

Aderência a Tratamento Medicamentoso

*Autoria: Sociedade Brasileira de Medicina de
Família e Comunidade
Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia
Sociedade Brasileira de Hansenologia*

Elaboração Final: 24 de julho de 2009

Participantes: Dalla MDB, Stein AT, Castro Filho ED, Lopes AC,
Melo NR, Virmond MCL

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A estratégia de busca utilizada se baseou na pergunta estruturada por meio do PICO:

P – Adulto com doença crônica ou hipertensão e/ou diabetes;

I – Adesão ao tratamento para doença crônica ou hipertensão ou diabetes;

C – Controle medicamentoso e não medicamentoso da doença crônica ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) e/ou diabetes mellitus (DM);

O – Melhor controle da doença crônica ou HAS e/ou DM.

Foram consultadas as bases de dados MEDLINE, por meio do PubMed, sendo recuperados 3.485 artigos inicialmente, utilizando-se apenas o MeSH–*Compliance*. Usaram-se alguns filtros, como descrito abaixo: (“*Long-Term Care*”[MeSH] OR “*Chronic Disease*”[MeSH]) AND (“*Primary Health Care*”[MeSH] OR “*Physicians, Family*”[MeSH] OR “*Family Practice*”[MeSH]) AND (“*Patient Compliance*”[MeSH] OR “*Treatment Refusal*”[MeSH] OR “*Directly Observed Therapy*”[MeSH]); sendo recuperados 66 artigos. Com os *limits only items with abstracts, English, Spanish e Humans* foram recuperados 46 artigos, e acrescentando o *limit Aged: 65+ years*, 21 artigos. Acrescido do *limit Randomized Controlled Trial e Meta-Analysis*: 3 artigos. Acrescido do *limit Randomized Controlled Trial e Meta-Analysis, clinical trials*: 5 artigos foram recuperados. Incluindo os *limits Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review* e retirando os *limits Aged: 65+ years*: 17 artigos foram identificados, que por fim pareceu a estratégia mais adequada, dentre esses artigos, 6 eram revisões. Critérios de exclusão: artigos que abordassem técnicas de pouco acesso à população atendida pelo Médico de Família e Comunidade brasileiro, como uso de tecnologia eletrônica para lembrar horários de tomada de medicamentos; artigos sobre aderência a tratamentos não farmacológicos. Critérios de inclusão: artigos que abordassem a identificação dos fatores que influenciam a adesão e a aderência a tratamentos crônicos; artigos que abordassem pacientes ambulatoriais e/ou com atenção domiciliar; artigos que abordassem tratamentos farmacológicos. Após a leitura dos *abstracts*, dos 17 artigos foram excluídos 6 estudos, tendo como motivos: um sobre dependência química, outro sobre adesão a tratamento não medicamentoso, artigo sobre uso de telemedicina, mas que era restrito ao controle de acesso de pacientes a serviços hospitalares, outro sobre um programa de controle de qualidade de serviços, outro abordando aderência a um anti-inflamatório recém-lançado e, por fim, um sobre tratamento não medicamentoso em pacientes com cefaleia. Em pesquisa na SciELO identificou-se: aderência em todos os índices: 179 artigos; aderência *and* tratamento em todos os índices: 57 artigos. Aderência: palavras do título *and* tratamento em todos os índices: 9 artigos. Fazendo a leitura crítica dos *abstracts*, foram excluídos um artigo sobre aderência ao Consenso Brasileiro de Pneumonias e um artigo sobre microbiologia. Outras fontes: além desses, foram recebidos e incluídos alguns artigos enviados por colegas que estudaram o tema, porém não identificaram a estratégia de busca: um artigo¹(D) que faz uma revisão narrativa sobre o tema em língua espanhola; outro faz revisão conceitual do tema em português utilizando referências em várias línguas²(D), um editorial³(D), e artigos diversos⁴(A)^{5,6}(D).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Essa diretriz tem como objetivo principal responder às perguntas: O que interfere na aderência ao tratamento medicamentoso em pacientes em acompanhamento em atenção primária à saúde? Que intervenções são efetivas para aumentar a aderência ao tratamento medicamentoso?

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

MAGNITUDE

Em situações específicas, a não-aderência em tratamentos crônicos para esquizofrenia pode chegar, em média, a 50%⁷(B), achado similar refere que 40% a 50% das prescrições para pacientes com asma não são seguidas corretamente⁸(D).

Resultados bem melhores são encontrados em estudos com pacientes em uso de antirretrovirais: oscilam em média entre 70% e 85% de aderência^{9,10}(B)¹¹(D).

O estudo clássico com hipertensos de Wilber e Barrow (1972), citado por Hart (1992), descreveu a regra das metades (*value of halves*). Demonstrou que metade dos pacientes hipertensos não sabe que o são, metade dos que sabem ser hipertensos não é tratada e metade dos que são tratados não estão controlados. No mesmo trabalho se extrapola a mesma regra para pacientes com asma e conclui-se que apenas 12% das pessoas com doenças crônicas e mais prevalentes estão integralmente diagnosticadas, tratadas e acompanhadas⁵(D).

Sob o ponto de vista econômico, estima-se que o custo da não-aderência nos Estados Unidos da América representa uma perda de 100 bilhões de dólares por ano e coloca a situação em nível de uma epidemia de graves consequências³(D).

TRANSCENDÊNCIA

Demonstrou-se que a não-aderência a estatinas, aspirina e beta-bloqueadores por pacientes pós-infartados mais que triplica as taxas de mortalidade no primeiro ano depois da alta hospitalar³(D).

VULNERABILIDADE

Aderência a tratamentos medicamentosos não é um problema de fácil solução. Há várias abordagens propostas, mas poucas têm nível de evidência forte o suficiente para gerar recomendações

seguras. Estão envolvidas numerosas variáveis e é pouco provável que abordagens para apenas uma delas dêem um bom resultado. Dentre essas variáveis, há o fator da comunicação entre pessoas, no caso, a complexa relação médico-paciente.

Foi demonstrado que as ações para incrementar a aderência medicamentosa aumentam de fato de 4% a 11% a aderência, porém não há evidência que qualquer intervenção isolada seja melhor que outra¹²(A).

O aumento da aderência depende muito da melhoria da comunicação do médico com seu paciente, sobretudo quando aborda aspectos práticos da condição ou doença e seu tratamento, assim como aspectos fisiopatológicos e efeitos colaterais palpáveis do uso de medicamentos. Isto revela que o problema é vulnerável sob esse aspecto. No entanto, demonstram que as variáveis socioeconômicas e de hábitos tiveram maior força de associação com o nível de aderência do que as relacionadas com a doença ou com o tratamento⁹(B). Nesse sentido, a melhoria da aderência a tratamentos medicamentosos não é exclusivamente um problema do médico ou apenas do paciente.

Além desses fatores, estratégias diferentes devem ser adotadas de acordo com o tempo de uso de medicamento pelo paciente¹³(A).

Frequentemente depara-se com problemas de adesão e aderência por parte de pacientes com condições crônicas, exemplo típico são as pessoas com hipertensão arterial, fator de risco de morbimortalidade por doenças cardiovasculares, que, segundo inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil,

apresenta prevalência (valores $\geq 140/90$ mmHg) entre 23,3% e 43,9%¹⁴(D). Nesse mesmo sentido, outra condição prevalente é o diabetes mellitus, com prevalência entre 5,22% e 9,66% em capitais brasileiras¹⁵(D). Ambas doenças estão entre as que mais farão parte do dia-a-dia do médico de família e comunidade.

Apesar da proximidade com as pessoas, frequentemente deixa-se de abordar questões decisivas para aderência: expectativa da pessoa sobre aquele tratamento, efeitos e efeitos colaterais (“efeitos palpáveis”). Fatores como a própria expectativa de vida, e de que tipo de vida está se falando, não raro não são mencionados. Os benefícios do tratamento proposto nem sempre ficam claros para as pessoas, bem como a corresponsabilidade destas sobre os resultados.

CONCEITOS ADESÃO OU ADERÊNCIA

Os conceitos de adesão variam muito, mas se pode definir como “a utilização dos medicamentos prescritos ou outros procedimentos em pelo menos 80% de seu total, observando horários, doses, tempo de tratamento. Representa a etapa final do que se sugere como uso racional de medicamentos”⁷(D).

Considera-se que a aderência ocorre quando a conduta do paciente em termos de tomar medicamentos, seguir dietas e executar mudanças no estilo de vida coincide com a prescrição clínica. Definitivamente, aderência não é um problema do ou causado exclusivamente pelos pacientes¹(D).

Apesar dos esforços metodológicos de vários autores, não há uma padronização clara dos

procedimentos de medida para avaliar a aderência a tratamentos medicamentosos na maioria das doenças¹(D). Também é escassa a literatura sobre o tema, provavelmente pela dificuldade de análise dos múltiplos fatores determinantes envolvidos. Desse modo, fica também difícil definir medidas educativas efetivas.

De um modo geral, os estudos encontrados são relativos a medicações para doenças específicas. As pessoas atendidas convivem com situações mais complexas, sendo pouco provável a generalização dos achados para outras condições diferentes da estudada.

Quando se faz uma abordagem baseada em evidências, há outra limitação, pois grande parte dos estudos é representada por relatos de casos, gerando baixo grau de recomendação, a casuística é pequena e nem sempre é possível identificar os indivíduos não-aderentes, muitos dos quais obviamente não comparecem regularmente aos serviços de saúde em formatos convencionais de assistência.

Mesmo com estas limitações, o tema é relevante para a prática clínica do médico de família e comunidade, pois se pode observar que mais de 85% dos pacientes podem ser não-aderentes em algum momento do curso de sua doença³(D).

Há vários instrumentos indicados para avaliação e acompanhamento da aderência a tratamentos medicamentosos em tratamentos crônicos, citados no algoritmo final. Porém, nenhum deles com evidência suficiente para recomendação do seu uso na prática clínica⁷(B)¹⁶(C)^{17,18}(D).

QUE FATORES INFLUENCIAM A ADERÊNCIA A TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS?

A realização de aconselhamento por telefone por farmacêuticos e o uso de polipílula para pacientes com doenças crônicas, em dois anos de acompanhamento, demonstrou redução da mortalidade e maior aderência ao tratamento⁴(A). Mesmo com as evidentes limitações para a generalização, em função do local de estudo ter uma cultura muito diferente da brasileira, essa estratégia pode ser útil em casos selecionados.

O uso da associação medicamentosa comprovou que pode minimizar a não-aderência, pois reduz o uso de múltiplos medicamentos em variadas doses diárias³(D).

Os registros retidos com pacientes (*patient-held records*) portadores de esquizofrenia melhoram a comunicação e pode-se dizer que aumentaram a aderência a tratamentos crônicos, indicando que o uso da comunicação na forma escrita, por meio do uso de cartões de orientação, pode melhorar a aderência em tratamentos de pacientes asmáticos¹⁹(A).

A retirada de medicamentos, especialmente⁴(A) os que causam dependência química, também exige os mesmos cuidados para se garantir a aderência. Em pacientes em uso de benzodiazepínicos, foi demonstrada a importância da abordagem em grupo e adequada comunicação médico-paciente para o bom resultado com a técnica de descontinuidade da medicação (*tapering off*)²⁰(A).

Utilizando-se a escala ROMI (*Rating of Medication Influences* - Escala de Influências na

Medicação)⁷(B), foi demonstrado que a “percepção de benefício diário” foi o fator mais associado à aderência e o sentimento de “desconforto por efeitos colaterais” estava mais associado à não-aderência. Em pacientes com esclerose múltipla, observou-se a mesma relação de não-aderência com presença de efeitos colaterais dos medicamentos utilizados²¹(C).

Igualmente indica-se a ação de efeitos colaterais sobre a não-aderência à terapia antirretroviral¹¹(D). Ao se estudar pacientes em uso de três ou mais medicamentos antirretrovirais, identificou-se que os efeitos colaterais consequentes aos medicamentos também foram decisivos para não-aderência¹⁰(B).

Ao estudar pacientes em uso de anti-hipertensivos, sugere-se que o médico deve abordar os efeitos colaterais, mesmo que o paciente não expresse espontaneamente, e o emprego da expressão efeitos palpáveis pode facilitar a comunicação entre ambos, além disso, o médico deve reforçar os efeitos benéficos dos tratamentos, mesmo quando surgem efeitos colaterais. Esses efeitos não devem ser minimizados, mas se deve demonstrar que é um dos indicadores do efeito do tratamento, pois para o paciente indicam que o tratamento está dando resultados²²(C).

Entrevista com 40 médicos que atendem a pacientes com HIV/AIDS demonstrou que as barreiras para aderência à terapia antirretroviral se referiam, principalmente, à relação médico-paciente. Outras barreiras estavam relacionadas a estilos de vida “caóticos” de alguns pacientes, conhecimento inadequado/crenças negativas sobre HIV/AIDS e a eficácia da terapia antirretroviral²³(C). Em grupo semelhante de

pacientes, os fatores associados para não-aderência foram o nível de escolaridade, a idade e o tempo de uso de antirretrovirais¹⁰(B).

Outro aspecto que compromete a aderência à terapia antirretroviral é relativo à integralidade executiva da rede assistencial, ou seja, a hierarquização representada pelo sistema de referência e contrarreferência se expressa em dificuldades para encaminhamento a serviços e para a comunicação entre profissionais. Além disso, tem peso evidente a dificuldade de acesso a exames complementares e medicamentos.

Em pacientes em uso de antirretrovirais, as variáveis significativamente associadas à baixa aderência foram: idade elevada, escolaridade baixa, desemprego, baixa renda pessoal e familiar, uso de substâncias ilícitas, estrutura familiar e/ou comunitária desorganizada, presença de infecção oportunista no momento do diagnóstico e ocorrência de efeitos colaterais relacionados à terapia⁹(B). A relação entre uso de substâncias ilícitas e a não-aderência à terapia antirretroviral também foi confirmada¹¹(D).

Em pacientes com hanseníase, a relação médico-paciente parece ser importante na aderência ao tratamento medicamentoso; mais especificamente, a confiança depositada na capacidade do médico para solucionar o problema divide sujeitos “aderentes” dos “não-aderentes” entre os entrevistados²⁴(C).

Estudo que empregou a escala de avaliação cumulativa da doença (*Cumulative Illness Rating Scale - CIRS*) indicou que aflição ou sofrimento psicológico aumentam com a multimorbidade e podem diminuir a aderência aos medicamentos²⁵(B).

Em estudo com médicos da zona rural na Escócia, que atendem pacientes com diferentes doenças usando um formato de grupo Balint, abordando as variáveis compreensão, aceitação, nível do controle pessoal e motivação, foi demonstrado que conversar sobre a condição crônica em grupo com pessoas em situação semelhante pode melhorar a aderência¹⁶(C).

Não há nenhuma intervenção que melhore a aderência aos anti-hipertensivos do que outra; mas há necessidade de qualificar a relação médico-paciente. A informação é a chave para aderência a tratamentos agudos ou crônicos¹²(A).

É essencial a participação do farmacêutico, enquanto parte de uma equipe multiprofissional, na elaboração de estratégias personalizadas para aumentar a adesão a tratamentos medicamentosos²⁶(D).

Quanto maior a percepção por parte do paciente do envolvimento do médico na consulta, maior será a aderência ao uso do medicamento²⁷(B).

Recorda-se a utilidade do uso do modelo Teorético de Prochaska e DiClementi para melhor compreensão do comportamento dos pacientes diante de terapias variadas, incluindo as medicamentosas^{6,17}(D). Obviamente, o envolvimento da família e a abordagem familiar são fundamentais⁹(B)¹⁶(C)²⁸(D).

MEDICAÇÕES EM USO POR TEMPO CURTO

Devem-se fazer as orientações e fornecer demais informações sobre o medicamento por escrito e

ligações telefônicas pessoais para ajudar na aderência¹³(A).

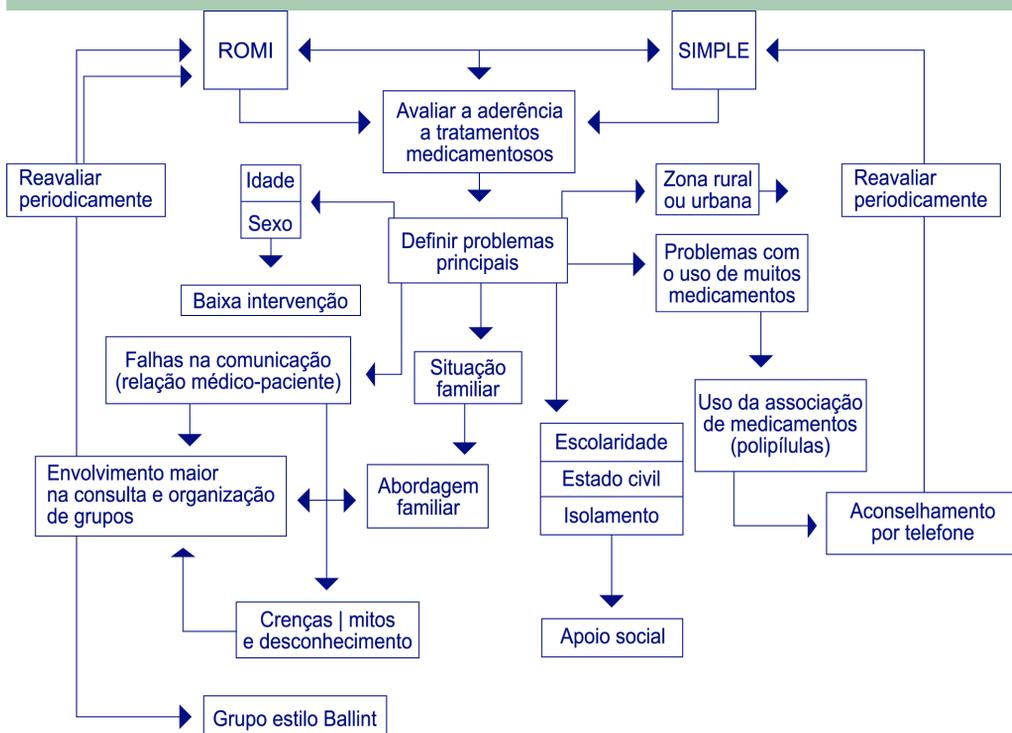
MEDICAÇÕES EM USO POR TEMPO PROLONGADO

Nenhuma intervenção simples é eficaz, recomenda-se a combinação de várias estratégias; informação adequada, aconselhamento, automonitoramento, lembretes, reforços periódicos, terapia familiar, psicoterapia, acompanhamento por telefone e outras formas cabíveis para cada caso¹³(A).

Sugere-se aplicar a escala ROMI (*Rating of Medication Influences* - Escala de Influências em Medicamentos) periodicamente, que já está validada em português, pois, apesar de ter sido utilizada para pacientes com esquizofrenia, demonstra potencial para uso em atenção primária e para prática do médico de família e comunidade, mesmo que sujeita a adaptações⁷(B).

A escala ROMI está dividida em duas partes, a primeira é semiestruturada e aborda questões sobre estilo de vida, local do tratamento, regime medicamentoso prescrito, atitude do paciente perante o tratamento, e a postura da família perante a condição clínica, tratamentos e orientações indicadas. A segunda envolve questões sobre as razões de aderência ou não-aderência. Ambas as seções iniciam com uma questão aberta, como “Qual a sua motivação primária para tomar a medicação?” ou “Qual a sua motivação primária para não tomar a medicação?”. Na sequência, as seções apresentam uma escala de motivos para tomar ou não a medicação, sendo que o paciente atribui um grau de influência, ou um “peso”, para cada item; “nenhuma influência”, “moderada

Algoritmo



influência” ou “forte influência”, pontuando-se, respectivamente, em 1, 2 ou 3 e 9, em caso de não ser possível avaliar o grau de influência do item.

Opção semelhante é o método SIMPLE, que sugere o uso de abordagem combinada para melhorar a aderência e para facilitar o acompanhamento, em que se elaborou o seguinte acróstico¹⁸(D):

S - Simplificação do regime terapêutico;

I - Intensificar a oferta dos seus conhecimentos sobre a condição do paciente;

M - Modificar crenças e mitos;

P - Promover a melhoria da comunicação com pacientes e familiares;

L - Levar em consideração aspectos demográficos;

E - Evolução da aderência.

ABORDAGEM A PARTIR DOS PRINCÍPIOS DA ESPECIALIDADE

A aderência a tratamentos não se restringe a prescrever um medicamento ou conduta e imaginar que, mecanicamente, as pessoas seguirão o que está escrito e o que foi falado. Esse seguimento depende muito mais do fato da prática clínica estar desfocada do médico e centrada na pessoa, princípio basilar da medicina.

Sabe-se que as condições socioeconômicas têm um peso relevante na não-aderência, e a melhora dessa situação pode demandar um tempo longo. Não depende fundamentalmente da equipe de saúde e isso pode ser desanimador. Como recomendação em caso de condições crônicas, a abordagem em grupo estilo Ballint pode proporcionar espaço para conversar sobre o assunto, o que pode melhorar a aderência ao tratamento crônico¹⁶(C). Sugere-se o uso do modelo teórico de Prochaska e DiClementi, também chamado de teoria de estágios de mudança, no qual descreve-se a mudança de

comportamento como um processo no qual os indivíduos progridem, por meio de cinco estágios: pré-contemplação, contemplação, preparação, ação e manutenção¹⁷(D).

Esses estágios ou fases têm sido utilizados para melhor compreender o processo na mudança comportamental de indivíduos, principalmente na interrupção do tabagismo, mas também no uso de substâncias que levam a dependência química, controle do peso, uso de protetor solar, uso de preservativos e promoção da atividade física para melhor definir o momento do paciente em relação a sua doença e melhor forma de abordar a aderência ao tratamento⁶(D).

O envolvimento da família e a abordagem familiar são fundamentais⁹(B)¹⁶(C)²⁸(D).

Outra opção é o uso de instrumentos como a escala ROMI ou o modelo SIMPLE, como sugerido acima, útil para avaliar a aderência e sistematizar o acompanhamento tanto individual como coletivo.

REFERÊNCIAS

1. Rigueira García A. Treatment compliance: what do we know about Spain? *Aten Primaria* 2001;27:559-68.
2. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc Saúde Coletiva* 2003;8:775-82.
3. O'Connor PJ. Improving medication adherence: challenges for physicians, payers, and policy makers. *Arch Intern Med* 2006;166:1802-4.
4. Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:522.
5. Hart JT. Rule of halves: implications of increasing diagnosis and reducing dropout for future workload and prescribing costs in primary care. *Br J Gen Pract* 1992;42:116-9.
6. Assis MAA, Nahas MV. Aspectos motivacionais em programas de mudança de comportamento alimentar. *Rev Nutr* 1999;12:33-41.
7. Rosa MA, Marcolin MA, Elkis H. Avaliação dos fatores de aderência ao tratamento medicamentoso entre pacientes brasileiros com esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27:178-84.
8. Mellins RB, Evans D, Clark N, Zimmerman B, Wiesemann S. Developing and communicating a long-term treatment plan for asthma. *Am Fam Physician* 2000;61:2419-28.
9. Carvalho CV, Duarte DB, Merchán-Hamann E, Bicudo E, Laguardia J. Determinantes da aderência à terapia anti-retroviral combinada em Brasília, Distrito Federal, Brasil, 1999-2000. *Cad Saúde Pública* 2003;19:593-604.
10. Lignani Jr L, Greco DB, Carneiro M. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. *Rev Saúde Pública* 2001;35:495-501.
11. Vlahov D, Celentano DD. Acesso de usuários de drogas injetáveis ao tratamento anti-retroviral altamente potente: aderência, resistência e mortalidade. *Cad Saúde Pública* 2006;22:705-18.
12. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:657-65.
13. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD000011.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Consenso Brasileiro de Hipertensão. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/vdiretriz/03-epidemiologia.pdf>> Acesso em: 17 fev 2007.

15. Ministério da saúde. Estudo multicêntricos sobre a prevalência do diabetes mellitus no Brasil. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/sucessos/estudosmulticentricos_resultados> Acesso em: 17 fev 2006.
16. Dowell J, Jones A, Snadden D. Exploring medication use to seek concordance with 'non-adherent' patients: a qualitative study. *Br J Gen Pract* 2002;52:24-32.
17. Konkle-Parker DJ. A motivational intervention to improve adherence to treatment of chronic disease. *J Am Acad Nurse Pract* 2001;13:61-8.
18. Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. *Med Gen Med* 2005;7:4.
19. Lester H, Allan T, Wilson S, Jowett S, Roberts L. A cluster randomised controlled trial of patient-held medical records for people with schizophrenia receiving shared care. *Br J Gen Pract* 2003;53:197-203.
20. Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, van Balkom AJ, van de Lisdonk EH, Breteker MH, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:498-504.
21. Fiore APP, Fragoso YD. Tolerability, adverse events and compliance to glatiramer acetate in 28 patients with multiple sclerosis using the drug continuously for at least six months. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:738-40.
22. Benson J, Britten N. What effects do patients feel from their antihypertensive tablets and how do they react to them? Qualitative analysis of interviews with patients. *Fam Pract* 2006;23:80-7.
23. Malta M, Petersen ML, Clair S, Freitas F, Bastos FI. Aderência à terapia anti-retroviral: um estudo qualitativo com médicos no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2005;21:1424-32.
24. Bakirtziev Z. Identificando barreiras para aderência ao tratamento de hanseníase. *Cad Saúde Pública* 1996;12:497-505.
25. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Dubois MF, Almirall J. Psychological distress and multimorbidity in primary care. *Ann Fam Med* 2006;4:417-22.
26. Nichols-English G, Poirier S. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000;40:475-85.
27. Michie S, Miles J, Weinman J. Patient-centredness in chronic illness: what is it and does it matter? *Patient Educ Couns* 2003;51:197-206.
28. Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. *Arch Dis Child* 2004;89:943-9.