 0003-9926 (Print). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11343443 >. Acesso em: 14 jun. 2009.
- 6 LEVIN, A. Identification of patients and risk factors in chronic kidney disease--evaluating risk factors and therapeutic strategies. **Nephrol Dial Transplant**, Bethesda, v. 16, p. 57-60, 2001. Suppl. 7. ISSN 0931-0509 (Print). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11590259 >. Acesso em: 06 abr. 2009.
- 7 BASTOS, R. M. R. et al. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, p. 40-44, 2009. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000100013&nrm=iso >. Acesso em: 13 set. 2009.
- 8 KIBERD, B. A.; CLASE, C. M. Cumulative risk for developing end-stage renal disease in the US population. **J Am. Soc. Nephrol**, v. 13, n. 6, p. 1635-44, Jun. 2002. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12039993 >. Acesso em: 13 set. 2009.

- 9 GEHI, A. K. et al. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 16, p. 1798-803, Sep. 10 2007. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17846400 >. Acesso em 15 jun. 2009.
- 10 RASMUSSEN, J. N.; CHONG, A.; ALTER, D. A. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. **JAMA**, v. 297, n. 2, p. 177-86, Jan. 10 2007. ISSN 1538-3598 (Electronic). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17213401 >. Acesso em: 22 fev. 2009.
- 11 HAYNES, R. **Determinants of compliance: the disease and the mechanics of treatment**. Baltimore: Baltimore MD, 1979.
- 12 MILLER, N. H. et al. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. A statement for healthcare professionals. **Circulation**, v. 95, n. 4, p. 1085-90, Feb. 18 1997. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9054774 >. Acesso em: 28 set. 2009.
- 13 ZANINIA.C. P. L. G. **Expectativas, dúvidas e fantasias da consulta médica**. São Paulo: Ipex, 1997. p.7
- 14 LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. D. P. C. Adherence to prescribed therapy: points for concepts and presuppositions discussion. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 8, p. 775-782, 2003.
- 15 PIERIN AMG, S. M., MION JR D. **O desafio do controle da hipertensão arterial e a adesão ao tratamento**. São Paulo: Editora Manole, 2004. p.15
- 16 JARDIM, P. C. B. V.; JARDIM, T. S. V. Modelos de estudos de adesão ao tratamento anti-hipertensivo. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n.1, p. 3, 2006.
- 17 GUSMÃO, L. J. M., D.JR. Adesão ao tratamento: conceitos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n.1, p. 3, 2006.
- 18 CUKOR, D. et al. Depression is an important contributor to low medication adherence in hemodialyzed patients and transplant recipients. **Kidney Int**, v. 75, n. 11, p. 1223-9, Jun. 2009. ISSN 1523-1755 (Electronic). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19242502 >. Acesso em: 25 set. 2009.
- 19 OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **N Engl. J. Med.**, v. 353, n. 5, p. 487-97, Aug. 4 2005. ISSN 1533-4406 (Electronic). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16079372 >. Acesso em: 06 nov. 2008.

- 20 MOREIRA, L. et al. Adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com doença renal crônica. **J. bras. nefrol.**, v. 30, n.2, p. 113-19, 2008.
- 21 DENHAERYNCK, K. et al. Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. **Am J Transplant**, v. 7, n. 1, p. 108-16, jan. 2007. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17109727>. Acesso em: 20 jan. 2009.
- 22 ORGANIZATION, W. H. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva: WHO Library Cataloguing, 2003.
- 23 VRIJENS, B. et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. **BMJ**, v. 336, n. 7653, p. 1114-7, May 17 2008. ISSN 1468-5833 (Electronic). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18480115>. Acesso em: 05 mar. 2009.
- 24 DEWULF, N. L. S. **Investigação sobre a adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças inflamatórias intestinais**. 2005. 102 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- 25 DELGADO, B. A.; LIMA., M.L. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. **Psicologia, Saúde & Doenças**, v. 2, n.2, p. 81-100, 2001.
- 26 BROOKHART, M. A. et al. Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use. **Arc.h Intern Med**, v. 167, n. 8, p. 847-52, Apr. 23 2007. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17452550>. Acesso em: 12 dez. 2008.
- 27 WENG, F. L. et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. **J Am Soc Nephrol**, v. 16, n. 6, p. 1839-48, Jun. 2005. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15800121>. Acesso em: 06 abr. 2009.
- 28 DINIS, D. P. C., J.T.A. Equipes multiprofissionais em unidades de diálise: contribuição ao estudo da realidade brasileira. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 24, n.2, p. 8, 2002.
- 29 KULKARNI, S. P. et al. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. **Am Heart J**, v. 151, n. 1, p. 185-91, Jan. 2006. ISSN 1097-6744 (Electronic). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16368315>. Acesso em: 28 set. 2009.

- 30 GRYMONPRE, R. E. et al. Pill count, self report and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. **Ann Pharmacother**, v. 32, n. 7, p. 749-754, 1998.
- 31 LEVIN, J. **Estatística aplicada a Ciências Humanas**. 2. ed. [s.l.]: Harper & Row Publishers, 1983. p.392
- 32 VIEIRA, S. **Bioestatística: tópicos avançados**. Rio de Janeiro: [s.n.], 2003. p. 216. ISBN 85-352-0967-0.

APÊNDICE

Apêndice

Instrumento de levantamento de dados.

- 1) Nome: _____
- 2) Sexo: () 0-Masculino () 1-Feminino Idade: _____
- 3) Estado civil: () 1-solteiro () 2-casado () 3-viúvo () 4-separado/divorciado () 5-amasiado/união consensual
- 4) Escolaridade: () 1-analfabeto () 2-fundamental incompleto () 3-fundamental completo () 4-ensino médio incompleto () 5-ensino médio completo () 6-superior incompleto () 7-superior completo
- 5) Ocupação: () 0-aposentado () 1-desempregado () 2-trabalhador autônomo () 3-trab. c/vínculo empregatício () 4-do lar () 5- outros
- 6) Renda familiar: () 0 < um Salário mínimo () 1- um salário mínimo () 2- > um e < três salários mínimos () 3- > três < cinco salários mínimos () > cinco salários mínimos
- 7) 6) Renda pessoal: () 0- < um Salário mínimo () 1- um salário mínimo () 2- > um e < três salários mínimos () 3- > três < cinco salários mínimos () > cinco salários mínimos
- 8) Etiologia da Doença Renal Crônica: _____
- 9) Estágio da Doença Renal Crônica: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5
- 10) Comorbidades: _____

11) Informações obtidas do paciente sobre os medicamentos:

11. A) Quais medicamentos o Sr(a) faz uso atualmente ?

Medicamento	Dose	Horário	Posologia	Nº de Comp Dia	Aderente? Sim/Não
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Motivo da não adesão relatada pelo paciente se houver: _____

12) Informações obtidas do paciente sobre os medicamentos 6 meses depois:

12.A) Quais medicamentos o Sr(a) faz uso atualmente ?

Medicamento	Dose	Horário	Posologia	Nº de Comp Dia	Aderente? Sim/Não
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Motivo da não adesão relatada pelo paciente se houver: _____

13) Informações obtidas do paciente sobre os medicamentos um ano após:

13. A) Quais medicamentos o Sr(a) faz uso atualmente ?

Medicamento	Dose	Horário	Posologia	Nº de Comp Dia	Aderente? Sim/Não
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Motivo da não adesão relatada pelo paciente se houver: _____

14) Quem é, habitualmente, a pessoa responsável pela administração do medicamento?

() 1-paciente () 2-familiares () 3-familiares e paciente () 4-profissional () 5- outro

15) O(a) Sr(a) foi informado(a) sobre como tomar o medicamento?

() 1-sim () 2-não () 3-não sei dizer

16) O(a) Sr(a) foi informado sobre a finalidade do medicamento?

() 1- sim () 2-não () 0-não sei dizer

17) Quem é, habitualmente, a pessoa responsável por cozinha seu alimento?

() 1-paciente () 2-familiares () 3-familiares e paciente () 4-profissional () 5- restaurante

ANEXOS

Anexo A

Parecer do Comitê de Ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº 234/2007

Protocolo CEP-UFJF: 1150.196.2007 **FR:** 145394 **CAAE:** 1806.0.000.180-07

Projeto de Pesquisa: "Adesão ao tratamento na Doença Renal Crônica"

Pesquisador Responsável: Edson José de Carvalho Magacho

Pesquisadores Participantes: Marcus Gomes Bastos

Instituição: NIEPEN – Núcleo Interdisciplinar de Ensino Pesquisa em Nefrologia

Sumário/comentários

O CEP analisou o Protocolo, 1150.196.2007, Grupo III, e considerou que:

- O autor do projeto apresenta um estudo onde se pretende avaliar a adesão ao tratamento na Doença Renal Crônica, tendo como justificativa obter subsídios para atuar no sentido de melhorar a aderência ao tratamento, tornando mais tardia a necessidade de terapia renal substitutiva.
- Objetivo Geral: Avaliar a adesão ao tratamento da doença renal crônica, na fase de pré-diálise, em ambulatório multidisciplinar, em ambulatório de tratamento tradicional e no de pós-transplante.
- Para realização da pesquisa os pesquisadores pretendem entrevistar pacientes com doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 e pacientes pós-transplantados. Os dados sobre a utilização de medicamentos serão obtidos por meio de entrevista com o próprio paciente (*self-report*), e os referentes ao perfil sócio-demográfico serão obtidos durante a entrevista e completados com os obtidos nos respectivos prontuários. Como a capacidade do paciente de relatar os medicamentos em uso pode estar comprometida por um déficit cognitivo, será realizado também um mini-exame do estado mental do paciente, utilizando-se para isto de um instrumento denominado *Mini-Mental State Examination (MMSE)*. Só passarão por este exame os pacientes com idade superior a 60 anos. A qualidade de vida de todos os pacientes será avaliada por meio do teste *Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36)*. Para avaliar a adesão às orientações nutricionais será feita a dosagem do sódio (Na), em exame de urina de 24 horas, que já faz parte do protocolo de acompanhamento ao portador de doença renal crônica. Para participar da pesquisa os pacientes deverão estar em uso dos medicamentos: ácido acetil salicílico, Beta Bloqueadores (BB), Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), antagonistas de receptor da angiotensina (BRAT-1), estatinas, diuréticos ou bloqueadores de canais de cálcio (BCCa)(Critérios de Inclusão). Para testar a adesão ao tratamento todos os testes e exames serão realizados no início da pesquisa (ponto zero), após 6 meses de tratamento e ao final de um ano.
- A amostra consistirá de 150 pacientes, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, atendidos no ambulatório multidisciplinar de prevenção à DRC (Prevenim), do Departamento de Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, no ambulatório de tratamento tradicional e no ambulatório de pós-transplante.
- A revisão da literatura e as referências bibliográficas listadas sustentam os objetivos do estudo.
- Quanto ao item orçamento o pesquisador indicou os valores que serão gastos com a execução de parte do projeto.
- O cronograma apresentado mostra que a pesquisa teve início em fevereiro de 2007 e tem término previsto para dezembro de 2008. A primeira coleta de dados está prevista para acontecer nos meses de outubro e novembro de 2007.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito. Consta o objetivo da pesquisa, a justificativa para a execução da mesma os resultados esperados, a forma de fazer contato com os pesquisadores e com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFJF) e a descrição dos procedimentos. Entretanto, não consta a análise de risco. Lembramos aos pesquisadores que toda pesquisa envolvendo seres humanos apresenta risco, mesmo que este seja considerado mínimo ou não previsível. Recomendamos aos pesquisadores reescrever os TCLEs levando em consideração a observação feita pelo relator do projeto.
- O pesquisador responsável possui experiência profissional que o qualifica para desenvolver o projeto de pesquisa proposto.
- Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final da pesquisa.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela **APROVAÇÃO COM RECOMENDAÇÃO** do protocolo de pesquisa proposto, com a recomendação mencionada devendo ser cumprida e enviada ao CEP para posterior início da pesquisa.

Situação: Projeto Aprovado com Recomendação
Juiz de Fora, 20 de setembro de 2007


Prof.ª Dra. Luciana Andrea Salvio
Coordenadora – CEP/UFJF

Anexo B

Mini-Exame do Estado Mental (MMSE)

Orientação Temporal - Pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta).

Que dia é hoje?.....

Em que mês estamos?.....

Em que ano estamos?.....

Em que dia da semana estamos?.....

Qual a hora aproximada?.....

(considere a variação de mais ou menos uma hora)

Orientação Espacial - Pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta).

1.Em que local nós estamos?.....

(consultório, dormitório, sala - apontando para o chão).

2. Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: Hospital, casa de repouso, própria casa).....

3. Em que bairro nos estamos ou qual o nome da rua mais próxima?.....

4. Em que cidade nos estamos?.....

5. Em que estado nós estamos?.....

Memória Imediata: Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: **CARRO, VASO, TIJOLO** (Dê 1 ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-la até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.....

Cálculo: Subtrair de setes seriadamente (100-7,93-7,86-7,79-7,72-7,65). Considere 1 ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se auto corrigir.....

Evocação das Palavras: Pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir-1 ponto para cada.

Nomeação: Peça para o sujeito nomear os objetos mostrados (Relógio, Caneta, Mesa)-1 ponto para cada.....

Repetição: Preste atenção: Vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: "NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ ". Considere somente se a repetição for perfeita.(1 ponto).....

Comando: Pegue este papel com a mão direita (1-ponto), dobre-o ao meio (1-ponto) e coloque-o no chão (1-ponto). Total 3 pontos. Se o sujeito pedir ajuda não dê dicas.

Leitura: Mostre a frase escrita “**FECHE OS OLHOS**” e peça para o indivíduo fazer o que está sendo pedido. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando.

Frase: Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha *começo, meio e fim*; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos (1 ponto).

Cópia do desenho: mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com ângulos (1-ponto).

Anexo C

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1 – Identificação do Responsável pela execução da pesquisa: Edson José de Carvalho Magacho

Título: Graduação em Enfermagem e Especialização em Enfermagem Obstétrica

Endereço do pesquisador: R Antonio José Martins, 139, centro, Juiz de Fora, MG.

Coordenador do projeto: Prof Dr Marcus Gomes Bastos CRM/MG 9931

Endereço do coordenador: Fundação IMEPEN, Rua José Lourenço Kelmer, 1300, Bairro São Pedro, Juiz de Fora, MG Telefones de contato do coordenador: 32 3216 2515

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa: Universidade Federal de Juiz de Fora, Pró-Reitoria de Pesquisa (Propesq) – Campus Universitário s/nº, Bairro Martelos, Juiz de Fora – MG Cep: 36030-900, Telefone: (32) 3229-3788

Informações ao participante ou responsável:

- Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que objetiva verificar se os pacientes com doença renal crônica tomam corretamente os remédios indicados pelo médico.
- Antes de aceitar participar da pesquisa, leia atentamente as explicações abaixo que informam sobre o procedimento:
 - Você responderá a algumas perguntas por três vezes, em consultas diferentes: ao aceitar participar da pesquisa, após 6 meses e após 1 ano.
 - Serão realizados dois testes psicológicos que consistem em responder a perguntas em uma das consultas.
- Você poderá recusar a participar da pesquisa e poderá abandonar o procedimento em qualquer momento, sem nenhuma penalização ou prejuízo.
- A sua participação como voluntário, não auferirá nenhum privilégio, seja ele de caráter financeiro ou de qualquer natureza, podendo se retirar do projeto em qualquer momento sem prejuízo.
- A sua participação não implica em riscos para sua saúde por estar participando desta pesquisa.
- Serão garantidos o sigilo e privacidade, sendo reservado ao participante o direito de omissão de sua identificação ou de dados que possam comprometer-lo.
- Na apresentação dos resultados não serão citados os nomes dos participantes.
- Este TCLE será assinado em duas vias, sendo que uma será entregue a você (participante ou responsável) e a 2ª via será arquivada com o pesquisador.

Confirmando ter conhecimento do conteúdo deste termo. A minha assinatura abaixo indica que concordo em participar desta pesquisa e por isso dou meu consentimento.

Juiz de Fora, ____ de _____ de 20____.

Nome do paciente: _____ RG _____

Assinatura: _____

Nome do pesquisador: Edson José de Carvalho Magacho.

Assinatura: _____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)