

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

LAIS LESSA PANTUZZA

**VALIDAÇÃO E NORMATIZAÇÃO DO ÍNDICE DE COMPLEXIDADE DA
FARMACOTERAPIA PARA IDOSOS ATENDIDOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE**

Belo Horizonte

2017

LAIS LESSA PANTUZZA

**VALIDAÇÃO E NORMATIZAÇÃO DO ÍNDICE DE COMPLEXIDADE
DA FARMACOTERAPIA PARA IDOSOS ATENDIDOS NA ATENÇÃO
PRIMÁRIA À SAÚDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis

Co-orientadoras: Prof. Dra. Maria das Graças Braga Ceccato

Prof. Dra Micheline Rosa Silveira

Belo Horizonte

2017

Pantuzza, Lais Lessa.
P198v Validação e normatização do índice de complexidade da farmacoterapia para idosos atendidos na atenção primária à saúde / Lais Lessa Pantuzza. – 2017.
143 f. : il.

Orientador: Adriano Max Moreira Reis.
Coorientadoras: Maria das Graças Braga Ceccato.
Micheline Rosa Silveira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Idosos – Assistência farmacêutica – Teses. 2. Medicamentos – Terapêutica – Teses. 3. Medicamentos – Interações – Teses. 4. Medicamentos – Utilização – Teses. 5. Cuidados primários de saúde – Teses. I. Reis, Adriano Max Moreira. II. Ceccato, Maria das Graças Braga. III. Silveira, Micheline Rosa. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD: 615.5



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

Validação e normatização do Índice de Complexidade da Farmacoterapia para idosos atendidos na atenção primária à saúde

LAIS LESSA PANTUZZA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 30 de junho de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Adriano Max Moreira Reis - Orientador
UFMG


Prof. Maria Das Graças Braga Ceccato - Coorientadora
UFMG


Prof. Micheline Rosa Silveira - Coorientadora
UFMG


Prof. Maria Auxiliadora Parreiras Martins
UFMG


Prof. Elizabeth do Nascimento
UFMG

Belo Horizonte, 30 de junho de 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Ado Jório de Vasconcelos

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretor

Prof. Leiliane Coelho André

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenador

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Sub-Coordenador

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Colegiado

Prof. Djenane Ramalho de Oliveira

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Prof^a. Maria das Graças Braga Ceccato

Prof^a. Cristiane Aparecida Menezes de Paula

Discente Gabriela de Araújo Brum

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e força concedida todos os dias.

Aos meus pais, Marcelo e Márcia, pelo amor, apoio e dedicação incondicionais.

Ao meu noivo, Rodrigo, pelo carinho, apoio e incentivo diários.

Ao meu irmão, Henrique, pelo apoio e paciência.

Aos meus orientadores, Adriano, Marias das Graças e Micheline, por toda ajuda, dedicação, tempo e conhecimento disponibilizados.

Às amigas, Kátia e Celline, pela atenção e suporte.

A todos os amigos e familiares por torcerem por mim.

*“A vida é uma despedida constante do que somos agora para o que vamos ser
adiante.”*

Lucão

RESUMO

A complexidade da farmacoterapia tem sido associada com desfechos indesejáveis, como a hospitalização e a não-adesão. Farmacoterapias complexas são comuns entre os idosos devido à alta prevalência de comorbidades e à utilização de múltiplos medicamentos por essa população. Esse cenário evidencia a necessidade de mensuração da complexidade, a fim de propor estratégias de simplificação da farmacoterapia, aumentando a adesão, a efetividade do tratamento e a segurança no uso dos medicamentos. O objetivo do estudo foi validar e normatizar a versão brasileira do *Medication Regimen Complexity Index*, intitulada Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT), para idosos da Atenção Primária à Saúde; e avaliar a relação entre a complexidade da farmacoterapia e a adesão aos medicamentos por uma revisão sistemática da literatura. Estudo metodológico transversal, realizado com idosos atendidos em Unidades Básicas de Saúde de Belo Horizonte. A validade convergente foi testada pela correlação dos escores do ICFT com o número de medicamentos. A validade divergente foi testada pela correlação dos escores do ICFT com a idade, o sexo, a cognição, as atividades básicas e instrumentais da vida diária. Foi avaliada a confiabilidade inter e intraexaminador. Para a normatização, foram calculados os postos percentílicos para os escores totais do ICFT. Na revisão sistemática, foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE, LILACS, Cochrane, CINAHL e PsycINFO e as referências dos estudos incluídos. Ensaio clínicos, estudos transversais, coorte ou caso-controle foram incluídos se analisassem quantitativamente a relação entre a complexidade e a adesão em pacientes de qualquer idade e sexo, sob qualquer tipo de farmacoterapia. Foram incluídos 227 idosos, com idade média de 71,4 anos (DP=7,5 anos), sendo a maioria mulheres (70,9%). Houve correlação entre o ICFT e o número de medicamentos ($\rho=0,890$; $p=0,000$). Não houve correlação entre o ICFT e a idade ($p=0,192$), o sexo ($p=0,052$), a cognição ($p=0,267$), as atividades básicas ($p=0,682$) e instrumentais da vida diária ($p=0,582$). Foi obtida excelente confiabilidade inter (ICC=0,981; $\rho=0,991$) e intraexaminador (ICC=0,996; $\rho=0,985$). Foram considerados complexidade baixa: $ICFT \leq 9,0$; média: $0,9 < ICFT \leq 16,5$ e alta: $ICFT > 16,5$. Na revisão sistemática, foram incluídos 54 estudos: 37 transversais e 17 coortes. Mais frequentemente, os estudos foram realizados com pessoas que convivem com HIV/AIDS (10) ou pacientes com condições crônicas: diabetes mellitus (8), epilepsia (3) e hipertensão arterial (2). Os métodos mais frequentemente utilizados para mensurar a complexidade e a adesão foram os índices de complexidade (19) e o autorrelato

(27), respectivamente. A complexidade foi associada à adesão em 35 estudos: 28 identificaram que participantes com farmacoterapias complexas eram menos propensos a aderir aos medicamentos; sete estudos encontraram uma associação direta entre a complexidade e a adesão. Os demais estudos encontraram resultados inconclusivos ou nenhuma correlação entre a complexidade e a adesão. O ICFT apresentou qualidades psicométricas satisfatórias para a mensuração da complexidade da farmacoterapia de idosos, sendo que a normatização pode aumentar a aplicabilidade do ICFT. Houve variabilidade quanto à associação entre a complexidade e a adesão, mas a maioria dos estudos concluiu que o aumento da complexidade da farmacoterapia reduz a adesão aos medicamentos.

Palavras-chave: Complexidade da farmacoterapia. *Medication Regimen Complexity Index*. Adesão ao tratamento medicamentoso. Estudos de Validação. Revisão sistemática. Idoso.

ABSTRACT

Regimen complexity has been associated with negative outcomes, such as hospitalization and non-adherence. Complex regimens are common among the elderly due to the high prevalence of comorbidities and the use of multiple medications by this population. This scenario highlights the need to measure complexity in order to propose strategies to simplify the regimen, increase adherence, treatment effectiveness and safety in medication use. This study objective was to validate and standardize the Brazilian version of the Medication Regimen Complexity Index (MRCI) for the elderly of Primary Health Care; and to evaluate the relationship between regimen complexity and medication adherence by a systematic review. Cross-sectional methodological study carried out with elderly patients attending in Basic Health Units of Belo Horizonte. Convergent validity was tested by correlating MRCI scores with medication number. Divergent validity was tested by correlating MRCI scores with age, gender, cognition, basic and instrumental activities of daily living. Inter and intra-rater reliability were assessed. For standardization it was calculated the percentile posts for total MRCI scores. In the systematic review the databases MEDLINE, LILACS, Cochrane, CINAHL and PsycINFO and the references of the included studies were searched. Clinical, cross-sectional, cohort or case-control studies were included if the relationship between complexity and adherence was quantitatively analyzed in patients of any age and sex under any type of pharmacotherapy. A total of 227 elderly were included, with a mean age of 71.4 years ($SD=7,5$ years) and the majority of females (70.9%). There was correlation between MRCI and medication number ($\rho=0.890$; $p=0.000$). There was no correlation between MRCI and age ($p=0.192$), sex ($p=0.052$), cognition ($p=0.267$), basic activities ($p=0.682$) and instrumental activities of daily living ($p=0.582$). Excellent interrater ($ICC=0.981$; $\rho=0.991$) and intra-rater ($ICC=0.996$; $\rho=0.985$) reliability were obtained. It was considered: low complexity: $MRCI \leq 9.0$; mean complexity: $0.9 < MRCI \leq 16.5$ and high complexity: $MRCI > 16.5$. In the systematic review 54 studies were included: 37 cross-sectional and 17 cohorts. More frequently, the studies were carried out with people infected with HIV (10) or patients with chronic conditions: diabetes mellitus (8), epilepsy (3) and arterial hypertension (2). The most frequently method used to measure complexity and adherence were complexity indices (19) and self-report (27), respectively. Regimen complexity was associated with adherence in 35 studies: 28 identified that participants with complex pharmacotherapies were less likely to adhere to their

medications; seven studies found a direct correlation between complexity and adherence. The other studies found inconclusive results or no correlation between complexity and adherence. MRCI presented satisfactory psychometric qualities for measuring regimen complexity for the elderly, and standardization may increase MRCI applicability. There was variability regarding the association between complexity and adherence, but the majority of the studies concluded that increasing regimen complexity reduces medication adherence.

Key words: Medication Regimen Complexity, Medication Regimen Complexity Index, Medication Adherence, Validation Studies, Systematic Review, Elderly.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	12
1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	14
1.1 COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA.....	14
1.2 MENSURAÇÃO DA COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA	16
1.2.1 <i>Medication Complexity Index</i>	17
1.2.2 <i>Epilepsy Medication and Treatment Complexity Index</i>	17
1.2.3 <i>Medication Regimen Complexity Index</i>	18
1.2.4 <i>Antiretroviral Medication Complexity Index</i>	19
1.2.5 <i>Antiretroviral Regimen Complexity Index</i>	20
1.3 DESFECHOS CLÍNICOS ASSOCIADOS COM A COMPLEXIDADE.....	21
1.3.1 Complexidade e adesão aos medicamentos.....	22
1.4 PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DE INSTRUMENTOS.....	24
1.4.1 Validação do <i>Medication Complexity Index</i>	26
1.4.2 Validação do <i>Epilepsy and Medication Treatment Complexity Index</i>	26
1.4.3 Validação do <i>Medication Regimen Complexity Index</i>	27
1.4.3.1 Adaptação do <i>Medication Regimen Complexity Index</i> para o Brasil.....	29
1.4.4 Validação do <i>Antiretroviral Medication Complexity Index</i>	30
1.4.5 Validação do <i>Antiretroviral Regimen Complexity Index</i>	31
1.5 IDOSOS E A COMPLEXIDADE DO REGIME MEDICAMENTOSO	32
2 OBJETIVOS	35
2.1 OBJETIVO GERAL	35
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
3 MÉTODOS	36
3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA	36
3.1.1 Localização dos estudos	36
3.1.2 Seleção dos estudos	36
3.2.2.1 Critérios de inclusão.....	37
3.1.2.2 Critérios de exclusão	37
3.1.3 Extração dos dados	38
3.1.4 Avaliação de qualidade	38
3.1.5 Registro	38
3.2 VALIDAÇÃO E NORMATIZAÇÃO DO ICFT.....	39

3.2.1 Delineamento e local do estudo	39
3.2.2 População do estudo.....	39
3.2.3 Coleta de dados.....	40
3.2.4 Variáveis	40
3.2.5 Análise de dados	41
3.1.5.1 Análise da validade.....	42
3.1.5.2 Análise da confiabilidade	42
3.1.5.3 Normatização	42
3.2.6 Considerações éticas.....	43
4 ARTIGOS DE RESULTADOS	44
4.1 ARTIGO I	44
4.2 ARTIGO II	75
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
6 CONCLUSÃO.....	95
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
APÊNDICE A	104
APÊNDICE B.....	108
APÊNDICE C	117
ANEXO I.....	118
ANEXO II.....	121
ANEXO III.....	123
ANEXO IV	124
ANEXO V	126

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA

O desenvolvimento constante de novos fármacos, com a disponibilidade crescente de medicamentos no mercado; a utilização das recomendações de protocolos clínicos, nos quais os medicamentos são utilizados como um dos principais recursos para o manejo das doenças; e a mudança do perfil epidemiológico e demográfico, com aumento da população de idosos e da prevalência de doenças crônicas, são fatores que têm favorecido a existência de terapias medicamentosas cada vez mais complexas (MUIR, 2001; FERREIRA, 2015).

Apesar do consenso sobre a necessidade de se mensurar a complexidade (ANONYMOUS, 2011), atualmente, não há uma definição sobre o que se constitui uma farmacoterapia complexa e sobre qual o melhor método para quantificá-la (PAQUIN, 2013). Frequentemente, o número de medicamentos é utilizado como equivalente à complexidade, pois pacientes que possuem um regime de múltiplos medicamentos podem encontrar maior dificuldade na utilização da sua farmacoterapia. Em uma metanálise, concluiu-se que medicamentos em associações em doses fixas – nas quais dois ou mais fármacos são associados em uma mesma formulação, desenvolvidas para simplificar a terapia – diminuem o risco de não-adesão (BANGALORE, 2007). No entanto, a simples definição da complexidade pelo número de medicamentos não é suficiente, visto que ela abrange apenas o *pill burden* da terapia (CALVO-CIDONCHA, 2015), desconsiderando outros fatores que podem influenciar na complexidade, como a forma farmacêutica e a frequência de administração (CALVO-CIDONCHA, 2015; AGUIRRE, 2017). É mais difícil para um paciente administrar uma farmacoterapia composta por quatro medicamentos de diferentes formas farmacêuticas, cada uma em frequências distintas, do que utilizar quatro medicamentos com a mesma forma farmacêutica e administrados no mesmo horário (GEORGE, 2004).

A frequência de administração dos medicamentos tem sido apontada como um dos principais determinantes da complexidade da farmacoterapia (ADVINHA, 2014; BRYANT, 2016). Em uma revisão sistemática, concluiu-se que um aumento na frequência de administração dos

medicamentos aumenta os escores de complexidade (PAQUIN, 2013). Em metanálises foi demonstrado que reduzir o regime de múltiplas administrações para uma única dose diária pode aumentar a adesão dos pacientes à sua farmacoterapia (PARIENTI, 2009; COLEMAN, 2012; SRIVASTAVA, 2013). A alteração da frequência de administração foi identificada como a estratégia que possui maior potencial para reduzir a complexidade da farmacoterapia (ELLIOTT, 2012; STANGE, 2013). Esquemas posológicos de uma ou duas administrações diárias também são preferidos pelos pacientes com doenças crônicas e pessoas que vivem com HIV/AIDS (ELDRED, 1998; CHASNEY, 2003).

Além do número de medicamentos e da frequência de administração, as orientações adicionais para a utilização também podem contribuir para um aumento na complexidade da farmacoterapia (KELLEY, 1988; MCDONALD, 2012). Certos medicamentos devem ser utilizados sob condições especiais ou requerem ações específicas para o preparo antes da administração, como a ingestão com o estômago vazio, a utilização em horários diferentes dos demais medicamentos ou a necessidade de dividir o comprimido (DILORIO, 2006). Essas orientações podem tornar o seguimento da farmacoterapia mais complexo para o paciente (DILORIO, 2003), aumentando a dificuldade de manejo e, conseqüentemente, o uso dos seus medicamentos.

A forma farmacêutica é outro fator que pode determinar a complexidade da farmacoterapia. Formas farmacêuticas sólidas de uso oral – cápsulas, drágeas e comprimidos – são consideradas mais convenientes de serem utilizadas em relação às demais formas, as quais geralmente requerem etapas adicionais no seu processo de administração (GEORGE, 2004). Esse é o caso dos medicamentos utilizados por via inalatória ou pulmonar, que necessitam de técnicas adequadas para a administração, assim como as formas farmacêuticas líquidas de uso oral, que requerem um dispositivo para a mensuração da dose e, em determinadas situações, processos específicos para o preparo dos medicamentos, como a reconstituição e a diluição. O tamanho e a palatabilidade também são aspectos considerados como determinantes da complexidade da farmacoterapia, pois formas farmacêuticas sólidas com dimensões maiores e palatabilidade inadequada podem dificultar a administração, aumentando a complexidade do tratamento (DILORIO, 2006).

Portanto, a complexidade da farmacoterapia compreende diferentes aspectos do esquema terapêutico – tais como o número de medicamentos, a frequência de administração, o número

de unidades administradas de cada medicamento, a forma farmacêutica, as instruções especiais ou as informações adicionais de administração e a influência da alimentação sobre a farmacoterapia (MELCHIORS, 2007; FERRARI, 2011; ADVINHA, 2014) –, sendo que todos eles devem ser levados em consideração na sua definição.

Outro ponto que deve ser notado é que a complexidade é reflexo não somente de aspectos que dizem respeito à farmacoterapia, mas, também, de fatores relacionados à individualidade dos pacientes. Características como comorbidades, destreza, habilidades funcionais e cognitivas, e outras barreiras e motivadores específicos combinam-se para impactar a complexidade de uma forma única para cada indivíduo. Dessa forma, fatores relacionados aos pacientes podem transformar uma farmacoterapia simples em um esquema de tratamento mais complexo, que pode causar problemas de segurança para o paciente (PAQUIN, 2013).

1.2 MENSURAÇÃO DA COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA

Embora nas últimas décadas tenham sido publicados estudos avaliando a complexidade do esquema medicamentoso, ainda não existe consenso (PAQUIN, 2013) ou um padrão ouro para a sua mensuração. Nesse contexto, há uma variação substancial entre os estudos quanto à quantificação da complexidade (MARTIN, 2007), a qual tem sido mensurada pelo número de medicamentos, pela frequência de administração ou por uma combinação de fatores, que também incluem as instruções adicionais para o uso (ELDERED, 1998; PAES, 1997; HINKIN, 2002) e a forma farmacêutica. Dessa forma, em grande parte dos estudos, a complexidade não é mensurada por todos os fatores relevantes, fazendo com que os investigadores ou os profissionais da saúde ignorem aspectos que tornam a administração de medicamentos mais complexa para os pacientes (STONE, 2001).

A importância da quantificação dos determinantes da complexidade da farmacoterapia, somada à ausência de um instrumento para essa finalidade, levaram alguns pesquisadores a desenvolver índices para a mensuração da complexidade da terapia medicamentosa de diferentes populações e condições de saúde. Comparando-se os cinco instrumentos desenvolvidos, é possível observar que eles possuem semelhanças em relação à definição de complexidade, aos seus componentes e aos respectivos sistemas de pontuação. Em todos eles, os escores de complexidade aumentam

com o aumento do número de administrações diárias dos medicamentos presentes na farmacoterapia, com a presença de múltiplas unidades do medicamento por administração, com a inclusão de vias não-oral de administração e com a necessidade de informações adicionais para o uso dos medicamentos (PAQUIN, 2013).

1.2.1 Medication Complexity Index

Com o objetivo de prover um método uniforme de mensuração da complexidade, em 1988, Kelley desenvolveu o *Medication Complexity Index* (MCI). Esse instrumento foi originalmente construído para mensurar a complexidade da terapia medicamentosa de idosos.

O índice de complexidade obtido por meio do MCI é composto por quatro componentes: (i) número de medicamentos; (ii) número de administrações diárias; (iii) ações mecânicas requeridas para a administração (tomar metade dos comprimidos, administrações alternadas, colírios, *puffs* inalatórios, injeções, entre outros); e (iv) orientações adicionais para a administração do medicamento (se necessário, tomar com alimentos, tomar antes ou depois da refeição, não usar produtos lácteos). Essas informações são transformadas em um índice numérico, por um sistema padronizado de pontuação, no qual um ponto é dado para cada vez que o medicamento é utilizado e para cada orientação requerida para a sua tomada. As ações mecânicas são pontuadas de acordo com o número de vezes diárias em que o medicamento é utilizado durante o dia. O escore total é a soma de todos os pontos atribuídos a cada um dos componentes do instrumento (KELLEY, 1988; CONN, 1991; DILORIO, 2003).

1.2.2 Epilepsy Medication and Treatment Complexity Index

Em 2003, Dilorio *et al.* modificaram o MCI e desenvolveram o *Epilepsy Medication and Treatment Complexity Index* (EMTCI), a fim de mensurar a complexidade da farmacoterapia utilizada na epilepsia. Para tanto, foram incorporados fatores específicos e relacionados aos

medicamentos antiepilépticos comumente utilizados, tais como as doses, as orientações especiais e as ações adicionais para a administração desses medicamentos.

O EMTCI é composto por quatro seções principais: (i) informações gerais sobre o medicamento (nome, número de medicamentos diferentes, número de comprimidos de cada medicamento, entre outros); (ii) frequência de administração; (iii) instruções especiais para a administração (tomar uma concentração diferente do mesmo medicamento no mesmo dia, tomar diferentes concentrações do mesmo medicamento em dias alternados, entre outros); e (iv) ações para a administração (tomar o medicamento com alimento, triturar o comprimido, partir o comprimido ao meio, entre outros.). Essas informações são transformadas em um índice numérico, de forma que um ponto é atribuído a cada vez que o medicamento é utilizado por dia, a cada orientação especial para a utilização do medicamento e para cada vez que uma ação adicional é necessária durante o dia. O escore total é o resultado da soma dos pontos obtidos em cada uma das três seções: frequência de doses, orientações especiais e ações adicionais para a administração (DILORIO, 2003).

1.2.3 Medication Regimen Complexity Index

Em 2004, George *et al.* desenvolveram o *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI), com o objetivo de obter um instrumento que avaliasse os vários atributos de esquemas medicamentosos gerais prescritos, visto que o MCI não obteve validade para farmacoterapias de alta complexidade e não demonstrou correlação significativa com desfechos de interesse, como a adesão. No desenvolvimento do índice, foram levados em consideração que fatores como o número de medicamentos, a frequência de administração, as instruções para a administração e a forma farmacêutica prescrita influenciam na adesão do paciente à sua farmacoterapia e, conseqüentemente, constituem a complexidade do regime. Para tanto, foram feitas modificações na estrutura, no conteúdo e no sistema de pontuação do MCI.

O MRCI é composto por três seções: (i) seção A: relacionada às informações sobre a forma farmacêutica (comprimidos, cremes, sprays, entre outros), com 32 itens; (ii) seção B: avalia a frequência de administração (uma vez ao dia, dias alternados ou menos frequentes, entre outros), com 23 itens; e (iii) seção C: relativa às informações adicionais para a administração

dos medicamentos (quebrar ou triturar o comprimido, doses variadas, relação com alimentos), com 10 itens. Na seção A, os comprimidos e as cápsulas são considerados as formas farmacêuticas mais convenientes e, por isso, recebem peso um. Outras formas farmacêuticas são pontuadas de acordo com a dificuldade ou com o número de etapas necessárias para a sua utilização. Na seção B, a frequência “uma vez ao dia” foi considerada a mais fácil, recebendo peso um, enquanto as outras frequências recebem pontos adicionais de acordo com a sua dificuldade. Na seção C, as informações adicionais também recebem pontuações específicas, as quais aumentam de acordo com a sua dificuldade. O índice de complexidade total é a soma dos escores obtidos nas três seções individuais (GEORGE, 2004).

1.2.4 *Antiretroviral Medication Complexity Index*

O *Antiretroviral Medication Complexity Index* (AMCI) foi desenvolvido em 2006 por Dilorio *et al.*, com o objetivo de disponibilizar um instrumento para a mensuração da complexidade de terapias antirretrovirais.

Para a sua construção, foram utilizados o MCI e o EMTCI como modelos. Entretanto, diferentemente dos outros dois, o AMCI fornece uma medida autorrelatada da complexidade do regime. No desenvolvimento desse instrumento, a complexidade foi definida como um grupo de fatores interconectados que, tomados em conjunto, tornam a tarefa de administrar os medicamentos mais difícil; os componentes da complexidade são a dose, as ações para a administração e a experiência do paciente no uso do medicamento. Segundo essa definição, a complexidade aumenta com a frequência de administração e do número de comprimidos; com o número de ações necessárias para tomar o medicamento adequadamente; com a quantidade de tempo necessária para preparar e tomar os medicamentos; e com as experiências negativas associadas com o uso. Portanto, foram consideradas para a construção do AMCI as características dos medicamentos utilizados na terapia antirretroviral, tais como as doses mais comuns, as instruções especiais, as ações adicionais para a administração, o tamanho dos comprimidos e as reações adversas mais frequentes.

O AMCI operacionaliza a complexidade da terapia antirretroviral pela soma das características autorrelatadas em cinco seções: (i) informações adicionais (nome, número e concentração dos

medicamentos); (ii) *pill burden* (tamanho do medicamento multiplicado pelo número de comprimidos tomados diariamente); (iii) frequência de administração (duas vezes ao dia, a cada 12 horas); (iv) ações para a administração (tomar com alimentos, tomar com o estômago vazio, refrigerar o medicamento, entre outros); e (v) efeitos adversos (diarreia, náusea, entre outros). Na seção relativa ao *pill burden*, comprimidos grandes recebem pontuações mais altas, sendo que os tamanhos são divididos entre três categorias: pequenos, médios e grandes. A informação sobre a frequência é obtida por autorrelato do paciente e a pontuação é feita considerando o número de vezes que o medicamento é administrado diariamente ou o intervalo, em horas, entre as administrações, sendo que quanto mais difícil a posologia mais alta é a pontuação. Em relação às ações para administração, cada ação ou instrução recebe uma pontuação de acordo com o número de vezes que ela é requerida durante o dia. Os efeitos adversos são pontuados numa escala de quatro pontos que vai de 1 (não incomoda) a 4 (incomoda muito), sendo a escolha feita após as respostas do paciente a perguntas específicas. O escore total do AMCI é obtido pela soma dos escores individuais de cada seção (DILORIO, 2006).

1.2.5 Antiretroviral Regimen Complexity Index

Em 2007, Martin *et al.* desenvolveram o *Antiretroviral Regimen Complexity Index* (ARCI) com o objetivo de mensurar a complexidade de regimes antirretrovirais. Para o desenvolvimento desse instrumento, foram consideradas as características mais comuns da terapia e dos medicamentos antirretrovirais. Há uma versão eletrônica e online do instrumento.

O ARCI é composto por cinco seções: (i) número de medicamentos; (ii) posologia; (iii) forma farmacêutica; (iv) instruções dos medicamentos (tomar com alimento, tomar com estômago vazio, entre outras); e (v) preparação dos medicamentos antirretrovirais (refrigeração, reconstituição, entre outras). A quantidade total de medicamentos presentes na terapia antirretroviral é multiplicada por 0,5. Na seção relativa à posologia, são considerados o número de comprimidos por dose e o número de administrações diárias de cada medicamento e, também, se a terapia incluiu medicamentos com frequência de administração distinta e inconsistente em relação aos demais. Dessa forma, o sistema de escores incorpora o número mais alto de doses tomadas para qualquer medicamento da terapia, sendo que pontos adicionais

são dados a medicamentos com esquemas inconsistentes. Para representar o *pill burden*, o número de doses diárias é multiplicado pelo número de comprimidos por dose de cada medicamento, sendo os produtos somados para fornecer o número de comprimidos diários. Em relação à seção forma farmacêutica, os comprimidos foram utilizados como linha de base e, portanto, não recebem pontuação. Como as formas farmacêuticas líquidas devem ter a dose medida pelo paciente ou pelo seu cuidador, elas recebem um ponto, enquanto as formas parenterais recebem dois pontos. Na seção de instruções dos medicamentos, foi tomado como linha de base a ausência de instruções, sendo que a pontuação aumenta com o aumento da complexidade das instruções adicionais. Quanto à seção de preparo, pontuações mais altas são dadas aos preparos mais complexos requeridos pelo paciente ou pelo seu cuidador antes do uso do medicamento (MARTIN, 2007).

1.3 DESFECHOS CLÍNICOS ASSOCIADOS COM A COMPLEXIDADE

A farmacoterapia complexa é susceptível a erros, assim como os demais sistemas relacionados ao cuidado em saúde que apresentam complexidade elevada. Esquemas terapêuticos complexos podem levar a erros de medicação, visto que quanto mais difíceis de seguir maior é a chance de o paciente utilizá-lo inadequadamente (ADVINHA, 2014). Além disso, os regimes complexos são considerados como um importante preditor da habilidade que o paciente possui para o manejo da sua terapia (PAQUIN, 2013).

Portanto, terapias medicamentosas de alta complexidade são fatores de risco independentes para desfechos indesejáveis de saúde, tais como os erros de administração e a ocorrência de reações adversas (WIMMER, 2015). Em uma revisão sistemática, foi apontado que os escores de complexidade foram associados com a adesão, a sobrecarga para o cuidador, a qualidade de vida, a hospitalização e ao comparecimento às consultas médicas ou aos serviços de emergência (PAQUIN, 2013). Tais desfechos podem impactar a segurança do paciente, a efetividade do tratamento e aumentar o uso dos recursos de saúde (INGERSOLL, 2008; CORSONELLO, 2009; MANSUR, 2012).

Nesse contexto, considerando que a não-adesão à farmacoterapia é um dos notáveis desfechos associados à complexidade, a compreensão da relação entre esses fatores é fundamental para delinear ações e otimizar os resultados clínicos em saúde.

1.3.1 Complexidade e adesão aos medicamentos

Uma farmacoterapia complexa, composta por vários medicamentos, posologias complicadas e a necessidade de orientações especiais de administração dificulta o seguimento, o que pode provocar a perda de interesse e reduzir a adesão do paciente ao tratamento (ADVINHA, 2014).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a adesão pode ser definida como a extensão em que o comportamento de uma pessoa – administrar o medicamento, seguir uma dieta e/ou executar mudanças no seu estilo de vida – corresponde com as recomendações acordadas com o profissional da saúde (WHO, 2003). Atualmente, existem diferentes métodos para a avaliação da adesão aos medicamentos, entretanto, nenhum deles é considerado como padrão-ouro (OBRELI-NETO, 2012). Esses métodos podem ser divididos em: (i) diretos: compreendem técnicas laboratoriais para mensurar a concentração do fármaco ou de seus metabólitos em líquidos biológico, como a urina e o sangue; e (ii) indiretos: incluem informações obtidas a partir dos pacientes ou de outras estimativas indiretas (Quadro 1) (MILSTEIN-MOSCATI, 2000).

A adesão é um fenômeno multifatorial, composto por cinco dimensões diferentes: socioeconômica; relacionada ao sistema e à equipe de saúde; relacionada à doença; relacionada ao tratamento; e relacionada ao paciente (WHO, 2003). Portanto, as características socioeconômicas do paciente, tais como a idade, a renda, a perda da capacidade cognitiva, a prescrição de terapias medicamentosas complexas (OBRELI-NETO, 2010) e a ocorrência de eventos adversos aos medicamentos (STANGE, 2012), podem determinar a adesão. Dentre esses fatores, a complexidade da farmacoterapia tem sido apontada como um dos principais determinantes da não-adesão ao tratamento medicamentoso (CORRER, 2005; MELCHIORS, 2007).

A não-adesão é considerada como um dos maiores problemas de saúde pública (WHO, 2003), visto que ela é um fenômeno prevalente e persistente, particularmente para pacientes com doenças crônicas (LEHANE, 2007). Estimativas apontam que a não-adesão ao tratamento das doenças crônicas varia entre 30% e 50% em todo o mundo, sendo mais pronunciada para a terapia medicamentosa (MORGADO, 2010). Nos países desenvolvidos, a estimativa é de que 50% dos pacientes com doenças crônicas sejam não-aderentes e que para países em desenvolvimento a taxa possa ser superior (WHO, 2003). Na literatura relativa à adesão às doenças crônicas, a complexidade é discutida como o fator contribuinte mais importante para a não-adesão (HINKIN, 2002).

Quadro 1: Principais métodos de mensuração da adesão à farmacoterapia (OBRELI-NETO, 2012; SOUZA, 2014; LAWRENCE, 2017)

Categoria	Características
Métodos diretos	
Detecção do fármaco/metabólito em fluido biológico	Utilização de técnicas analíticas laboratoriais para a detecção da concentração do fármaco ou de seus metabólitos em amostras de urina ou de sangue do paciente
Detecção de marcador químico em fluido biológico	Administração de um marcador químico ao paciente e posterior coleta de amostra de fluido biológico: urina ou sangue. É feita a detecção laboratorial da concentração do marcador na amostra coletada.
Observação direta do paciente	O paciente é observado por um profissional da saúde, o qual verifica se o medicamento foi administrado no horário e dose prescrita.
Métodos indiretos	
Autorrelato	Perguntas abertas: o paciente é entrevistado por meio de perguntas abertas, geralmente não ameaçadoras e sem pré-julgamentos, a fim de verificar o seu comportamento de adesão. Ex.: “Conte-me como você utiliza os seus medicamentos?”
	Questionário estruturado: conjunto de questões diretas que verificam a atitude do paciente em relação a sua farmacoterapia e o seu comportamento de adesão. Ex.: Teste de Morisky-Green
Diário do paciente	O paciente registra diariamente em um caderno todos os eventos relacionados à utilização dos seus medicamentos, tais como horário, quantidade, interferências externas, dificuldades, etc. Esse caderno é entregue periodicamente ao profissional da saúde para que seja verificado o comportamento de adesão do paciente.
Contagem de comprimidos	Contagem manual dos comprimidos e posterior verificação da coincidência entre a quantidade utilizada e a quantidade que deveria ter sido utilizada em um determinado período.
Registro de dispensação	São utilizados os registros da dispensação dos medicamentos na farmácia. Posteriormente, é analisada a coincidência entre a periodicidade com que os medicamentos são retirados pelo paciente e o intervalo ideal de retirada.
<i>Medication Event Monitoring System</i>	Dispositivo eletrônico que monitora a adesão pelo registro do número de vezes e do horário que o paciente retira o medicamento da embalagem.

A baixa adesão pode causar consequências negativas para o paciente (MCDONALD, 2012) e para o sistema de saúde, com aumento da morbimortalidade, das taxas de admissão hospitalar e dos custos do tratamento (LEE, 2012; MCDONALD, 2012; STANGE, 2012). Dessa forma, torna-se fundamental a mensuração da complexidade do regime nos diferentes grupos etários e problemas de saúde, a fim de promover estratégias para a simplificação e aumento da adesão à farmacoterapia.

1.4 PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DE INSTRUMENTOS

Os instrumentos são ferramentas que permitem a observação sistematizada de um fenômeno, a partir da operacionalização do seu construto em tarefas. Por sua vez, o construto é o conceito teórico do fenômeno sobre o qual se deseja investigar. Dessa forma, os instrumentos permitem estudar e, conseqüentemente, entender um fenômeno, como as características de indivíduos ou de grupos de interesse, podendo ser aplicados tanto no meio científico como no profissional (URBINA, 2007).

A qualidade dos dados obtidos por um instrumento é determinante para a interpretação e a realização de inferências sobre os seus resultados (MONTEIRO, 2014). Nesse sentido, é necessário que o instrumento seja válido, preciso e normatizado (PASQUALI, 2004).

A validade é uma propriedade psicométrica que avalia o grau em que um instrumento mede aquilo que ele se propõe a medir (KESLEY, 1986). Portanto, considera a adequação entre o fenômeno que se deseja estudar e o conceito teórico que se propõe a medir com o instrumento (MONTEIRO, 2014). Essa propriedade depende do contexto sociocultural e linguístico no qual o instrumento será utilizado (CARMINES, 1979). Portanto, é preciso que a validade seja testada toda vez que se muda o contexto de aplicação do instrumento (URBINA, 2007) e deve ser sempre relacionada a sua finalidade, visto que um teste pode ser válido para um objetivo, mas não para o outro (MONTEIRO, 2014).

A confiabilidade ou a fidedignidade diz respeito à precisão de um instrumento, ou seja, à sua capacidade de medir sem erros, o que significa que um mesmo teste, medindo os mesmos indivíduos em ocasiões diferentes, produzem resultados idênticos. No entanto, sabe-se que o

erro está sempre presente em qualquer tipo de medida e, nesse sentido, quanto mais próximos ou correlacionados forem os resultados, mais preciso será o instrumento e menor será o erro cometido por suas medidas (PASQUALI, 2004). Portanto, a confiabilidade avalia o quanto um instrumento produz o mesmo resultado em repetidas tentativas de estimação da medida (MONTEIRO, 2014). Dentre as definições existentes para essa propriedade, se encontra a capacidade de um instrumento reproduzir um resultado de forma consistente no tempo e no espaço ou com observadores diferentes, quando utilizado corretamente (CONTANDRIOPOULOS, 1997).

O escore bruto produzido por um instrumento, por si só, não transmite um significado (URBINA, 2007). É preciso que haja uma contextualização do escore para que, posteriormente, ele seja interpretado (PASQUALI, 2004). Nesse contexto, a normatização está relacionada a um conjunto de técnicas adotadas para uniformizar a interpretação dos escores obtidos por um instrumento, ou seja, à adoção de critérios para a atribuição de significado aos seus escores. Dessa forma, ela permite a comparação dos escores obtidos pelo mesmo indivíduo em momentos diferentes ou de escores obtidos por diferentes indivíduos, além de determinar a posição que um indivíduo ocupa no fenômeno medido pelo instrumento (LOBÃO, 2012).

Os instrumentos disponíveis para a mensuração da complexidade da farmacoterapia, relatados em seção anterior, passaram por processos de determinação da sua validade e confiabilidade. Entretanto, eles não tiveram os seus escores normatizados. No Quadro 2, são apresentadas as propriedades psicométricas avaliadas no processo de validação original desses índices de complexidade.

Quadro 2: Propriedades psicométricas avaliadas no processo de validação original dos índices de complexidade

Índice	Amostra			Confiabilidade		Validade		
	População	Idade [#]	n	Inter	Intra	Critério	Construto	Conteúdo
MCI	Idosos	73,4	36		X	X		
EMTCI	Epilepsia	43,2	317	X	X	X	X	X
MRCI	DPOC	69	134	X	X	X	X	X
AMCI	HIV	41,6	247	X	X	X	X	
ARCI	HIV	67	15,3	X	X		X	

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana, Intra: confiabilidade intraexaminador; inter: confiabilidade interexaminador; n: número de participantes

média

1.4.1 Validação do *Medication Complexity Index*

A validação do MCI, realizada por Kelley em 1988, foi conduzida pela determinação da validade de critério do instrumento. Para tanto, um painel de *experts* - formado por enfermeiros com especialidade em geriatria - realizou um *ranking* da ordem de complexidade de diferentes farmacoterapias. Posteriormente, esse *ranking* foi comparado com os escores de complexidade obtidos pela aplicação do MCI às mesmas prescrições. A comparação dos escores foi feita por meio da Correlação de Spearman, que resultou em um coeficiente de 0,89, indicando alta correlação e a validade de critério do MCI.

A confiabilidade foi avaliada pelo teste-reteste. Nessa análise, enfermeiros utilizaram o MCI para avaliar a complexidade das mesmas prescrições em duas ocasiões distintas, respeitando-se um intervalo de duas semanas entre as avaliações. Foram obtidas concordâncias de 80-100% entre os dois momentos. Índices de confiabilidade mais baixos foram encontrados para regimes mais complexos (KELLEY, 1998; CONN, 1991). Tais resultados suportam a confiabilidade do MCI para a mensuração de regimes de baixa complexidade.

1.4.2 Validação do *Epilepsy and Medication Treatment Complexity Index*

A validação inicial do EMTCI, realizada por Dilorio *et al.* (2003), foi conduzida pelo teste de validade de conteúdo, a qual foi analisada por enfermeiros que tratavam de pessoas com epilepsia. Os enfermeiros revisaram o EMTCI em relação a sua clareza, completude e acurácia. Essa avaliação sugeriu que o índice capturava informações apropriadas sobre a complexidade do processo de tomada de medicamentos presentes na farmacoterapia.

Por sua vez, a confiabilidade foi analisada pela confiabilidade interexaminador, realizada tanto para as seções individuais quanto para o escore total do instrumento, e intraexaminador, realizada para o escore total do EMTCI. Para a comparação dos escores foi utilizado o Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC). No teste da confiabilidade interexaminador, quatro enfermeiros aplicaram o EMTCI a dez terapias comumente utilizadas na epilepsia, sendo que o ICC obtido variou de 0,96 a 0,99 entre as sessões e o escore total, indicando alta concordância.

A confiabilidade intraexaminador foi testada pela comparação dos escores do EMTCI, obtidos por três enfermeiros para dez terapias e em dois momentos diferentes, respeitando-se um intervalo de duas semanas entre as aplicações. O ICC variou de 0,98 a 0,99 entre os três enfermeiros, indicando ótima confiabilidade intraexaminador.

Foram feitas análises adicionais de validade e confiabilidade, utilizando-se prescrições de participantes de um estudo de automanejo da epilepsia. A confiabilidade teste-reteste foi avaliada pela aplicação do EMTCI à terapia de 16 pacientes, pelos mesmos enfermeiros e em dois tempos diferentes. Os escores foram comparados para as seções individuais e para o escore total, utilizando-se o Coeficiente de Correlação de Pearson, que variou de 0,61 a 0,79; e o ICC, que variou de 0,19 a 0,80. Tais resultados indicam que a confiabilidade variou de baixa a moderada entre as seções. A validade de critério foi analisada por quatro enfermeiros que tratavam de pessoas com epilepsia, os quais fizeram um *ranking* de complexidade de dez esquemas medicamentosos. A média do *ranking* foi comparado com a média de escores do EMTCI obtido por três outros enfermeiros, para os mesmos regimes. Foi calculada a Correlação de Spearman, obtendo-se um coeficiente de -0,663, que indica uma correlação moderada e evidencia a validade de critério do instrumento. A validade de construto foi analisada por meio da correlação dos escores do EMTCI com as respostas a conceitos teóricos relevantes, tais como o número de visitas ao médico, a hospitalização, o número de convulsões, entre outros, sendo que a maioria dos resultados foi significativa e na direção esperada, indicando a validade de construto do instrumento (DILORIO, 2003).

1.4.3 Validação do *Medication Regimen Complexity Index*

A confiabilidade e a validade do MRCI foram testadas por George *et al.* (2004) em esquemas terapêuticos de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), participantes de um ensaio clínico randomizado. A validade de critério foi analisada por um painel de cinco membros, composto por um *expert* em adesão, um acadêmico de farmácia, um enfermeiro pesquisador, um farmacêutico clínico e um profissional especialista em revisão da terapia medicamentosa domiciliar. Cada membro do painel fez um *ranking* da ordem de complexidade de seis prescrições, usando os seus julgamentos profissionais, de acordo com a dificuldade de

lidar com o regime, mas sem levar em consideração qualquer característica clínica e relacionada ao fármaco ou ao paciente. Após terminado, os membros revelaram o seu *ranking* para o grupo e comentaram sobre a racionalidade utilizada para fazê-lo. As discussões adicionais levaram a modificações no *ranking* de alguns membros. Posteriormente, foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Spearman para comparar o *ranking* individual e consensual do painel de *experts* com os escores de complexidade obtido pelo MRCI, sendo que a correlação variou de moderada a alta (*rankings* individuais: 0,657 a 1,000; *ranking* consensual: 1,000), indicando a validade de critério do instrumento. O MRCI foi mostrado ao painel de *experts* para que eles fizessem comentários, resultando em modificações finais no instrumento. Não houve mudanças no *ranking* após a utilização da versão final do MRCI. A validade de construto foi analisada pela validade convergente-discriminante, utilizando-se 25 prescrições. Para testar a validade convergente, foi feita a correlação entre os escores de complexidade do MRCI e o número de medicamentos, utilizando-se o Coeficiente de Correlação de Spearman. Foi obtida alta correlação ($\rho=0,9$; $p<0,0001$), indicando a validade convergente do instrumento. A validade discriminante foi testada pela correlação entre os escores de complexidade do MRCI e a idade ($\rho=0,34$; $p=0,1$); e o gênero, por meio do Teste de Wilcoxon ($p=0,487$). Não houve correlações significativas, o que atesta a validade discriminante do MRCI.

Para avaliar a confiabilidade, dois farmacêuticos fizeram aplicações independentes do MRCI em 25 prescrições e em duas situações distintas, respeitando-se um intervalo de duas semanas entre elas. Foi utilizado o ICC para a comparação dos escores, o qual demonstrou alta confiabilidade interexaminador (escore total: 0,991; seção A: 0,978; seção B: 0,979; seção C: 0,977) e intraexaminador (escore total: 0,995 e 0,996; seção A: 0,991 e 0,979; seção B: 0,985 e 0,997; e seção C: 0,994 e 0,994) (GEORGE, 2004).

O MRCI possui adaptações para diferentes idiomas, como o português (MELCHIORS, 2007); o alemão (STANGE, 2012); o espanhol (SAEZ DE LA FUENTE, 2016) e o turco (OKUYAN, 2016). No quadro 3, estão apresentadas as propriedades psicométricas obtidas nos processos de adaptações do instrumento para essas culturas.

Quadro 3: Propriedades psicométricas das versões adaptadas do MRCI

Versão do MRCI	Amostra	Confiabilidade		Validade de Construto	
		INTER	INTRA	Convergente	Divergente
Brasil	DM II (n=95)	<u>ICC</u> A: >0,98 B: >0,98 C: >0,98 Total: 0,99	<u>ICC</u> A: 1,00 B: 0,99 C: 0,99 Total: 0,997	<u>Nº Medicamento*</u> A: 0,37; p<0,001 B: 0,86; p<0,001 C: 0,76; p<0,001 Total: 0,86; p<0,001	<u>IMC*</u> A: -0,08; P>0,05 B: 0,05; P>0,05 C: 0,04; P>0,05 Total: 0,02; P>0,05 <u>Gênero**</u> Total: p = 0,873
Alemanha	Pacientes Hospitalizados (n=20)	<u>ICC</u> A: 0,829 B: 0,984 C: 0,866 Total: 0,977	<u>ICC</u> A: 0,874 B: 0,993 C: 0,973 Total: 0,984	<u>Nº medicamento</u> A: 0,61; p<0,005 B: 0,92; p<0,001 C: 0,51; p<0,023 Total: 0,91; p<0,001	—
Espanha	Idosos Hospitalizados (n=60)	<u>ICC</u> 0,988	<u>ICC</u> Total: 0,989 e 0,994	<u>Nº medicamento***</u> A: 0,613; p<0,001 B: 0,902; p<0,001 C: 0,535; p<0,001 Total: 0,883; p<0,001	<u>Gênero</u> p=0,27 <u>Idade***</u> -0,290; p=0,024
Turquia	Idosos (n=100)	*** A: 0,995 B: 0,991 C: 0,971 Total: 0,995	*** A: 1,000 B: 1,000 C: 1,000 Total: 1,000	<u>Nº medicamento***</u> Total: 0,930; p<0,001	<u>Gênero#</u> p>0,05 <u>Idade***</u> A: 0,108; p>0,05 B: 0,085; p>0,05 C: 0,043; p>0,05 D: 0,107; p>0,05

DM II: Diabetes mellitus tipo II; ICC: Coeficiente de Correlação intraclasse; INTER: confiabilidade interexaminador; INTRA: Confiabilidade intraexaminador; n: número de participantes.

*Coeficiente de Correlação de Pearson; ** Teste t de *Student*; ***Coeficiente de Correlação de Spearman; # Mann Whitney U test.

1.4.3.1 Adaptação do Medication Regimen Complexity Index para o Brasil

Em 2007, Melchior *et al.* traduziram e validaram o MRCI para o português do Brasil em uma população de pacientes com diabetes mellitus do tipo II. Após a adaptação, o instrumento foi denominado Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT). A validade de construto foi testada pela validade convergente-discriminante. Na validade convergente, foi feita correlação entre os escores do instrumento e o número de medicamentos. Para tanto, foi utilizada a Correlação de Person, obtendo-se um índice de $r = 0,86$ ($p < 0,001$). A validade discriminante foi analisada pela correlação do escores com o Índice de Massa Corporal (IMC), utilizando-se

a correlação de Pearson ($r = 0,02$; $p = 0,790$), e com o gênero, utilizando-se o teste *t* de *Student* ($15,5 \pm 7,1$ vs. $15,8 \pm 8,9$; $p=0,873$). Tais resultados confirmam a validade de construto da versão adaptada do instrumento.

A confiabilidade intraexaminador foi avaliada pelo teste-reteste, por meio da aplicação do ICFT em dois momentos diferentes e pelo mesmo avaliador, respeitando-se um intervalo de um mês entre as aplicações ($ICC=0,997$; $p<0,001$). Na confiabilidade interexaminador, foram comparados os escores do ICFT obtidos por dois avaliadores diferentes ($ICC= 0,99$; $p< 0,001$). Os resultados demonstraram bom desempenho em relação à confiabilidade do instrumento (MELCHIORS, 2007).

1.4.4 Validação do *Antiretroviral Medication Complexity Index*

A validação do AMCI, realizada por Dilorio *et al.* (2006), foi conduzida em participantes de um estudo experimental, desenhado para promover a adesão aos medicamentos antirretrovirais. Para testar a confiabilidade interexaminador, a equipe do projeto – formada por três enfermeiros e um educador físico – avaliou duas prescrições, e dois enfermeiros avaliaram três prescrições, utilizando o AMCI. Foi empregado o ICC para comparar os escores, obtendo-se graus de confiabilidade que variaram entre baixo a alto, de acordo com a seção e o grupo de avaliadores que aplicou o instrumento (seções individuais: 0,72 a 1,00 – equipe, e 0,33 a 1,00 - enfermeiros; escore total: 0,89 – equipe, e 0,57 - enfermeiros). Na confiabilidade intraexaminador, foi avaliado o teste-reteste, no qual o AMCI foi aplicado nos mesmos pacientes ($n=23$), utilizando os mesmos medicamentos em dois tempos distintos. Foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Spearman, com resultados que variou entre baixa e alta confiabilidade, segundo a seção e o grupo de avaliadores que aplicou o AMCI (seções individuais: 0,297 a 0,988 - mesmos avaliadores, e 0,200 a 0,922 - avaliadores diferentes; escore total: 0,791 - mesmos avaliadores, e 0,766 - avaliadores diferentes).

Para testar a validade de critério, foi apresentado a três enfermeiros três prescrições, contendo informações detalhadas da farmacoterapia, tais como o número de medicamentos, a frequência de administração, as ações para a administração e os efeitos adversos. Foi dada a definição de complexidade do regime medicamentoso e, usando os seus julgamentos clínicos, os enfermeiros

ranquearam as farmacoterapias em ordem decrescente de complexidade. Posteriormente, eles aplicaram o AMCI para as mesmas farmacoterapias. Os escores do AMCI foram comparados com o *ranking*, obtendo-se forte correlação, o que evidencia a validade de critério do instrumento. Por sua vez, a validade de construto foi analisada pela correlação entre os escores do AMCI e a adesão autorrelatada, obtida para 17 indivíduos e por diferentes métodos. Houve associação entre os escores do AMCI e algumas estratégias utilizadas para mensurar a complexidade, evidenciando a validade de construto do instrumento (DILORIO, 2006).

1.4.5 Validação do *Antiretroviral Regimen Complexity Index*

Para a validação do ARCI, realizada por Martin *et al.* (2007), foram utilizados esquemas antirretrovirais de crianças e adultos acompanhados em uma clínica pediátrica de HIV. No teste da confiabilidade interexaminador, três avaliadores – dois psicólogos e um estudante de psicologia – aplicaram o instrumento a 20 prescrições. Foi empregado o ICC para comparar os escores, obtendo-se alta confiabilidade interexaminador (ICC= 0,97). A confiabilidade intraexaminador foi avaliada pelo teste-reteste, conduzido pela aplicação do ARCI a 20 esquemas de tratamento, por dois dos avaliadores e em dois momentos diferentes, respeitando-se um intervalo de duas semanas entre as aplicações. Foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Pearson, obtendo-se alta confiabilidade teste-reteste ($r=0,98$).

Para analisar a validade de critério, 67 prescrições foram ordenadas de acordo com o escore crescente de complexidade obtido pelo ARCI. Os esquemas foram divididos em quintis, sendo que um esquema de cada quintil foi escolhido randomicamente. Posteriormente, quatro avaliadores adicionais – dois enfermeiros, um médico e um neurologista pediátrico, com experiência no cuidado a pessoas que convivem com HIV/AIDS - ranquearam os cinco esquemas em ordem crescente de complexidade, utilizando o seu julgamento clínico. O *ranking* foi comparado com os escores obtidos pelo ARCI, sendo que as ordens se coincidiram, indicando a validade de critério do instrumento. A validade de construto foi testada pela validade discriminante. Para tanto, foi analisada a correlação entre os escores do ARCI, aplicado a 67 regimes, com o nível de escolaridade do cuidador, o gênero do paciente e a relação cuidador-paciente (biológica, não-biológica). Foi utilizado o teste *t* e, como previsto, o ARCI

não se correlacionou com o nível educacional ($r = -0,12$, $p = 0,34$); como gênero ($t = 0,45$, $p = 0,660$) e com a relação cuidador-paciente (biológica *versus* não-biológica, $t = 0,84$, $p = 0,40$). Os resultados demonstraram a validade de construto do ARCI (MARTIN, 2007).

1.5 IDOSOS E A COMPLEXIDADE DO REGIME MEDICAMENTOSO

A população mundial está envelhecendo como resultado de uma transição demográfica que se caracteriza pela diminuição da taxa de fecundidade e mortalidade, com consequente aumento do número de pessoas idosas (LEE, 2003). Quase todos os países do mundo têm experimentando uma elevação na proporção de idosos na sua população, sendo que esse crescimento está projetado para acelerar nas próximas décadas. A previsão é que entre os anos 2015 e 2030 a quantidade de idosos com idade maior ou igual a 60 anos aumente em 56%, passando de 901 milhões para 1,4 bilhões em todo o mundo. Em 2050, a expectativa é que esse número atinja um valor próximo a 2,1 bilhões, mais que o dobro em comparação com 2015. Além disso, nos próximos 15 anos, o crescimento mais rápido é esperado para os países da América Latina e no Caribe, que poderão apresentar um aumento de 71% na sua população idosa (UNITED NATIONS, 2015).

É possível observar o mesmo fenômeno de envelhecimento populacional no Brasil, que também é consequência do processo de transição demográfica (VASCONCELOS, 2012). Entre os anos 1990 e 2040 percebe-se uma redução da população com menos de 15 anos, uma estagnação na faixa etária entre 15 e 60 anos e um crescimento de pessoas idosas, com idade maior que 60 anos (MENDES, 2012). No país, o seguimento da população com maior incremento é o de idosos, com taxa de crescimento superior a 4% entre os anos de 2012 e 2022. A expectativa é que o número de pessoas com idade maior ou igual a 60 anos no Brasil atinja 1,5 milhões e 73,5 milhões nos anos 2030 e 2060, respectivamente (EVATI, 2015).

O envelhecimento está relacionado com a presença de comorbidades e com a utilização de múltiplos medicamentos (ADVINHA, 2102). Em indivíduos idosos, há uma alta prevalência de comorbidades, sendo que 55% a 98% dos idosos possuem duas ou mais doenças crônicas (MARENGONI, 2011), que, geralmente, são tratadas com múltiplos medicamentos (BOYD, 2005). Os idosos correspondem à faixa etária com maior consumo de medicamentos

(ADVINHA, 2102) e mais de 30% de todos os medicamentos prescritos nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos são para idosos (MANSUR, 2012). Estima-se que 70% dos indivíduos idosos usem medicamentos e que 20% deles façam um consumo médio de três medicamentos concomitantes (PEREIRA, 2004), o que favorece o uso de polifarmácia por essa população (MANSUR, 2012). Esse cenário faz com que as farmacoterapias complexas sejam comuns entre os idosos (WIMMER, 2015).

Além do número de medicamentos, os outros fatores que influenciam a complexidade, tais como a frequência de administração ou as informações adicionais para a administração, podem ser particularmente importantes para pessoas idosas. Embalagens resistentes a crianças ou a necessidade de partir o comprimido podem apresentar-se como um desafio para idosos com destreza limitada (WIMMER, 2016). Os idosos são considerados pacientes especiais, visto que eles esquecem os horários de administração dos seus medicamentos (PEREIRA, 2004). Tais características podem aumentar o grau de dificuldade no uso da sua farmacoterapia.

Apesar de ser comum entre idosos, a complexidade associa-se com desfechos negativos de saúde. Em uma revisão sistemática, foi apontado que a complexidade da terapia medicamentosa se associou com a adesão e a hospitalização em indivíduos idosos. Além desses desfechos, nessa revisão foram apresentados estudos em que a complexidade da farmacoterapia foi associada com a habilidade de administrar os medicamentos como prescrito, com erros de autoadministração dos medicamentos e com a mortalidade (WIMMER, 2016). Dessa forma, o envelhecimento populacional torna importante o desenvolvimento de estratégias de melhoria da assistência aos idosos, os quais possuem uma demanda crescente por produtos e serviços de saúde.

No Brasil, a Atenção Primária à Saúde (APS) é a porta de entrada dos pacientes no sistema público (BRASIL, 2007). Ela é a escolha da maioria da população idosa quando se diz respeito à porta de entrada para atendimentos mais complexos (ARAÚJO, 2012). Nesse cenário, a disponibilidade de um instrumento de mensuração da complexidade, com adequada qualidade psicométrica, pode ser um recurso útil para a pesquisa farmacoepidemiológica e para o manejo clínico dos pacientes atendidos na APS (GEORGE, 2004).

Revisões sistemáticas demonstraram que, dentre os instrumentos disponíveis para a mensuração da complexidade, o MRCI foi o mais utilizado (PAQUIN, 2013; WIMMER 2016). Além disso,

o MRCI é descrito na literatura como um instrumento que possui qualidade psicométrica adequada para mensuração da complexidade da terapia medicamentosa (STANGE, 2012) e o que foi mais testado em relação a sua validade de construto (PAQUIN, 2013). No entanto, estudos farmacoepidemiológicos apontam que os pontos críticos na determinação da complexidade da farmacoterapia podem variar de acordo com as características da população estudada (MELCHIORS, 2007), o que pode impactar nas propriedades psicométricas dos instrumentos de mensuração da complexidade.

Apesar do tempo decorrido desde o desenvolvimento do MRCI, ainda não foram propostas categorias de complexidade para esse instrumento na população de idosos. Dessa forma, normatizar o MRCI pode aumentar a qualidade da mensuração da complexidade, permitindo uma melhor compreensão dos escores obtidos e aumentando a aplicabilidade desse instrumento na prática clínica e no cuidado farmacêutico aos idosos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as propriedades psicométricas - validade e confiabilidade - e normatizar o ICFT para a população de idosos atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Belo Horizonte. Avaliar a natureza da associação entre a complexidade da farmacoterapia e a adesão aos medicamentos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Descrever a população de idosos atendidos nas duas UBS, segundo as suas características sociodemográficas, clínicas, funcionais e farmacoterapêuticas.

2.2.2 Determinar as propriedades psicométricas validade e confiabilidade do ICFT para os idosos atendidos nas UBS.

2.2.3 Normatizar o instrumento ICFT para os idosos atendidos nas UBS.

2.2.4 Explorar a medida complexidade da farmacoterapia, enfocando a sua associação com a adesão aos medicamentos, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

3 MÉTODOS

3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Foi realizada uma revisão sistemática para responder à seguinte pergunta de estudo “A complexidade da farmacoterapia está associada com a adesão aos medicamentos?”. A revisão foi conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA - statement* (MOHER, 2009).

3.1.1 Localização dos estudos

A busca pelos estudos foi conduzida nas seguintes bases eletrônicas de dados: (i) MEDLINE (via Pubmed), (ii) Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), (iii) The Cochrane Library (via Wiley), (iv) Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) (via EBSCO) e (v) PsycINFO (via American Psychological Association - APA), compreendendo os estudos publicados desde o seu lançamento até março de 2016. As estratégias de busca utilizadas em cada uma das bases estão descritas no Apêndice A. As seguintes categorias de termos, com seus respectivos sinônimos, foram utilizadas para: (i) a exposição: *medication regimen complexity* e *medication complexity index*; e (ii) o desfecho: *medication adherence* e *compliance*.

Para identificar eventuais estudos relevantes publicados e não capturados pela estratégia de busca inicial, foi realizada uma busca manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados.

3.1.2 Seleção dos estudos

Foram identificados e excluídos os estudos em duplicata, utilizando-se o software *EndNote Viewer* versão X7.4. A avaliação dos estudos quanto aos critérios de inclusão e exclusão foi realizada por par independente de revisores na seguinte ordem: (i) títulos; (ii) resumos; e (iii) leitura completa dos estudos selecionados. Casos de discordância entre os revisores quanto à inclusão dos estudos na revisão, foram resolvidos por um terceiro revisor.

3.2.2.1 Critérios de inclusão

Tipo de estudos: Estudos com análise quantitativa e de delineamento do tipo coorte, caso-controle, transversal ou experimental. Os estudos deveriam avaliar a associação entre a complexidade farmacoterapia e a adesão aos medicamentos e ser publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português. Não houve limite para a data de publicação dos estudos; *tipo de participantes:* Estudos com participantes de qualquer idade e sexo, que estivessem em qualquer tipo de tratamento farmacológico; *tipo de exposição:* a exposição complexidade do esquema medicamentoso poderia ser mensurada por qualquer método, tais como os índices de complexidade (ex.: MRCI, AMCI, EMTCI), o número de medicamentos ou a frequência de administração; *tipo de desfecho:* o desfecho adesão aos medicamentos também poderia ser mensurado por qualquer tipo de método específico para esse fim, tais como as medidas de autorrelato, os registros de dispensação, a contagem de medicamentos ou as medidas de concentração plasmática do fármaco.

3.1.2.2 Critérios de exclusão

Estudos experimentais não realizados em humano ou de avaliação farmacocinética e/ou farmacodinâmica; estudos com análise qualitativa; avaliações econômicas, revisões de literatura; relatos ou séries de caso, resumos, estudos de validação, estudos quase-experimentais; protocolos clínicos; protocolos de revisão sistemática, comentários/respostas ao autor; capítulos de livro; cartas; newsletters e notas do editor, estudos não relacionados às

medidas de adesão e complexidade; estudos não disponíveis na íntegra; estudos com restrição de idioma e estudos que não correlacionaram a complexidade e a adesão.

3.1.3 Extração dos dados

Após a leitura minuciosa dos estudos selecionados, foram coletados os seguintes dados: título, autor, ano de publicação, número de participantes, grupo etário, condição de saúde, estratégia de mensuração da complexidade e da adesão, delineamento, método de apresentação das medidas de complexidade e adesão, método estatístico e valor de p e/ou intervalo de confiança para a análise estatística da associação entre a complexidade e a adesão. Para coletar os dados, foi utilizada uma planilha eletrônica desenvolvida pelos autores.

3.1.4 Avaliação de qualidade

Foi analisada a qualidade metodológica dos estudos incluídos, por par de revisores independentes, utilizando-se escalas padrão, de acordo com o delineamento de cada estudo: (i) escala de Loney (LONEY, 1998) para os estudos transversais; e (ii) NewCastle-Otawa Scale para os estudos longitudinais (WELLS, 2014). Casos de discordâncias foram solucionados por um terceiro revisor.

3.1.5 Registro

O protocolo da revisão sistemática, documentando os métodos de busca, seleção, extração de dados e avaliação da qualidade metodológica dos estudos, foi registado no PROSPERO *International Prospective Register of Systematic Reviews*, sob o número CRD42016051835 (ANEXO I).

3.2 VALIDAÇÃO E NORMATIZAÇÃO DO ICFT

Este estudo integra o projeto de pesquisa “Compreensão do tratamento medicamentoso por idosos atendidos em UBS em Belo Horizonte”, cujo objetivo foi avaliar as características associadas à compreensão da farmacoterapia entre idosos atendidos em duas UBS de Belo Horizonte (PINTO, 2015).

3.2.1 Delineamento e local do estudo

Estudo metodológico transversal, realizado nas UBS Pompéia e Paraíso, localizadas no Distrito Sanitário Leste do município de Belo Horizonte, região sudeste do Brasil, no período de novembro de 2013 a abril de 2014.

3.2.2 População do estudo

A população do estudo foi composta por indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, que receberam pelo menos um medicamento nas farmácias das UBS estudadas e que estavam portando pelo menos um medicamento no momento da entrevista.

Para o cálculo do tamanho da amostra, foram utilizadas as informações disponíveis no sistema informatizado das farmácias das UBS estudadas (Sistema de Gestão em Rede - SISREDE). A partir dessas informações, foi constatado que a média mensal de atendimentos de idosos, por ambas as farmácias, no período de janeiro a outubro de 2013 foi de 483 indivíduos. Como o atendimento era mensal, partiu-se da premissa de que os idosos foram os mesmos e que eles compareceram às farmácias uma vez ao mês para buscar os seus medicamentos de uso crônico. Assim, foi considerada uma população finita de 483 indivíduos, prevalência de 50% para todas as características observadas, nível de significância de 5%, intervalo de confiança (IC) de 95%, o que totalizou 215 idosos. O cálculo da amostra foi realizado no software *Open Epi* versão

3.01. A seleção da amostra foi consecutiva e por conveniência, sendo que os idosos foram abordados no momento da retirada mensal dos seus medicamentos nas farmácias das UBS.

3.2.3 Coleta de dados

Para a coleta de dados, foram realizadas entrevistas face a face, utilizando-se um questionário estruturado, contendo perguntas sobre as características sociodemográficas, clínicas, funcionais e relacionadas à utilização de medicamentos (Apêndice B). Em casos de dados omissos no questionário, quando possível, as informações foram complementadas com consulta aos prontuários e/ou ao sistema informatizado da farmácia. As entrevistas foram realizadas por farmacêuticos e acadêmicos de farmácia e medicina, previamente treinados.

O banco de dados foi criado no programa *EpiInfo* versão 3.5.4 (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos*) e submetido à avaliação de consistência por meio da redigitação de 10% dos dados de cada UBS, demonstrando ótima consistência.

3.2.4 Variáveis

A complexidade foi mensurada utilizando-se a versão do MRCI traduzida e adaptada para o português do Brasil - o ICFT - a qual mantém a apresentação e estrutura original do instrumento (MELCHIORS, 2007) (Anexo II). O ICFT é dividido em três seções: A) avalia as formas farmacêuticas, com 32 itens; B) avalia a frequência de administração, com 23 itens; C) avalia as informações adicionais relacionadas ao uso do medicamento, tais como horários específicos, uso de alimentos, necessidade de ações mecânicas para a administração (partir ou triturar o comprimido, entre outros), com 10 itens (MELCHIORS, 2007). Cada seção do instrumento foi pontuada por meio da análise da prescrição do paciente e o índice de complexidade total foi obtido a partir da soma dos escores individuais das três seções.

O restante das variáveis foi agrupado em: (i) características sociodemográficas (gênero, idade, nível de escolaridade, morar sozinho, renda, estado civil, etnia); (ii) características clínicas

(número de comorbidades e cognição); (iii) características funcionais (atividades básicas e instrumentais de vida diária); (iv) características relacionadas à utilização de medicamentos (número de medicamentos e adesão).

A adesão ao tratamento medicamentoso foi avaliada empregando-se a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens, proposta por Morisky *et al.* em 2008 (MMAS-8) e adaptada para o Português do Brasil por Oliveira-Filho *et al.* (2012). O grau de adesão terapêutica foi determinado de acordo com a soma de todas as respostas corretas, sendo considerada como (i) adesão: a obtenção de 8 pontos e (ii) não-adesão: a obtenção < 8 pontos. A cognição foi avaliada pelo Mini Exame do Estado Mental, proposto por Folstein *et al.* (1975) e adaptado para o Português do Brasil por Bertolucci *et al.* (1994) e Lourenço e Veras (2006). Foram considerados indivíduos com incapacidade cognitiva aqueles que apresentaram como resultado escore: (i) 13 pontos para analfabetos; (ii) 18 pontos para indivíduos com um a oito anos de escolaridade; e (iii) 24 pontos para indivíduos com mais de oito anos escolaridade (BERTOLUCCI, 1994). A funcionalidade foi avaliada pela escala de Katz para Atividades Básicas de Vida Diária (AVD), adaptada para o Português do Brasil por Lino *et al.* (2008), e pela escala de Lawton e Brody para Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD), analisada para o contexto brasileiro por Santos e Virtuoso-Junior (2008).

3.2.5 Análise de dados

Foi realizada uma análise descritiva da população do estudo, por meio de distribuições de frequência, de medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis estudadas. As variáveis contínuas foram dicotomizadas. As análises de validade e confiabilidade foram realizadas tanto para as três seções do ICFT como para o escore total do instrumento; a normatização foi conduzida para o escore total do ICFT. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software SPSS versão 22.0, considerando-se nível de significância de 5%.

3.1.5.1 Análise da validade

A validade de construto foi conduzida pela validação convergente-discriminante, utilizando a amostra total de prescrições (n=227). Para testar a validade convergente, foi feita a correlação dos escores do ICFT com o número de medicamentos da prescrição. Na análise da validade discriminante, os escores do ICFT foram correlacionados com as variáveis idade, sexo, cognição, atividades básicas da vida diária e atividades instrumentais da vida diária. Foi utilizado o Coeficiente Correlação de Spearman nas análises com o número de medicamentos e com a idade, e o Teste de Wilcoxon-Mann Whitney nas análises com as demais variáveis.

3.1.5.2 Análise da confiabilidade

Para avaliar a confiabilidade do ICFT, foram aleatoriamente selecionadas 60 prescrições (20%) da amostra total, utilizando a tabela de números aleatórios do software *Open Epi* 3.01. A confiabilidade interexaminador foi testada comparando-se os escores obtidos para as mesmas prescrições, por dois avaliadores independentes. A confiabilidade intraexaminador foi verificada pela comparação dos escores obtidos pelo mesmo examinador, nas mesmas prescrições, respeitando-se um intervalo de duas semanas entre as avaliações. Para testar a confiabilidade, foi utilizado o Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC) e o Coeficiente de Correlação de Spearman. Na interpretação do ICC, foram considerados: (i) confiabilidade fraca: $ICC < 0,50$; (ii) confiabilidade moderada: $0,50 < ICC < 0,75$; (iii) boa confiabilidade: $0,75 < ICC < 0,90$ e (iv) excelente confiabilidade: $ICC > 0,90$ (KOO, 2016).

3.1.5.3 Normatização

A normatização preliminar do ICFT, realizada com a amostra total de prescrições, foi feita por meio da norma intragrupo, a partir da determinação dos postos percentílicos dos escores totais do instrumento. Para propor a categorização dos escores de complexidade, foi considerado que

50% dos indivíduos da amostra têm prescrição com escores de complexidade usuais (FERREIRA, 2015). Portanto, foram escolhidos os percentis P25 e P75 como limites para as categorias: (i) baixa complexidade: ICFT total \leq P25; (ii) média complexidade: P25 < ICFT total \leq P75; e (iii) alta complexidade: ICFT total > P75. Os escores pertencentes à categoria alta complexidade foram avaliados quanto a sua associação com as características clínicas e relacionadas ao uso de medicamentos, por meio do teste Qui-quadrado de Pearson.

3.2.6 Considerações éticas

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – MG, sob o número de CAAE 17339713.4.0000.5149 (Anexo III). Participaram do estudo os indivíduos que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice C).

4 ARTIGOS DE RESULTADOS

4.1 ARTIGO I

Revista: Submetido à revista *European Journal of Clinical Pharmacology* (Anexo IV).

Título: Associação entre a complexidade da farmacoterapia e a adesão aos medicamentos: uma revisão sistemática

Palavras chave: Complexidade da farmacoterapia, Adesão ao tratamento medicamentoso, Revisão sistemática

Fonte de financiamento: este estudo teve suporte da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Conflito de interesses: Os autores declaram que não houve conflito de interesses.

Autores: Pantuzza, Laís Lessa; Ceccato, Maria das Graças Braga; Silveira, Micheline Rosa; Junqueira, Luane Mendes Ribeiro; Reis, Adriano Max Moreira

Colaboradores: L. L. Pantuzza contribui com o design do estudo, a elaboração do protocolo de pesquisa, a triagem e a seleção dos estudos, a extração de dados, a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, a elaboração, redação, revisão crítica e aprovação do manuscrito final. A. M. M. Reis contribuiu com o design do estudo, a elaboração do protocolo de pesquisa, a triagem e seleção dos estudos, a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, a elaboração, revisão crítica e aprovação do manuscrito final. M. G. B. Ceccato contribuiu com o desenho do estudo, a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, a elaboração do manuscrito, revisão crítica e aprovação do manuscrito final. M. R. Silveira contribuiu com o desenho do estudo, a revisão crítica e aprovação do manuscrito final. L. M. R. Junqueira contribuiu com a triagem e seleção dos estudos e a aprovação do manuscrito final.

Resumo

Objetivo: Revisar sistematicamente as evidências referentes à associação entre complexidade da farmacoterapia e a adesão aos medicamentos. **Métodos:** Os artigos foram pesquisados

utilizando as bases de dados: MEDLINE, LILACS, Cochrane, CINAHL e PsycINFO e as referências dos estudos incluídos. Os termos de pesquisa incluíam complexidade da farmacoterapia e adesão ao tratamento medicamentoso. Ensaio clínico randomizado, estudos transversais, de coorte ou de caso-controle, publicados antes de março de 2016, em inglês, português ou espanhol foram elegíveis se analisassem quantitativamente a correlação entre a complexidade e a adesão em pacientes de qualquer idade e sexo, em qualquer tipo de farmacoterapia. Foram considerados todos os tipos de instrumentos utilizados para avaliar a complexidade e a adesão. Resultados: 54 estudos atenderam aos critérios de inclusão: 37 estudos transversais e 17 estudos de coorte. A maioria (51) foi realizada em ambulatório. Mais frequentemente, os estudos foram realizados com indivíduos infectados pelo HIV (10) ou pacientes com condições crônicas: diabetes mellitus (8), epilepsia (3) e hipertensão arterial (2). O método mais frequentemente utilizado para avaliar a complexidade e a adesão foi o índice de complexidade (19) e o auto-relato (27), respectivamente. A complexidade do regime foi associada à adesão em 35 estudos. A maioria (28 estudos) identificou que os participantes com farmacoterapias mais complexas eram menos propensos a aderir aos medicamentos; sete estudos encontraram uma correlação direta entre complexidade e adesão. Os demais estudos encontraram resultados inconclusivos ou nenhuma correlação entre a complexidade e a adesão. Conclusão: Embora houvesse variabilidade nas conclusões dos estudos quanto à correlação entre a complexidade da farmacoterapia e a adesão aos medicamentos, a maioria deles apresentou evidência de baixa a moderada qualidade de que o aumento da complexidade da farmacoterapia reduz a adesão aos medicamentos.

Introdução

A não-adesão à farmacoterapia pode causar consequências negativas para o paciente [1] e para o sistema de saúde, com aumento da morbimortalidade, das taxas de admissão hospitalar e dos custos do tratamento [1-3].

Inúmeros fatores podem determinar a adesão, tais como as características socioeconômicas do paciente, a perda da capacidade cognitiva, a prescrição de regimes terapêuticos complexos [4] e a ocorrência de eventos adversos aos medicamentos [3]. Dentre esses fatores, a complexidade do regime medicamentoso tem sido apontada como um dos principais determinantes de não-adesão à farmacoterapia [5,6].

A complexidade compreende diferentes aspectos do regime, como o número de medicamentos, o número de doses, a frequência de administração e a necessidade de informações adicionais para a utilização do medicamento [7,8]. Uma farmacoterapia complexa, composta por múltiplos medicamentos, diferentes formas farmacêuticas, posologias complicadas e a necessidade de orientações especiais de administração dificulta o seguimento, o que pode prejudicar a adesão ao tratamento [9]. Dessa forma, ao apresentar desafios para a adesão, a complexidade pode impactar a efetividade do tratamento e a segurança do paciente, devido às consequências clínicas causadas pelo uso de sub ou overdoses dos medicamentos [10].

Apesar do crescente número de estudos relacionados à complexidade do regime [11] ainda não existe um consenso quanto à natureza da sua associação com a adesão aos medicamentos [9, 11, 12]. Todavia, é necessário determinar essa associação, visto que o desenvolvimento constante de novos fármacos e a mudança do perfil epidemiológico e demográfico - com o aumento da população de idosos e da prevalência de doenças crônicas - têm favorecido a existência de farmacoterapias cada vez mais complexas [13, 14]. Ademais, a maioria dos estudos existentes na literatura é realizada em uma população específica [11] ou avalia apenas um dos diferentes aspectos que podem determinar a complexidade do regime [15].

É nesse contexto que se apresenta este estudo, que foi desenvolvido com o objetivo de revisar sistematicamente a literatura, a fim de avaliar a natureza da associação entre a complexidade do regime medicamentoso e a adesão à farmacoterapia.

Métodos

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA - statement* [16]. Os métodos de extração e avaliação dos dados foram documentados em um protocolo, registrado no *PROSPERO International prospective register of systematic reviews*, sob o número CRD42016051835.

Fonte de dados e estratégia de busca

A estratégia de busca detalhada está disponível no suplemento I. As seguintes categorias de termos, com seus respectivos sinônimos, foram utilizadas para a exposição: *medication regimen complexity* e *medication complexity index*; e para o desfecho: *medication adherence* e *compliance*.

A busca foi conduzida nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *The Cochrane Library*, CINAHL e PsycINFO, compreendendo os estudos publicados desde o seu lançamento até março de 2016. Para identificar estudos relevantes e não capturados pela estratégia de busca inicial, também foi realizada uma busca manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados.

Triagem e seleção dos estudos

Foram identificados e excluídos os estudos em duplicata. A avaliação dos estudos quanto aos critérios de inclusão e exclusão foi realizada em par de revisores independentes na seguinte ordem: (i) títulos; (ii) resumos e (iii) leitura completa dos estudos selecionados. Casos de discordâncias foram resolvidos por um terceiro revisor.

Critérios de inclusão: (i) tipo de estudo: coorte, caso-controle, seccional ou experimental, com análise quantitativa da associação entre a complexidade do regime e a adesão à farmacoterapia, publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português. Não houve limite para a data de publicação dos estudos; (ii) tipo de participantes: qualquer grupo etário e ambos os sexos, que estavam em tratamento farmacológico; (iii) tipo de exposição: a complexidade poderia ser avaliada por qualquer método, tais como número de medicamentos, frequência de doses e índices de complexidade (ex.: *Medication Regimen Complexity Index (MRCI)*; *Epilepsy Medication Treatment Complexity Index (EMTCI)* ou *Antiretroviral Medication Complexity Index (AMCI)*); (iv) tipo de desfecho: a adesão à farmacoterapia poderia ser mensurada por qualquer método, tais como autorrelato, contagem de medicamentos, concentração plasmática do fármaco.

Critérios de exclusão: (i) tipo de estudo: experimental não realizado em humano ou para a avaliação farmacocinética ou farmacodinâmica, análise qualitativa, avaliações econômicas, revisões de literatura, relato ou séries de caso, resumos, estudos de validação, quase-experimentais; protocolo clínico; protocolo de revisão sistemática, comentário/resposta ao autor; capítulo de livro; carta; newsletter e nota do editor (ii) estudos não relacionados às medidas de adesão e complexidade; (iii) estudos não disponíveis na íntegra; (iv) estudo com restrição de idioma; (v) estudos que não correlacionaram a complexidade e a adesão.

Extração de dados

A extração dos dados (número de participantes, grupo etário, condição de saúde, estratégia de mensuração da complexidade e da adesão, delineamento, método de apresentação das medidas de complexidade e adesão, método estatístico, valor de p/intervalo de confiança para a análise estatística da associação entre a complexidade e a adesão) foi realizada utilizando-se uma planilha eletrônica desenvolvida pelos autores.

Foi analisada a qualidade metodológica dos estudos incluídos, por par de revisores independentes, utilizando-se escalas padrão, de acordo com o delineamento de cada estudo: (i)

escala de Loney *et al.* [17] para estudos transversais; (ii) *NewCastle-Otawa Scale* [18] para os estudos de coorte. Casos de discordâncias foram solucionados por um terceiro revisor.

Resultados

Foram capturados 1739 estudos por meio da estratégia de busca eletrônica. Após a exclusão de 556 duplicatas e 953 títulos e resumos, 230 estudos foram avaliados por leitura completa. Nessa fase, 190 estudos foram excluídos, restando 40 que atenderam aos critérios de inclusão. A partir da busca nas referências dos estudos selecionados, foram encontrados 14 artigos adicionais (Fig. 1).

ENTRA FIGURA 1

Na tabela 1, estão apresentadas as principais características dos 54 estudos incluídos. O estudo mais antigo [19] e o mais recente [20] foram publicados nos anos de 1966 e de 2015, respectivamente. Dentre os estudos que especificaram o país no qual foram realizados, a maioria foi conduzida nos Estados Unidos da América – EUA (25) [19, 21-44], no Brasil (6) [4, 45-49] e na Itália (3) [50-52].

ENTRA TABELA 1

Quanto ao delineamento, 37 era do tipo transversal [4, 21-34, 45-66] e 17 era do tipo coorte, sendo nove coortes prospectivas [20, 35-39, 67-69] e oito coortes retrospectivas [19, 40-44, 70,71]. A maior parte (51) dos estudos foi conduzida no cenário ambulatorial [4, 19-21, 23-50, 52-60, 62-71], outros dois no ambiente hospitalar [51,61] e um em residências terapêuticas de saúde mental [22].

Em relação ao grupo etário, a maioria (33) dos estudos foi realizada com adultos [20-23, 25, 27-33, 39-41, 43, 44, 43-50, 52-54, 58, 62, 64, 66, 68-71], nove com idosos [4, 24, 37, 45, 51, 55, 59, 61, 65] e sete com a população pediátrica [34, 35, 37, 38, 57, 63, 67]. Mais frequentemente, os estudos foram realizados com pessoas que vivem com HIV/AIDS (10) [20, 21, 23, 25, 29, 38, 43, 50, 68, 69] e com doenças crônicas não transmissíveis, tais como o diabetes mellitus (8) [27, 31, 37, 41, 44, 48, 66, 70] a epilepsia (3) [36, 46, 64] e a hipertensão arterial sistêmica (2) [19, 37, 47]. O tamanho da amostra nos estudos variou de 17 [38] a 1.827.395 [39] participantes.

Avaliação da qualidade metodológica

Estudos transversais

Na análise de qualidade metodológica dos estudos transversais, a média do escore total foi de 3,6 pontos e variou de 0 a 8 pontos, sendo que os escores mais altos indicavam maior qualidade. A maioria (28) dos estudos obteve escore menor ou igual a quatro pontos [4, 21-28, 30-33, 48, 50, 52-58, 61-66] e apenas um estudo obteve pontuação máxima (8 pontos) [49].

Os estudos apresentaram pior avaliação no item que analisa o poder de generalização dos resultados descritos: a maioria (36) não apresentou o intervalo de confiança para a prevalência de adesão na sua amostra [4, 21-34, 45-48, 50-66]. A maior parte (27) dos estudos também não relatou a taxa de resposta dos indivíduos selecionados ou apresentou uma perda superior 30% dos participantes devido à recusa ou à indisponibilidade para a mensuração dos dados de interesse [4, 21, 23-28, 30, 33, 48, 50-58, 60-66].

O melhor desempenho foi observado no item que avalia a aplicabilidade dos resultados apresentados, sendo que apenas dois estudos não apresentaram o perfil sociodemográfico da amostra incluída [55,56]. A maioria dos estudos (30) utilizou um instrumento validado para a mensuração da complexidade ou da adesão [4, 21, 24-28, 30-34, 46-52, 55, 57-66].

Estudos de coorte

Na análise de qualidade metodológica dos estudos de coorte, o média do escore total foi de 7 pontos e variou de 4 a 8 pontos, de forma que os escores mais altos indicavam maior qualidade. A maioria (12) dos estudos apresentou escore maior ou igual a sete pontos [19, 20, 37, 39-44, 69-71], sendo que oito obtiveram pontuação máxima (8 pontos) [19, 37, 41-44, 70, 71].

Os estudos apresentaram pior avaliação no item que analisa a adequação de seguimento dos participantes: cinco não relataram esses dados [20, 36, 39, 40, 69] e dois tiveram uma perda superior a 30% dos indivíduos [38, 67]. Dentre as 17 coortes avaliadas, três selecionaram uma amostra não representativa [35, 38, 68]. No restante dos itens da escala de Newcastle-Ottawa, os estudos tiveram bom desempenho.

Exposição

Na tabela 2, estão apresentadas as principais características quanto às estratégias de mensuração da complexidade e ao modo de apresentação dessa medida nos estudos incluídos.

ENTRA TABELA 2

Mais frequentemente, os estudos utilizaram um índice de complexidade (19 estudos) [4, 20, 24, 29, 34, 36, 38, 44-47, 49, 55, 59, 61, 63, 65, 66, 69]. Dentre eles, 17 estudos utilizaram índices validados, sendo que em nove foi empregado o MRCI [4, 34, 38, 44, 47, 49, 61, 63, 66], em quatro o *Medication Complexity Index* (MCI) [24, 45, 55, 65], em três o *Antiretroviral Regimen Complexity Index* (ARCI) [20, 29, 69] e em um o EMTCI [46]. Índice não validado foi utilizado em dois estudos, nos quais os autores criaram o seu próprio índice de complexidade [36, 59]. As outras estratégias mais utilizadas para a mensuração da exposição foram o número de medicamentos (13) [19, 28, 30, 35, 37, 42, 43, 52, 53, 60, 67, 70, 71], seguido pela

complexidade autopercebida (6) [27, 32, 33, 50, 57, 64] e a frequência de dose (5) [21, 25, 48, 54, 58]. A complexidade autopercebida foi mensurada utilizando-se escalas (2 estudos) [32, 57] ou estratégias diferenciadas de autorrelato (4 estudos) [27, 33, 50, 64].

Nos estudos que utilizaram medidas combinadas, o número de medicamentos [31], a frequência de dose [23, 51, 62] ou ambos os parâmetros [22, 26, 40, 41, 68] foram utilizados em conjunto com outras medidas de complexidade. Um estudo [39] utilizou uma estratégia distinta para mensurar a complexidade do regime, de forma que ela foi analisada não somente pelas características da farmacoterapia, como também pela dificuldade de recarga da prescrição: número necessário de visitas à farmácia, número de diferentes farmácias visitadas e número de profissionais prescritores.

Quanto ao modo de apresentação, na maioria (33) dos estudos, a complexidade foi apresentada como uma medida contínua [4, 19, 20, 24, 28, 29, 30, 34, 36, 38, 46, 52, 53, 60, 63, 65, 66, 69, 70, 71]. Dentre os estudos que categorizaram essa medida, a maior parte (10) estratificou a complexidade de forma dicotômica [22, 23, 25, 37, 45, 49, 51, 59, 61, 62].

Desfecho

Na tabela 3, estão apresentadas as principais características quanto às estratégias de mensuração da adesão e ao modo de apresentação dessa medida nos estudos incluídos. A maioria (27) dos estudos utilizou o autorrelato para mensurar a adesão [4, 21, 23, 24, 27, 29-33, 35, 45-49, 51-54, 61-66], sendo as estratégias mais frequentes os questionários estruturados (16) [4, 24, 27, 30-32, 46-49, 52, 62-66] como as escalas de Morisky (10 estudos) [4, 24, 27, 31, 32, 46, 49, 52, 62, 65], e as questões abertas (9 estudos) [23, 29, 33, 35, 45, 51, 53, 54, 61].

ENTRA TABELA 3

As outras duas estratégias mais utilizadas para a mensuração do desfecho foram o registro de dispensação (12) [19, 20, 34, 37, 39, 40-42, 44, 60, 70, 71], seguido pelo *Medication Event Monitoring System* – MEMS (4) [25, 26, 38, 58]. Em todos os seis estudos que utilizaram medidas combinadas [50, 55, 57, 59, 68, 69], o autorrelato foi utilizado como uma das estratégias de avaliação dessa medida.

Houve variabilidade considerável quanto ao modo de classificação da adesão dentre os estudos incluídos, a qual foi apresentada tanto como uma medida contínua quanto estratificada em dois ou mais grupos, de acordo com a estratégia utilizada para a sua mensuração.

Associação entre a complexidade e a adesão

Na tabela 4, estão apresentadas as características da associação entre a complexidade do regime medicamentoso e a adesão à farmacoterapia. A complexidade foi associada à adesão em 35 estudos [4, 23, 25, 27, 28, 30, 32-34, 37-42, 44-49, 51-54, 56-59, 61, 62, 64, 68, 70, 71]. Dentre eles, a maioria (28 estudos) identificou que os participantes com regime de maior complexidade tinham maior tendência de ser não-aderentes à farmacoterapia [4, 23, 25, 27, 28, 32, 33, 39-42, 44-47, 49, 51-53, 56-59, 61, 62, 64, 68, 70]; sete estudos encontraram uma associação direta, de forma que os regimes mais complexos foram associados com maior adesão à terapia medicamentosa [30, 34, 37, 38, 48, 54, 71]. Em 16 estudos, a associação foi não significativa [19, 20-22, 24, 26, 31, 35, 36, 43, 50, 55, 63, 65, 67, 69] e, nos três estudos restantes, foi feita análise de subgrupos, encontrando-se associações tanto direta como indireta entre a adesão e a complexidade [29,60] ou com diferenças de significância estatística [66] entre os grupos.

ENTRA TABELA 4

Considerando a condição de saúde da população, a maioria dos estudos incluiu indivíduos com doenças crônicas não transmissíveis, sendo que a associação foi significativa para a maior parte deles, tais como em pessoas com doenças cardiovasculares (7) [37, 39, 40, 47, 58, 61, 71] e

diabetes (6) [27, 37, 41, 44, 48, 70]. Dentre os estudos realizados em pacientes que vivem com o HIV/AIDS - doença crônica transmissível -, quatro evidenciaram uma associação significativa para a adesão e a complexidade, sendo ela direta em três estudos [23, 25, 68] e indireta em um estudo [38]; cinco mostraram uma associação não-significativa [20, 21, 43, 50, 69]; e em um estudo a direcionalidade da associação modificou na análise de subgrupo: o grupo com pior status emocional indicou uma associação direta entre complexidade e adesão; e o grupo com bem-estar emocional indicou uma relação inversa entre essas duas medidas [29].

Em relação ao grupo etário, a associação significativa foi evidenciada em seis [4, 45, 51, 59, 61] dos nove estudos realizados com idosos. Nos estudos com indivíduos pediátricos, em apenas três [34, 38, 57] dos sete incluídos a associação foi significativa. A proporção de estudos abrangendo adultos e que encontraram uma associação significativa entre a adesão e a complexidade também foi alta.

Quanto ao tipo de estratégia utilizada para mensurar a complexidade, dentre os dez estudos empregando o MRCI, apenas um não detectou uma associação significativa para a complexidade e a adesão [63]; em outro, houve variação dependendo do subgrupo da amostra: foi evidenciada uma relação inversa entre a complexidade do regime e a adesão aos medicamentos hipoglicemiantes e anti-hipertensivos; e no subgrupo dos hipolipemiantes a relação foi não-significativa [66].

Considerando a estratégia utilizada para mensurar a adesão, a associação significativa com a complexidade da farmacoterapia foi identificada com maior frequência nos estudos que empregaram questionário estruturado de autorrelato [4, 27, 32, 46, 47, 49, 52, 62, 64].

Discussão

Segundo o nosso conhecimento, essa foi a primeira revisão sistemática da literatura que investigou a associação entre a complexidade do regime e a adesão à farmacoterapia, sem delimitar o grupo etário ou a condição de saúde da população incluída. Houve variabilidade em relação à conclusão dos estudos quanto à natureza dessa associação. Porém, a maioria deles evidenciou que regimes mais complexos estão associados com menor adesão aos

medicamentos, principalmente entre idosos, adultos e portadores de doenças crônicas não transmissíveis.

O conceito de adesão ao tratamento medicamentoso apresenta uma definição clara [72], mas ainda não há consenso sobre as estratégias de mensuração e os respectivos valores adotados para definir a não-adesão [11, 73]. Por outro lado, embora haja consenso de que se deva medir o grau da complexidade da farmacoterapia, atualmente, não há plena concordância sobre o que se constitui um regime complexo e qual a forma mais adequada de medi-lo. Múltiplas estratégias operacionais e várias características do tratamento têm sido utilizadas para a investigação e a mensuração da complexidade em diferentes combinações. São utilizados o número de medicamentos e a frequência de doses, isoladamente ou na forma de medidas combinadas, as quais calculam um índice de complexidade, considerando, também, a forma farmacêutica, a via de administração e as instruções especiais para administração do medicamento. Não há ainda uma definição quanto ao ponto de corte e aos níveis de classificação da complexidade mensurada por essas diferentes medidas. Tal variabilidade interfere na identificação dos fatores que contribuem para o aumento da complexidade; prejudica a compreensão da sua associação com desfechos clínicos de interesse; e dificulta a estruturação de estratégias focadas na simplificação do regime terapêutico. Assim, o desenvolvimento de uma medida da complexidade do regime terapêutico adquire relevância para subsidiar ações dos profissionais de saúde no sentido de garantir uma maior efetividade e segurança no tratamento [10, 13, 74, 75].

Nesse contexto, a variabilidade evidenciada nos estudos incluídos nesta revisão quanto à associação entre a complexidade e a adesão provavelmente se deve às diferentes abordagens utilizadas para a mensuração de ambas as medidas e, também, pela falta de padronização sobre a definição de complexidade da farmacoterapia. Resultado semelhante foi encontrado em uma revisão sistemática que avaliou os desfechos clínicos associados à complexidade do regime para idosos [11].

Até o ano de 2004, antes da publicação do MRCI [7], não existia um instrumento validado e com boas qualidades psicométricas para a mensuração da complexidade de todo o regime medicamentoso, independentemente da condição de saúde ou da farmacoterapia utilizada pelo paciente. Para avaliação da complexidade da farmacoterapia de pacientes com epilepsia, foi publicado em 2003 o EMTCI [76]. O AMCI [77] e o ARCI [78] também são validados, mas são

específicos para a avaliação da complexidade da terapia antirretroviral e foram publicados após o MRCI. Embora utilizado com frequência, o MCI - instrumento desenvolvido para a farmacoterapia de idosos - [79] não apresenta propriedades psicométricas satisfatórias. Em linha com uma revisão que descreveu a mensuração da complexidade do regime medicamentoso, também foi encontrada diversidade de instrumentos utilizados, sendo os mais frequentes os índices de complexidade: MRCI, MCI, EMTCI, ARCI e AMCI [10].

Nesta revisão, vários estudos que empregaram o MRCI, instrumento validado, identificaram uma associação significativa com a adesão. Essa associação também foi identificada em estudos nos quais o número de medicamentos ou a frequência de dose foram utilizados como equivalentes da complexidade do regime terapêutico. É preciso salientar que a complexidade do regime é determinada por outros fatores, tais como a via de administração e a necessidade de informações adicionais para o uso do medicamento. A complexidade do regime e o número de medicamentos são variáveis que apresentam uma forte correlação em várias investigações publicadas [7, 11, 73, 74, 80, 81, 82]. Portanto, a determinação do índice de complexidade, ajustado pelo número de medicamentos, pode permitir diferenciar essas medidas assim como evidenciar, de forma independente, as suas respectivas influências sobre a complexidade. Outra estratégia para alcançar essa diferenciação é o estabelecimento de modelos preditivos separados para a complexidade do regime e o número de medicamentos [11]. Essas abordagens metodológicas devem ser exploradas nas pesquisas futuras, visto que elas foram pouco frequentes dentre os estudos incluídos nesta revisão sistemática. Além disso, é preciso destacar que para determinadas doenças, como o diabetes, o verdadeiro impacto da complexidade do regime terapêutico na adesão e no alcance do resultado clínico de interesse deriva predominantemente das características de frequência, forma farmacêutica e via de administração, e não somente do número de medicamentos presentes na farmacoterapia [83]. Nesse sentido, conhecer a direcionalidade e a magnitude dessa associação em diferentes doenças é um importante aspecto que esta revisão sistemática propiciou.

De todos os fatores que intervêm no processo de utilização de medicamentos, o paciente assume um papel central no alcance da efetividade e da segurança da farmacoterapia [84]. Portanto, é importante considerar as suas crenças, experiências e percepções sobre o tratamento medicamentoso [85]. A complexidade autopercebida, estratégia de mensuração utilizada em alguns estudos incluídos nesta revisão, incorpora a perspectiva do paciente sobre a dificuldade

que ele encontra para utilizar seus medicamentos. Entretanto, é essencial que essas estratégias sejam validadas, a fim de garantir a acurácia dessa medida.

Os estudos incluídos na presente revisão também foram conduzidos em populações com diferenças demográficas, econômicas e inseridas em sistemas de saúde com estruturas assistenciais distintas entre si, o que também pode explicar a variabilidade em relação à evidência encontrada. A adesão é um fenômeno multifatorial, composto por cinco dimensões diferentes: socioeconômica; relacionada ao sistema e à equipe de saúde; relacionada à doença; relacionada ao tratamento e relacionada ao paciente [72]. Portanto, característica como a idade, a renda, a disponibilização de medicamentos pelo sistema de saúde ou a facilidade de acesso aos medicamentos, a severidade da condição de saúde e a ocorrência de eventos adversos aos medicamentos, presentes nas amostras individuais de cada estudo, podem ter influenciado a associação entre a complexidade do regime e a adesão à farmacoterapia.

Essa associação foi encontrada na maioria dos estudos realizados com idosos incluídos nesta revisão sistemática, o que está de acordo com revisão sistemática que avaliou a influência da complexidade do regime medicamentoso sobre os desfechos clínicos em idosos [11]. A presente revisão mostrou que em adultos também ocorre uma associação significativa entre a complexidade e adesão. Porém, o número de estudos que investigaram essa associação na população pediátrica foi pequeno, mostrando a necessidade de se ampliar a investigação nesse grupo etário.

A maior parte dos estudos disponíveis avalia apenas a farmacoterapia utilizada no tratamento de determinada condição de saúde da população. No entanto, é preciso que todos os medicamentos - incluindo os prescritos, aqueles utilizados por automedicação ou de venda livre e utilizados no tratamento de comorbidades - sejam incluídos na avaliação da complexidade, visto que eles também podem influenciar na dificuldade que o paciente encontra na utilização de sua farmacoterapia[5, 10].

A presente revisão sistemática apresenta qualidades metodológicas que permitiram a inclusão de um número considerável de estudos, aumentando o tamanho amostral e a força da evidência encontrada. A primeira foi a ampla busca na literatura, realizada em quatro bases de abrangência internacional, em uma base de abrangência na América Latina e Caribe, além de busca nas referências dos artigos selecionados. Outra foi o emprego de instrumentos validados para a

determinação da qualidade dos estudos. Além disso, a avaliação da associação entre complexidade e a adesão não foi limitada a uma população específica, o que facilita a utilização da evidência para cenários, grupos etários e problemas de saúde distintos na prática clínica. Todavia, é preciso ressaltar que a maior parte dos estudos incluídos foram conduzidos no cenário ambulatorial. Sendo assim, é preciso cautela na extrapolação da evidência desta revisão para o ambiente hospitalar, visto que pacientes internados geralmente estão submetidos a terapias altamente específicas e complexas.

É sabida a limitação inerente aos estudos transversais – delineamento majoritariamente incluído nesta revisão - quanto ao poder de estabelecimento causal entre a variável exposição e desfecho. No entanto, ressalta-se que também foram identificados e incluídos um número considerável de estudos do tipo coorte, delineamento com evidencia robusta e capaz de estabelecer a relação de causalidade entre a complexidade do regime e a adesão à farmacoterapia.

A variabilidade dos estudos em relação à mensuração da adesão e da complexidade dificultou a comparação e a interpretação dos seus resultados. Portanto, visando ampliar a força da evidencia obtida, faz-se necessária a análise quantitativa dos resultados, por meio de metanálise e de estratificação em subgrupos amostrais, buscando uniformidade quanto à mensuração da complexidade e as características da população avaliada.

Conclusão

A não-adesão pode colocar em risco a segurança do paciente e sobrecarregar economicamente o sistema de saúde. Diante disso, sugere-se que os profissionais prescritores considerem a simplificação da terapia medicamentosa dos seus pacientes e que a avaliação da complexidade do regime faça parte dos programas de gerenciamento da farmacoterapia. Entretanto, a falta de uma definição da complexidade somada a inexistência de um método padrão para a sua mensuração prejudica a detecção de aspectos que influenciam na dificuldade que o paciente encontra para a utilização de seus medicamentos e que pode impactar na sua adesão à farmacoterapia. Ademais, os métodos atualmente existentes excluem as características específicas do paciente, tais como a cognição [10], que também podem determinar a habilidade

de manejo e, conseqüentemente, influenciar na adesão do paciente [86]. Portanto, é preciso padronizar tanto a definição quanto a mensuração da complexidade do regime.

Esta revisão apontou que um aumento na complexidade do regime reduz a adesão aos medicamentos. No entanto, destaca-se a ocorrência de variabilidade na conclusão dos estudos quanto à associação entre a complexidade do regime medicamentoso e a adesão à farmacoterapia.

Referências

1. McDonald MV, Peng TR, Sridharan S, Foust JB, Kogan P, Pezzin LE, Feldman PH (2012) Automating the medication regimen complexity index. *J Am Med Inform Assoc* 20(3):499-505
2. Lee DS, de Rekeneire N, Hanlon JT, Gill TM, Bauer DC, Meibohm B, Harris TB, Jeffery SM (2012) Cognitive Impairment and Medication Complexity in Community Living Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Pharm Technol* 28(4):156-162
3. Stange D, Kriston L, Langebrake C, Cameron LK, Wollacott JD, Baehr M, Dartsch DC (2012) Development and psychometric evaluation of the German version of the Medication Regimen Complexity Index (MRCI-D). *J Eval Clin Pract* 18(3): 515-522
4. Obreli-Neto PR, Prado MF, Vieira JC, Fachini FC, Pelloso SM, Marcon SS, Cuman RKN (2010) Fatores interferentes na taxa de adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do Município de Salto Grande - SP, Brasil. *Rev Cienc Farm Básica Apl* 31(3):229-233
5. Correr CJ, Melchioris AC, Rossignoli P, Fernandez-Llimos F (2005) Aplicabilidade do estado de situação no cálculo da complexidade do tratamento farmacológico em pacientes diabéticos. *Seguimiento Farmacoterapêutico* 3(2):103-111
6. Melchioris AC, Correr CJ, Fernández-Llimos (2007) Tradução e validação para o português do Medication Regimen Complexity Index. *Arq Bras Cardiol* 89(4):210-218
7. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K (2004) Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother* 38(9):1369-1376
8. Ferrari CM, Castro LH, Settervall CH, de Moura RM, Coutinho PA, Oshiro IE, Alves RB, de Sousa RM (2011) Validity and reliability of the Portuguese version of the Epilepsy Medication Treatment Complexity Index for Brazil. *Epilepsy Behav* 21(4):467-472
9. Advinha AM, de Oliveira-Martins S, Mateus V, Pajote SG, Lopes MJ (2014) Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. *Int J Clin. Pharm* 36(4):750-756
10. Paquin AM, Zimmerman KM, Kostas TR, Pelletier L, Hwang A, Simone M, Skarf LM, Rudolph JL (2013) Complexity perplexity: a systematic review to describe the measurement of medication regimen complexity. *Expert Opin Drug Saf* 12(6):829-840
11. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, Diug B, Bell JS (2016) Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *The American Geriatrics Society Epub ahead of print*
12. Stange D, Kriston L, von Wolff A, Baehr M, Dartsch DC (2013) Medication complexity, prescription behaviour and patient adherence at the interface between ambulatory and stationary medical care. *Eur J Clin Pharmacol* 69(3):573-580
13. Muir AJ, Sanders LL, Wilkinson WE, Schmader K (2001) Reducing medication regimen complexity: a controlled trial. *J Gen Intern Med* 16(2):77-82
14. Ferreira JM, Galato D, Melo AC (2015) Medication regimen complexity in adults and the elderly in a primary healthcare setting: determination of high and low complexities. *Pharm Pract (Granada)* 13(4):659

15. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C (2001) A Systematic Review of the Associations Between Dose Regimens and Medication Compliance. *Clin Ther* 23(8):1296-1310
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *PLoS Med* 6(7):e1000097
17. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW (1988) Critical Appraisal of the Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem. *Chronic Dis Can* 19(4):170-176
18. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P (2014) The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed 25 August 2016
19. Bailey JE, Lee MD, Somes GW, Graham RL (1996) Risk factors for antihypertensive medication refill failure by patients under Medicaid managed care. *Clin Ther* 18(6):1252-1262
20. Calvo-Cidoncha E, González-Bueno J, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R (2015) Influence of treatment complexity on adherence and incidence of blips in HIV/HCV coinfecting patients. *J Manag Care Spec Pharm* 21(2):153-157.
21. Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, Scott V, Woodward C (2000) The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care* 12(4):387-398
22. Grunebaum MF, Weiden PJ, Olfson M (2001) Medication supervision and adherence of persons with psychotic disorders in residential treatment settings: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 62(5):394-399
23. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, Smith DK; HERS STUDY (2001) Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 28(2):124-31
24. Farris KB, Kelly MW, Tryon J (2002) Clock drawing test and medication complexity index as indicators of medication management capacity: a pilot study. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 42(6):78-81
25. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, Hardy DJ, Lam MN, Mason KI, Thrasher D, Goetz MB, Stefaniak M (2002) Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology* 59(12):1944-1950
26. Wu JR, Moser DK, Chung ML, Lennie TA (2008) Predictors of medication adherence using a multidimensional adherence model in patients with heart failure. *J Card Fail* 14(7):603-614
27. Mann DM, Ponieman D, Leventhal H, Halm EA (2009) Predictors of adherence to diabetes medications: the role of disease and medication beliefs. *J Behav Med* 32(3):278-284
28. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R (2009) Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 4(6):1089-1096
29. Kumar V, Encinosa W (2010) Effects of HIV Medication Complexity and Depression on Adherence to HIV Medication. *Patient* 3(1):59-69

30. Unni E, Farris KB (2011) Determinants of different types of medication non-adherence in cholesterol lowering and asthma maintenance medications: a theoretical approach. *Patient Educ Couns* 83(3):382-390
31. Parada H Jr, Horton LA, Cherrington A, Ibarra L, Ayala GX (2012) Correlates of medication nonadherence among Latinos with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 38(4):552-561
32. Bacchus D (2013) Beliefs in medications and treatment complexity as predictors of medication adherence among adults 18-65 years old with inflammatory bowel disease. Thesis, The University Of Texas At Arlington
33. Carpenter DM, Elstad EA, Blalock SJ, DeVellis RF (2014) Conflicting medication information: prevalence, sources, and relationship to medication adherence. *J Health Commun* 19(1):67-81
34. Logan SL, Carpenter L, Leslie RS, Hunt KS, Garrett-Mayer E, Charles J, Nicholas JS (2014) Rates and predictors of adherence to psychotropic medications in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 44(11):2931-48
35. Tebbi CK, Cummings KM, Zevon MA, Smith L, Richards M, Mallon J (1986) Compliance of pediatric and adolescent cancer patients. *Cancer* 58(5):1179-1184
36. Fritz S (2003) Predicting maternal adherence and child health status in childhood epilepsy: an exploratory model. Dissertation, University of Florida
37. Gazmararian JA, Kripalani S, Miller MJ, Echt KV, Ren J, Rask K (2006) Factors associated with medication refill adherence in cardiovascular-related diseases: a focus on health literacy. *J Gen Intern Med* 21(12):1215-1221
38. Martin S, Elliott-DeSorbo DK, Wolters PL, Toledo-Tamula MAMA, Roby GRN, Zeichner SMD, Wood LVMD (2007) Patient, Caregiver and Regimen Characteristics Associated With Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 26(1): 61-67
39. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, Brennan TA, Shrank WH (2011) The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med* 171(9):814-822
40. Sung JC, Nichol MB, Venturini F, Bailey KL, McCombs JS, Cody M (1998) Factors affecting patient compliance with antihyperlipidemic medications in an HMO population. *Am J Manag Care* 4(10):1421-30
41. Venturini F, Nichol MB, Sung JC, Bailey KL, Cody M, McCombs JS (1999) Compliance with sulfonylureas in a health maintenance organization: a pharmacy record-based study. *Ann Pharmacother* 33(3):281-288
42. Robin AL, Covert D (2005) Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy?. *Ophthalmology* 112(5):863-868
43. Yuan Y, L'italien G, Mukherjee J, Iloeje UH (2006) Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med* 7(3):156-162
44. Pollack M, Chastek B, Williams SA, Moran J (2010) Impact of treatment complexity on adherence and glycemic control: an Analysis of oral antidiabetic agents. *JCOM* 17(6):257-265
45. Acurcio FA, Silva AL, Ribeiro AQ, Rocha NP, Silveira MR, Klein CH, Rozenfeld S (2009) Complexidade do regime terapêutico prescrito para idosos. *Rev Assoc Med Bras* 55(4):468-474
46. Ferrari CM, de Sousa RM, Castro LH (2013) Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure* 22(5):384-389

47. Barreto MS, Reiners AAO, Marcon SS (2014) Conhecimento sobre hipertensão arterial e fatores associados à não adesão à farmacoterapia. *Rev Latino-Am Enfermagem* 22(3):484-490
48. Boas LCGV, Foss-Freitas MC, Pace AE (2014) Adesão de pessoas com diabetes mellitus tipo 2 ao tratamento medicamentoso. *Rev Bras Enferm* 67(2), 268-273
49. Remondi FA, Cabrera MAS, Souza RKT (2014) Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. *Cad Saúde Pública* 30(1):126-136
50. Dorz S, Lazzarini L, Cattelan A, Meneghetti F, Novara C, Concia E, Sica C, Sanavio E (2003) Evaluation of adherence to antiretroviral therapy in Italian HIV patients. *AIDS Patient Care STDS* 17(1):33-41
51. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Carbone C, Greco C, Fabbietti P, Incalzi RA (2009) Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag* 5(1):209-216
52. Neri L, Martini A, Andreucci VE, Gallieni M, Rey LA, Brancaccio D, MigliorDialisi Study Group (2011) Regimen complexity and prescription adherence in dialysis patients. *Am J Nephrol* 34(1):71-76
53. Greene JY, Weinberger M, Jerin MJ, Mamlin JJ (1982) Compliance with medication regimens among chronically ill, inner city patients. *J Community Health* 7(3):183-193
54. Cotton S, Antill JK (1984) Noncompliance: Medical and Psychological Aspects. *Australian Psychologist* 19(2):193-204
55. Conn VS, Taylor SG, Kelley S (1991) Medication regimen complexity and adherence among older adults Image. *J Nurs Sch* 23(4):231-235
56. Hixson-Wallace JA, Dotson JB, Blakey SA (2001) Effect of regimen complexity on patient satisfaction and compliance with warfarin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 7(1):33-37
57. Tucker CM, Fennell RS, Pedersen T, Higley BP, Wallack CE, Peterson S (2002) Associations with medication adherence among ethnically different pediatric patients with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 17(4):251-256
58. Bohachick P, Burke LE, Sereika S, Murali S, Dunbar-Jacob J (2002) Adherence to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs* 17(4):160-166
59. Vik SA, Hogan DB, Patten SB, Johnson JA, Romonko-Slack L, Maxwell CJ (2006) Medication nonadherence and subsequent risk of hospitalisation and mortality among older adults. *Drugs Aging* 23(4):345-356
60. van Dijk L, Heerdink ER, Somai D, van Dulmen S, Sluijs EM, de Ridder DT, Griens AM, Bensing JM (2007) Patient risk profiles and practice variation in nonadherence to antidepressants, antihypertensives and oral hypoglycemics. *BMC Health Serv Res* 7:51
61. Anderson EP (2010) Medication adherence and the elderly with congestive heart failure: the first twenty-four hours after a hospital discharge. Thesis, Rush University
62. Jansà M, Hernández C, Vidal M, Nuñez M, Bertran MJ, Sanz S, Castell C, Sanz G (2010) Multidimensional analysis of treatment adherence in patients with multiple chronic conditions: a cross-sectional study in a tertiary hospital. *Patient Educ Couns* 81(2):161-168
63. Dean AJ, Wragg J, Draper J, McDermott BM (2011) Predictors of medication adherence in children receiving psychotropic medication. *J Paediatr Child Health* 47(6):350-355
64. Shaaban J, Ishak H, Ismail AH (2011) Factors associated with drug compliance among epilepsy patients. *International Medical Journal* 18(1):78-79

65. Henriques MAP (2011) Adesão ao regime medicamentoso em idosos na comunidade: eficácia das intervenções de enfermagem. Thesis, Universidade de Lisboa
66. de Vries ST, Keers JC, Visser R, de Zeeuw D, Haaijer-Ruskamp FM, Voorham J, Denig P (2014) Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes. *J Psychosom Res* 76(2):134-138
67. Tamaroff MH, Festa RS, Adesman AR, Walco GA (1992) Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. II. Clinical and psychologic correlates. *J Pediatr* 120(5):812-817
68. Golin CE, Liu H, Hays RD, Miller LG, Beck CK, Ickovics J, Kaplan AH, Wenger NS (2002) A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J Gen Intern Med* 17(10):756-765
69. Cantudo-Cuenca MR1, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R (2014) Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm* 20(8):844-850
70. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD (2002) Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 19(4):279-284
71. Shalansky SJ, Levy AR (2002) Effect of Number of Medications on Cardiovascular Therapy Adherence. *The Annals of Pharmacotherapy* 36(10)1532-1539
72. World Health Organization (2003) Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing in Publication Data. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed 10 January 2017
73. Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *N Engl J Med* 353(5):487-497
74. Wimmer BC, Johnell K, Fastbom J, Wiese MD, Bell JS (2015) Factors associated with medication regimen complexity in older people: A cross-sectional population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 71(9):1099-1108
75. Masoudi FA, Baillie CA, Wang Y, Bradford WD, Steiner JF, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM (2005) The complexity and cost of drug regimens of older patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998-2001. *Arch Intern Med* 165(18):2069-2076
76. DiIorio C, Yeager K, Shafer PO, Letz R, Henry T, Schomer DL, McCarty F (2003) The epilepsy medication and treatment complexity index: reliability and validity testing *J Neurosci Nurs* 35:155-162
77. DiIorio C, McDonnell M, McCarty F, Yeager K (2006) Initial testing of the Antiretroviral Medication Complexity Index. *J Assoc Nurses AIDS Care* 17:26-36
78. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, Elliott-DeSorbo DK (2007) The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45(5):535-544
79. Kelley SO (1998) Measurement of the complexity of medication regimens of the elderly. University of Missouri, Columbia
80. Morisky DE, Green LW, Levine DM (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence *Med Care* 24(1):67-74
81. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y (2012) Looking beyond polypharmacy: Quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 10:223-229

82. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S (2001) Christian J, Maldonado T, Duran D, Kaplan AH, Wenger NS A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 134(10):968–977
83. Yeh A, Shah-Manek B, Lor KB (2017) Medication Regimen Complexity and A1C Goal Attainment in Underserved Adults With Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother* 51(2):111-117
84. Baena MI, Fajardo P, Martínez-Olmos J, Martínez-Martínez F, Moreno P, Calleja MA, et al. (2005) Cumplimiento, conocimiento y automedicación como factores asociados a los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *ArsPharm* 46(4):365-381
85. Shoemaker SJ, Ramalho de Oliveira D, Alves M, Ekstrand M (2011) The medication experience: preliminary evidence of its value for patient education and counseling on chronic medications. *Patient Educ Couns* 83(3):443-450
86. Maddigan SL, Farris KB, Keating N, Wiens CA, Johnson JA (2003) Predictors of older adults' capacity for medication management in a self-medication program: a retrospective chart review *J Aging Health* 15(2):332-352

Ilustrações do artigo

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos incluídos

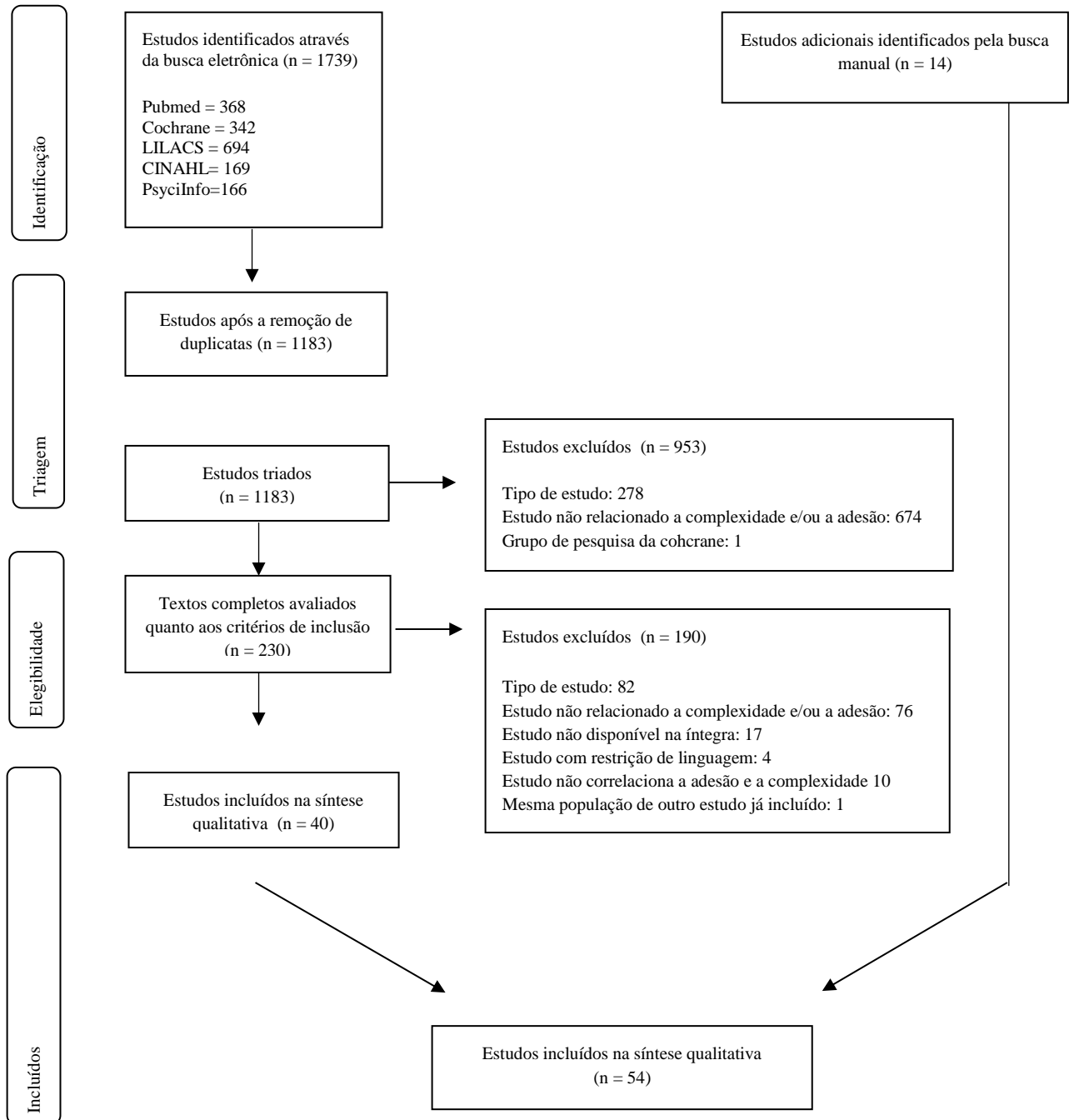


Tabela 1: Característica dos artigos incluídos (continua)

Autor/Ano	País	Cenário	Grupo etário	Condições de Saúde	Número de participantes	Qualidade LONEY (Mín. =0; Máx. =8)
TRANSVERSAL						
Greene <i>et al.</i> 1982 [53]	NR	A	Adulto	Condições crônicas	190	2
Coton <i>et al.</i> 1984 [54]	Austrália	A	Adulto	NE	87	0
Conn <i>et al.</i> 1991 [55]	NR	A	Idoso	NE	178: alta recente; 98: sem hospitalização recente	4
Gao <i>et al.</i> 2000 [21]	EUA	A	Adulto	HIV	72	2
Grunebaum <i>et al.</i> 2001 [22]	EUA	RTSM	Adulto	Esquizofrenia e desordens psicóticas associadas	74	2
Hixson-Wallace <i>et al.</i> 2001 [56]	NR	A	NE	NE	476	2
Stone <i>et al.</i> 2001 [23]	EUA	A	Adulto	HIV/AIDS	289	2
Farris <i>et al.</i> 2002 [24]	EUA	A	Idoso	NE	36	2
Hinkin <i>et al.</i> 2002 [25]	EUA	A	Adulto	HIV	137	3
Tucker <i>et al.</i> 2002 [57]	NR	A	Pediátrico	Alotransplante renal	26: afroamericanos;42: euro-americanos	3
Bohachick <i>et al.</i> 2002 [58]	NR	A	Adulto	IC	171	3
Dorz <i>et al.</i> 2003 [50]	Itália	A	Adulto	HIV	109	3
Vik <i>et al.</i> 2006 [59]	Canadá	A	Idoso	NE	319	5
van Dijk <i>et al.</i> 2007 [60]	Holanda	A	NE	NE	4.877: antidepressivo; 14.219: anti-hipertensivo; 2.428: ADO	5
Wu <i>et al.</i> 2008 [26]	EUA	A	NE	IC	134	3
Acurcio <i>et al.</i> 2009 [45]	Brasil	A	Idoso	NE	377	6
Corsonello <i>et al.</i> 2009 [51]	Itália	H	Idoso	NE	690	6
Mann <i>et al.</i> 2009 [27]	EUA	A	Adulto	DM	151	3
Chiu <i>et al.</i> 2009 [28]	EUA	A	Adulto	DRC	233	3
Anderson 2010 [61]	NR	H	Idoso	IC	58	4
Jansá <i>et al.</i> 2010 [62]	Espanha	A	Adulto	≥ 1 condição crônica	301	4
Kumar <i>et al.</i> 2010 [29]	EUA	A	Adulto	HIV	1192	5
Dean <i>et al.</i> 2011 [63]	NR	A	Pediátrico	Problema emocional ou comportamental	84	3
Neri <i>et al.</i> 2011 [52]	Itália	A	Adulto	DRC	1238	4
Shaaban <i>et al.</i> 2011[64]	Malásia	A	Adulto	Epilepsia	297	2
Unni <i>et al.</i> 2011 [30]	EUA	A	Adulto	NE	(i) 420: estatinas; (ii) 399: asma	3
Henriques 2011[65]	Portugal	A	Idoso	NE	341	4
Obreli-Neto <i>et al.</i> 2012 [4]	Brasil	A	Idoso	>1 condição crônica	102	4
Parada <i>et al.</i> 2012 [31]	EUA	A	Adulto	DM descontrolado	238	4
Bacchus 2013 [32]	EUA	A	Adulto	Doença inflamatória intestinal	369	4
Ferrari <i>et al.</i> (2013) [46]	Brasil	A	Adulto	Epilepsia	385	5
Barreto <i>et al.</i> (2014) [47]	Brasil	A	Adulto	HAS	422	6
Boas <i>et al.</i> (2014) [48]	Brasil	A	Adulto	DM sem complicação crônica avançada	162	2
Carpenter <i>et al.</i> (2014) [33]	EUA	A	Adulto	Artrite: osteoartrose, artrite reumatoide	328	3
de Vries <i>et al.</i> 2014 [66]	Países Baixos	A	Adulto	DM	133	3
Logan <i>et al.</i> 2014 [34]	EUA	A	Pediátrico	DEA	629	6
Remondi <i>et al.</i> 2014 [49]	Brasil	A	Adulto	Condições crônicas	639	8

Tabela 1: Característica dos artigos incluídos (conclusão)

Autor/Ano	País	Cenário	Grupo etário	Condições de Saúde	Número de participantes	Qualidade
COORTE PROSPECTIVA						NOS (Mín. =0; Máx. =8)
Tebbi et al. 1986 [35]	EUA	A	Pediátrico	Câncer	40	6
Tamaroff et al. 1992 [67]	NR	A	Pediátrico	LLA ou doença de Hodgkin	50	4
Golin et al. 2002 [68]	NR	A	Adulto	HIV	117	6
Fritz 2003 [36]	EUA	A	Pediátrico	Epilepsia	82	6
Gazmararian et al. 2006 [37]	EUA	A	Idoso	DCC, HAS, DM e/ou hiperlipidemia	1549	8
Martin et al. 2007 [38]	EUA	A	Pediátrico	HIV	17	5
Choudhry et al. 2011 [39]	EUA	A	Adulto	Cardiovascular	1.827.395: estatina; 1.480.304: IECA/IRA	7
Cantudo-Cuenca et al. 2014 [69]	NR	A	Adulto	HIV	594	7
Calvo-Cidoncha et al. 2015 [20]	NR	A	Adulto	Co-infecção por HIV e HCV.	66	7
COORTE RETROSPECTIVA						NOS (Mín. =0; Máx. =8)
Bailey et al. 1966 [19]	EUA	A	NE	HAS não complicada	1366	8
Sung et al. 1988 [40]	EUA	A	Adulto	Hiperlipidemia	772	7
Venturini et al. 1999 [41]	EUA	A	Adulto	DM	786	8
Donnan et al. 2002 [70]	Escócia	A	Adulto	DM	1321: sulfonilureia; 528: metformina	8
Shalansky et al. 2002 [71]	Canadá	A	Adulto	Doenças cardiovasculares	367	8
Robin et al. 2005 [42]	EUA	A	NE	Glaucoma	3477: monoterapia; 1784: 2º medicamento	8
Yuan et al. 2006 [43]	EUA	A	Adulto	HIV	3414	8
Pollack et al. 2010 [44]	EUA	A	Adulto	DM	94860	8

A: ambulatorial; ADO: antidiabético oral; DCC: doença cardíaca coronariana; DEA: desordens do espectro autista; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DRC: doença renal crônica; EUA: Estados Unidos da América; HCV: vírus da hepatite C; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HIV: vírus da imunodeficiência humana; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRA: bloqueador do receptor de angiotensina; LLA: Leucemia linfoblástica aguda NE: não específica; NOS: Escala de New Castle Ottawa; NR: não relata; OTC: medicamentos isentos de prescrição; RTSM: residência terapêutica de saúde mental; T: transversal; TARV: terapia antirretroviral

Tabela 2: Características da avaliação da complexidade do regime nos artigos incluídos (continua)

Autor	Estratégia de Mensuração	Apresentação da medida
Índice de complexidade		
Conn <i>et al.</i> 1991 [55] Farris <i>et al.</i> 2002 [24] Fritz 2003 [36] Vik <i>et al.</i> 2006 [59] Martin <i>et al.</i> 2007 [38] Acurcio <i>et al.</i> 2009 [45] Anderson 2010 [61] Pollack <i>et al.</i> 2010 [44] Kumar <i>et al.</i> 2010 [29] Dean <i>et al.</i> 2011 [63] Henriques 2011 [65] Obreli-Neto <i>et al.</i> 2012 [4] Ferrari <i>et al.</i> 2013 [46] Barreto <i>et al.</i> 2014 [47] de Vries <i>et al.</i> 2014 [66] Logan <i>et al.</i> 2014 [34] Remondi <i>et al.</i> 2014 [49] Cantudo-Cuenca <i>et al.</i> 2014 [69] Calvo-Cidoncha <i>et al.</i> 2015 [20]	MCI MCI Índice = nº medicamentos X frequência dose Índice = frequência dose X quantidade administrada MRCI (adaptado para crianças) MCI MRCI MRCI ARCI MRCI MCI MRCI EMTCI MRCI MRCI MRCI MRCI MRCI ARCI ARCI	NE Contínuo Contínuo PC: ≥16 Contínuo PC: ≥5 (mediana) PC: ≤19 e ≥20 Baixa: ≤2; média:3 ou 4; alta: ≥5 Contínuo Contínuo Contínuo Contínuo Contínuo NE Contínuo Contínuo Alta > percentil 80 Contínuo Contínuo
Nº de medicamentos		
Bailey <i>et al.</i> 1966 [19] Greene <i>et al.</i> 1982 [53] Tebbi <i>et al.</i> 1986 [35] Tamaroff <i>et al.</i> 1992 [67] Donnan <i>et al.</i> 2002 [70] Shalansky <i>et al.</i> 2002 [71] Robin <i>et al.</i> 2005 [42] Gazmararian <i>et al.</i> 2006 [37] Yuan <i>et al.</i> 2006 [43] van Dijk <i>et al.</i> 2007 [60] Chiu <i>et al.</i> 2009 [28] Neri <i>et al.</i> 2011 [52] Unni <i>et al.</i> 2011 [30]	Nº de medicamentos diferentes Nº de medicamentos prescritos Nº de medicamentos Prescrição de medicamento oral adicional Nº diário de comprimidos Nº de medicamentos dispensados Adição do 2º medicamento Nº de medicamento oral regular; nº de medicamento oral não-regular e regular; nº de medicamento cardiovascular regular Carga de medicamento: nº de comprimidos diários Nº de medicamento de diferentes códigos ATC Nº de medicamento; carga de medicamento; carga de quelante de fosfato Nº de medicamentos diários Nº de medicamentos diários	Contínuo Contínuo NE NE Contínuo Contínuo 1 versus 2 medicamento PC:3 medicamentos (mediana) Baixa: <10; moderada:11 a 15; alta: >15 Contínuo Contínuo Contínuo Contínuo
Frequência de dose		
Coton <i>et al.</i> 1984 [54] Gao <i>et al.</i> 2000 [21] Hinkin <i>et al.</i> 2002 [25] Bohachick <i>et al.</i> 2002 [58] Boas <i>et al.</i> 2014 [48]	Nº doses diárias Nº doses semanais Nº de doses diárias Frequência dose diária Frequência diária de administração	Contínuo Contínuo Complexa: 3 doses Contínuo Contínua

Tabela 2: Características da avaliação da complexidade do regime nos artigos incluídos (conclusão)

Autor	Estratégia de Mensuração	Apresentação da medida
Complexidade autopercibida		
Tucker <i>et al.</i> 2002 [57]	MRCS	Contínuo
Dorz <i>et al.</i> 2003 [50]	Autorrelato de CPX: Likert 4 pts	Contínuo
Mann <i>et al.</i> 2009 [27]	Dificuldade autorrelatada de uso como prescrito: os med são difíceis de tomar	NE
Shaaban <i>et al.</i> 2011 [64]	Questionário avaliação psicossocial: item <i>CPX do regime</i> , domínio barreiras para adesão	Contínuo
Bacchus 2013 [32]	TCS	Contínuo
Carpenter <i>et al.</i> 2014 [33]	1 (nada complexo) a 10 (extremamente complexo)	Contínuo
Medidas combinadas		
Sung <i>et al.</i> 1988 [40]	(i) N° dose anti-hiperlipidêmico; (ii) n° outro medicamento crônico; (iii) inibidor HMG-CoA redutase	(i) e (ii) contínuo e (iii) dicotômico
Venturini <i>et al.</i> 1999 [41]	(i) N° dose sulfonilureia; (ii) insulina, (iii) sulfonilureia 2ª geração, (iv) n° não-antidiabéticos	(i) e (iv) contínuo; (ii) e (iii) dicotômica (sim/não)
Grunebaum <i>et al.</i> 2001 [22]	Likert 5 pts: <CPX (1 medicamento 1 vez/ dia) a >CPX (≥3 medicamentos ≥2 vezes/dias)	Baixa/leve: ≤1 medicamento 2 vezes/dia, 2 medicamentos 1 vez/dia; moderada/muito/alta
Stone <i>et al.</i> 2001 [23]	(i) ≥1 medicamento uso com estômago vazio; (ii) frequência dose ≥3 vezes/dia	(i) sim/não e (ii) PC: 2≤ ou ≥3.
Golin <i>et al.</i> 2002 [68]	N° antirretroviral e não-antirretroviral/dia; n° antirretroviral/ dia; frequência dose	Contínuo
Wu <i>et al.</i> 2008 [26]	N° comprimidos/dia; frequência dose	Contínuo
Corsonello <i>et al.</i> 2009 [51]	≥1 medicamentos dosagem múltipla/dia; ≥1 medicamento administrado <1 vez/dia; medicamento subcutâneo ou inalado	PC: ≥1 medicamento dosagem múltipla diária
Jansá <i>et al.</i> 2010 [62]	N° comprimidos, frequência dose, medicamento inalatório/ injetável, orientação de dieta	Alta (3 comprimidos/dia; 6 inalações/dia; >1 injeção/dia; farmacoterapia + dieta); Baixa: nenhuma definição anterior
Parada <i>et al.</i> 2012 [31]	N° ADO, uso insulina	Contínuo
Outros		
Hixson-Wallace <i>et al.</i> 2001 [56]	Dividir comp <i>versus</i> tomar comp inteiro	Não se aplica
Choudhry <i>et al.</i> 2011 [39]	N° med, prescritor, farmácia, consolidação de recarga e n° dose/dia (IECA/IRA)	Contínuo

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Code; ARCI: Antiretroviral Regimen Complexity Index; Comp: comprimido; CPX: complexidade; EMTCI: Epilepsy Medication Treatment Complexity Index; HCV: vírus da hepatite C; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRA: bloqueador do receptor de angiotensina; MCI: Medication Complexity Index; MRCS: Medication Regimen Complexity Scale; MRCI: Medication Regimen Complexity Index; TCS: Treatment Complexity Scale

Tabela 3: Características da avaliação da adesão nos artigos incluídos (continua)

Autor/Ano	Estratégia de mensuração da adesão Autorrelato	Método de apresentação da medida
Greene <i>et al.</i> 1982 [53] Coton <i>et al.</i> 1984 [54] Tebbi <i>et al.</i> 1986 [35] Gao <i>et al.</i> 2000 [21] Farris <i>et al.</i> 2002 [24] Stone <i>et al.</i> 2001 [23] Grunebaum <i>et al.</i> 2001 [22] Mann <i>et al.</i> 2009 [27] Acurcio <i>et al.</i> 2009 [45] Corsonello <i>et al.</i> 2009 [51] Jansá <i>et al.</i> 2010 [62] Anderson 2010 [61] Kumar <i>et al.</i> 2010 [29]	Questões abertas Questões abertas Questão aberta % doses tomada como prescrito MMAS-4 Questão aberta Dias cessação: nº dias que não tomou medicamento MMAS-4 Questão aberta Questão aberta MMAS-4 Questões abertas Questões abertas	Adesão: % med que relata tomar corretamente % doses perdidas Não-adesão: perdas ocasionais (2 ou 3 doses) e perda frequentes (≥ 3 doses) Contínuo Categórico: sim/não Perdeu ≥ 1 dose Não-adesão: nº dia com med perdido Adesão pobre: >1 Não-adesão: não utilizar algum med prescrito Não-adesão: perder ≥ 1 med Adesão boa: <i>não</i> todas questões; pobre: <i>sim</i> ≥ 1 questão Não adesão: não tomar todos med; Adesão: extensão que relato de med tomados coincide com med prescritos Aderente: 100% tempo (não perdeu dos); 85% tempo (perdeu dose 1 dia); 57-71% tempo (perdeu dose 2 ou 3 dias); $<57\%$ tempo (perdeu dose ≥ 4 dias) Adesão: <i>score</i> =0 Totalmente aderentes: <i>score</i> =5. Contínuo; % nº doses tomadas em relação ao nº doses perdidas.
Neri <i>et al.</i> 2011 [52] Henriques 2011 [65] Dean <i>et al.</i> 2011 [63] Unni <i>et al.</i> 2011 [30]	MMAS-4 MMAS-4: com 1 item extra BMQ MAR scale	Hipoglicemiante: não-adesão por problema manejo; crença; med múltiplos; esquecimento. Med asma: não-adesão por problema manejo e disponibilidade; crença e conveniência; custo; esquecimento Adesão: ≥ 40 Não-adesão: <i>score</i> s ≥ 1 Adesão: alta, média e baixa Não-adesão: <i>sim</i> ≥ 1 questão Aderente: 6 a 8; não-aderente: <6 Não-aderente: <i>score</i> de 0 a 3. Adesão: 5-6; não-adesão: <5 Não-adesão não-intencional: MARS <5 ; não-adesão intencional: MARS <20 Aderentes: tomar 80-120% das doses prescritas Contínuo
Shaaban <i>et al.</i> 2011 [64] Parada <i>et al.</i> 2012 [31] Obreli-Neto <i>et al.</i> 2012 [4] Ferrari <i>et al.</i> 2013 [46] Bacchus 2013 [32] Remondi <i>et al.</i> 2014 [49] Boas <i>et al.</i> 2014 [48] de Vries <i>et al.</i> 2014 [66] Barreto <i>et al.</i> 2014 [47] Carpenter <i>et al.</i> 2014 [33]	Questionário com 2 domínios MMAS-4 MMAS-8 MMAS-4 MMAS-8 MMAS-4 MAT MARS QAM-Q Questão aberta	Adesão: ≥ 40 Não-adesão: <i>score</i> s ≥ 1 Adesão: alta, média e baixa Não-adesão: <i>sim</i> ≥ 1 questão Aderente: 6 a 8; não-aderente: <6 Não-aderente: <i>score</i> de 0 a 3. Adesão: 5-6; não-adesão: <5 Não-adesão não-intencional: MARS <5 ; não-adesão intencional: MARS <20 Aderentes: tomar 80-120% das doses prescritas Contínuo
Registro de dispensação		
Bailey <i>et al.</i> 1966 [19] Sung <i>et al.</i> 1988 [40] Venturini <i>et al.</i> 1999 [41] Donnan <i>et al.</i> 2002 [70] Shalansky <i>et al.</i> 2002 [71] Robin <i>et al.</i> 2005 [42] Gazmararian <i>et al.</i> 2006 [37] van Dijk <i>et al.</i> 2007 [60] Pollack <i>et al.</i> 2010 [44] Choudhry <i>et al.</i> 2011 [39] Logan <i>et al.</i> 2014 [34] Calvo-Cidoncha <i>et al.</i> 2015 [20]	Frequência de falha na recarga Soma de dias supridos: intervalos entre prescrições/nº total dias 1- (nº dias sem med/ nº dias entre 1ª e última prescrição) Índice de adesão: nº dias de cobertura/ nº dias nº dias supridos/ nº dias entre 1ª e última recarga Intervalo de recarga antes e após 2º medicamento Adesão recarga: nº dias de med não disponível entre recargas/nº dias 1ª e última recarga Abandono precoce: não-adesão recarga: nº dia suprido/ nº dia 1ª e última recarga MPR: nº dias supridos/ nº dias 1ª e última recarga PDC: nº dias que med estão disponíveis PDC: nº dias que med estão disponíveis [(comp dispensados /comp prescritos por dia)/dias entre recargas] $\times 100$	Contínuo: não-adesão: % de falha Adesão: acesso ao med por $\geq 90\%$ do tempo Contínuo Ponto de corte de 90%: adesão pobre e adequada Não-adesão: $<80\%$ Contínuo Adesão adequada $<20\%$ Abandono precoce: ≤ 2 prescrições; não-adesão: $<80\%$ Adesão: $\geq 0,8$ ou 80% . Contínuo Aderente: ≥ 80 ; não-aderente: PDC <80 . Adesão ótima: $\geq 95\%$

Tabela 3: Características da avaliação da adesão nos artigos incluídos (conclusão)

MEMS		
Hinkin et al. 2002 [25]	MEMS	Boa adesão: administração \geq 95% da dose prescrita.
Martin et al. 2007 [38]	MEMS: [(doses previstas - perdas)/ doses previstas] x100	Contínuo
Bohachick et al. 2002 [58]	MEMS: contagem dose, adesão ao regime diário, adesão à posologia	Contínuo
Wu et al. 2008 [26]	MEMS: contagem de dose; dias-dose; tempo de dose	Contínuo
Contagem de medicamentos		
Fritz 2003 [36]	% med utilizados	Adesão: 80%
Chiu et al. 2009 [28]	n° real/ n° esperado med consumidos	Aderente: uso de 80% a 120% do n° esperado de comp
Registro de prontuário		
Hixson-Wallace et al. 2001 [56]	Declarações genéricas documentadas pelo farmacêutico no prontuário	Adesão: declaração do tipo <i>paciente alega adesão à terapia</i> ; não adesão: declaração do tipo <i>paciente relata perder 3 doses na última semana</i>
Yuan et al. 2006 [43]	Descontinuação: não utilização >14 dias de qualquer antirretroviral	NE
Parâmetros laboratoriais		
Tamaroff et al. 1992 [67]	Avaliação laboratorial	NE
Medidas combinadas		
Conn et al. 1991 [55]	Estudo 1: contagem med; autorrelato não-adesão (pergunta aberta); Estudo 2: autorrelato de não-adesão	NE
Tucker et al. 2002 [57]	FNI; PRF; PCRH; CLF	Contínuo
Golin et al. 2002 [68]	MEMS, contagem med, autorrelato (questão aberta): n° real doses tomadas/ n° doses prescritas	Contínuo
Dorz et al. 2003 [50]	(i) Dosagem plasmática; (ii) autorrelato (questão aberta): (n° comp tomados/ n° comp prescritos) X 100	(i) Não-aderente: nível plasmático indetectável; (ii) adesão: administração \geq 80%
Vik et al. 2006 [59]	MMAS-4; questão aberta	Aderente: esquecimento raro/ocasional; não-aderente: esquece algumas vezes, frequentemente ou sempre, descontinuação de vários med
Cantudo-Cuenca et al. 2014 [69]	(i) Registro dispensação (n° med dispensado/n° prescrito) x 100; (ii) MMAS-4	(i) Adesão:>90%; (ii) MMAS=4

BMQ: Brief Medication Questionnaire; CLF: Cyclosporine Level Form; Comp: comprimido; FNI: Frazier Noncompliance Inventory; MAR scale: Medication Adherence Reasons Scale; MARS: Medication Adherence Report Scale; MAT: Medida de Adesão aos Tratamentos; Med: medicamento; MEMS: Medication Event Monitoring System; MMAS-4: Morisky Scale 4 itens; MMAS-8: Morisky Medication Adherence Scale 8 itens; MPR: Medication possession ratio; NE: não específica; PCRH: Pill Count/Refill History Form; PDC: Proporção de dias cobertos; PRF: Physician's Medication Adherence Rating Form; QAM-Q: Questionário de Não Adesão de Medicamentos da Equipe Qualiaids

Tabela 4: Associação entre a complexidade e a adesão (continua).

Autor/Ano	Grupo Etário	Condição de Saúde	Medida CPX	Medida Adesão	Farmacoterapia Analisada	Associação complexidade e adesão
Associação inversa						
Greene <i>et al.</i> 1982 [53]	A	DC	NºM	AR	Prescrita	Quanto >CPX <probabilidade de adesão
Sung <i>et al.</i> 1988 [40]	A	Hiperlipidemia	MM	RD	Hipolipemiente	Probabilidade de alta-adesão decrescia ~40% para acréscimo de 1 dose/dia
Venturini <i>et al.</i> 1999 [41]	A	DM2	MM	RD	Sulfonilureias	Aumento 1 dose/dia reduziu 6% taxa adesão; pacientes com sulfonilureia 2ª geração tiveram adesão 3,6% mais elevada
Hixson-Wallace <i>et al.</i> 2001 [56]	NE	NE	Outros	RP	Anticoagulante	Pacientes com comp inteiro eram mais aderentes que aqueles de comp dividido
Stone <i>et al.</i> 2001 [23]	A	HIV/AIDS	MM	AR	TARV	Pessoas com regime menos CPX tinham <probabilidade de ignorar 1 dose
Hinkin <i>et al.</i> 2002 [25]	A	HIV	FD	MEMS	TARV	Indivíduos com regimes mais complexo tiveram <adesão
Tucker <i>et al.</i> 2002 [57]	P	Transplante Renal	AP	MC	Prescrita	Afroamericanos: CPX (muitos comp, horários diferentes) associada com <adesão; euro-americanos: CPX (muitos comp) associada com <adesão
Bohachick <i>et al.</i> 2002 [58]	A	IC	FD	MEMS	IECA	Adesão a 1 dose/dia foi > que adesão a 2 dose/dia; adesão a 2 dose/dia foi > que adesão a 3 dose/dia
Golin <i>et al.</i> 2002 [68]	A	HIV	MM	MC	TARV (adesão, CPX); total prescrita (CPX)	Pacientes com >frequência dose tiveram 67% de adesão e aqueles com <frequência dose tiveram 72% de adesão
Donnan <i>et al.</i> 2002 [70]	A	DM2	NºM	RD	Sulfonilureia e metformina	Tendência de pobre adesão com aumento do nº diário de comp de sulfonilureias
Robin <i>et al.</i> 2005 [42]	NE	Glaucoma	NºM	RD	Tópica do glaucoma	Houve aumento do tempo de recarga após a adição do 2º med
Vik <i>et al.</i> 2006 [59]	I	NE	IDC	MC	Prescrita e OTC	Maiores taxas de não-adesão foram associadas a alta CPX do regime
Acurcio <i>et al.</i> 2009 [45]	I	NE	IDC	AR	Prescrita	Não-adesão associou-se a maior CPX
Corsonello <i>et al.</i> 2009 [51]	I	NE	MM	AR	Prescrita	Ter terapia complexa associou-se com a não-adesão
Mann <i>et al.</i> 2009 [27]	A	DM2	AP	AR	Antidiabética	Relatar que <i>medicamentos eram difíceis de tomar</i> foi preditor de adesão pobre
Chiu <i>et al.</i> 2009 [28]	A	DRC	NºM	CM	Quelante de fosfato (carga quelante, adesão); prescrita, OTC (carga total)	Relação inversa entre a adesão e a carga de aglutinantes e a carga total de med
Anderson 2010 [61]	I	IC	IDC	AR	Prescrita	Não-adesão 24 h após alta foi associada com MRCI _≥ 20
Jansá <i>et al.</i> 2010 [62]	A	DC	MM	AR	Prescrita para DC	CPX foi um preditor independente da pobre adesão
Pollack <i>et al.</i> 2010 [44]	A	DM2	IDC	RD	Antidiabética oral	Probabilidade de ser aderente diminuía com aumento da CPX
Choudhry <i>et al.</i> 2011 [39]	A	Cardíaca	Outros	RD	Estatina, IECA e IRA	Preditor de pior adesão: Estatina/ IECA/ IRA: >nº prescritores, > nº farmácias, <consolidação recarga. IECA/IRA : >nº doses/dia. Preditor de melhor adesão nos dois grupos: recarga de mais med
Neri <i>et al.</i> 2011 [52]	A	DRC	NºM	AR	Prescrita	Aumento do nº med foi associado a aumento no risco de não-adesão
Shaaban <i>et al.</i> 2011 [64]	A	Epilepsia	AP	AR	NE	CPX foi associada à não-adesão
Obreli-Neto <i>et al.</i> 2012 [4]	I	DC	IDC	AR	Prescrita	CPX teve correlação indireta com a adesão
Bacchus 2013 [32]	A	DII	AP	AR	DII	A cada aumento de unidade na CPX os participantes foram 18% menos prováveis de serem aderentes
Ferrari <i>et al.</i> 2013 [46]	A	Epilepsia	IDC	AR	Antiepiléptica	Incremento de 1 ponto no EMTCI foi associado com incremento de 6% na probabilidade de não-adesão
Barreto <i>et al.</i> 2014 [47]	A	HAS	IDC	AR	Anti-hipertensiva	Farmacoterapia complexa foi associada a não-adesão
Carpenter <i>et al.</i> 2014 [33]	A	Artrite	AP	AR	NE	<CPX foi associada com > adesão.
Remondi <i>et al.</i> 2014 [49]	A	DC	IDC	AR	Referida pelo participante	A alta CPX da seção B do ICFT, referente ao nº doses/dia, foi associada à não-adesão
Associação direta						
Coton <i>et al.</i> 1984 [54]	A	NE	FD	AR	Prescrita	CPX foi diretamente relacionada com a adesão
Shalansky <i>et al.</i> 2002 [71]	A	Cardiovascular	NºM	RD	Prescrita, OTC (CPX); cardiovascular (adesão)	<nº med prescritos foi preditor independente de <adesão
Gazmararian <i>et al.</i> 2006 [37]	I	HAS, DM, DCC, hiperlipidemia	NºM	RD	Anti-hipertensiva, antidiabética, hipolipemiente ou DCC	Indivíduos usando mais med tinham <chance de ter baixa adesão à recarga de med
Martin <i>et al.</i> 2007 [38]	P	HIV	IDC	MEMS	TARV	>CPX foi associada com >adesão
Unni <i>et al.</i> 2011 [30]	A	NE	NºM	AR	NE	CPX foi preditor de não-adesão
Boas <i>et al.</i> 2014 [48]	A	DM2	FD	AR	Antidiabética	Aumento da CPX levou a aumento da adesão
Logan <i>et al.</i> 2014 [34]	P	DEA	IDC	RD	DEA	TDAAH: aumento 20 pts no MRCI aumenta 60% chance adesão; antidepressivo/ antipsicótico: aumento 20 pts no MRCI a aumenta 20% chance adesão

Tabela 4: Associação entre a complexidade e a adesão (conclusão).

Autor/Ano	Grupo Etário	Condição de Saúde	Medida CPX	Medida Adesão	Farmacoterapia Analisada	Associação complexidade e adesão
Associação não significativa						
Bailey <i>et al.</i> 1966 [19]	NE	HAS	NºM	RD	Anti-hipertensiva	NS
Tebbi <i>et al.</i> 1986 [35]	P	Câncer	NºM	AR	Câncer	NS
Conn <i>et al.</i> 1991 [55]	I	NE	IDC	MC	Prescrita	NS
Tamaroff <i>et al.</i> 1992 [67]	P	Leucemia	NºM	PL	Prednisona e penicilina	NS
Gao <i>et al.</i> 2000 [21]	A	HIV	FD	AR	Prescrita	NS
Grunebaum <i>et al.</i> 2001 [22]	A	Esquizofrenia	MM	AR	NE	NS
Farris <i>et al.</i> 2002 [24]	I	NE	IDC	AR	Prescrita e OTC	NS
Fritz 2003 [36]	P	Epilepsia	IDC	CM	Prescrita	NS
Dorz <i>et al.</i> 2003 [50]	A	HIV	AP	MC	TARV	NS
Yuan <i>et al.</i> 2006 [43]	A	HIV	NºM	RP	TARV	NS
Wu <i>et al.</i> 2008 [26]	NE	IC	MM	MEMS	IC (adesão), total prescrita (CPX)	NS
Dean <i>et al.</i> 2011 [63]	P	Emocional/ Comportamental	IDC	AR	Psicotrópica e não psicotrópica	NS
Henriques 2011 [65]	I	NE	IDC	AR	Prescrita	NS
Parada <i>et al.</i> 2012 [31]	A	DM2	MM	AR	Antidiabética	NS
Cantudo-Cuenca <i>et al.</i> 2014 [69]	A	HIV	IDC	MC	TARV e comorbidades	NS
Calvo-Cidoncha <i>et al.</i> 2015 [20]	A	HIV e HCV	IDC	RD	TARV e anti-HCV	NS
Associação inconclusiva						
van Dijk <i>et al.</i> 2007 [60]	NE	NE	NºM	RD	Antidepressiva, anti-hipertensiva e ADO	Antidepressivos: CPX inversamente associada a não-adesão. Anti-hipertensivos: pacientes com regime complexo tiveram <probabilidade de serem não-aderentes. ADO: pacientes com regime complexo foram mais frequentemente não-aderentes
Kumar <i>et al.</i> 2010 [29]	A	HIV	IDC	AR	TARV	Pior <i>status</i> emocional: <chance adesão com regime menos complexo e >chance adesão com mais complexo; Bem-estar: >chance adesão com regime menos complexo e >chance adesão com regime mais complexo
de Vries <i>et al.</i> 2014 [66]	A	DM2	IDC	AR	Hipoglicemiante, anti-hipertensiva, hipolipemiante	Hipoglicemiante/anti-hipertensivo: <CPX para aderentes que não-aderentes. Hipolipemiante: não significativo

A: adulto; ADO: antidiabéticos orais; ADS: desordem do espectro autista; AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; AP: autopercebida; AR: autorrelatada; CM: contagem de medicamentos; comp: comprimido; CPX: complexidade; DC: doença crônica; DCC: doença cardíaca coronária; DEA: desordens do espectro autista; DII: Doença Inflamatória Intestinal; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DRC: doença renal crônica; FD: frequência de dose; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; HCV: vírus da hepatite; HIV: vírus da imunodeficiência humana; I: idoso; IC: insuficiência cardíaca; IDC: índice de complexidade; IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina; IR: insuficiência renal; IRA: bloqueador do receptor de angiotensina; MC: medidas combinadas; Med: medicamento; MEMS: Medication Event Monitoring System; MM: medidas múltiplas; NE: não específica; NºM: número de medicamentos; OTC: não-prescrita; P: pediátrica; PL: parâmetro laboratorial; RD: registro de dispensação; RP: registro de prontuário; TARV: terapia antiretroviral

4.2 ARTIGO II

Revista: Artigo a ser submetido na revista *The Annals of Pharmacotherapy*

Título: Validação e Normatização da versão Brasileira do *Medication Regimen Complexity Index* para idosos da atenção primária

Palavras chave: Medication Regimen Complexity Index, Estudos de Validação, Idoso.

Fonte de financiamento: este estudo teve suporte da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Conflito de interesses: Os autores declaram que não houve conflito de interesses.

Autores: Pantuzza, Laís Lessa; Ceccato, Maria das Graças Braga; Silveira, Micheline Rosa; Pinto, Isabela Vaz Leite; Reis, Adriano Max Moreira

Colaboradores: L. L. Pantuzza contribui com o design do estudo, a análise e a interpretação dos dados, a elaboração, redação, revisão crítica e aprovação do manuscrito final. A. M. M. Reis contribui com o design do estudo, a análise dos dados, revisão crítica e aprovação do manuscrito final. M. G. B. Ceccato contribui com o design do estudo, análise dos dados, revisão crítica e aprovação do manuscrito final. M. R. Silveira contribui com o design do estudo, análise dos dados, revisão crítica e aprovação do manuscrito final. I. V. L. Pinto contribui com o design do estudo e a aprovação do manuscrito final.

Resumo

Introdução: Farmacoterapias complexas são comuns entre os idosos e têm sido associadas com a desfechos indesejáveis em saúde. Dessa forma, torna-se necessária sua mensuração, a fim de otimizar a farmacoterapia e reduzir a ocorrência de eventos adversos. *Objetivo:* validar e normatizar a versão Brasileira do *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI) para idosos da Atenção Primária à Saúde. *Métodos:* estudo metodológico transversal, realizado com idosos atendidos em UBS de Belo Horizonte. A validade convergente foi testada pela correlação dos escores do MRCI com o número de medicamentos. A validade divergente foi testada pela correlação dos escores do MRCI com a idade, o sexo, a cognição e as atividades básicas e

instrumentais da vida diária. A confiabilidade foi avaliada pela confiabilidade inter e intraexaminador. Para a normatização, foram calculados os postos percentílicos para os escores totais do MRCI. *Resultados:* Foram incluídos 227 idosos, sendo a idade média de 71,4 anos (DP=7,5 anos) e a maioria do sexo feminino (70,9%). Houve correlação entre os escores do MRCI e o número de medicamentos ($\rho=0,890$; $p=0,000$). Não houve correlação entre os escores do MRCI e a idade ($p=0,192$), o sexo ($p=0,052$), a cognição ($p=0,267$), as atividades básicas ($p=0,682$) e instrumentais da vida diária ($p=0,582$). Foi obtida alta confiabilidade inter (ICC=0,98; $\rho=0,991$) e intraexaminador (ICC=0,996; $\rho=0,985$). Foram considerados complexidade: (i) baixa: $MRCI \leq 9,0$; (ii) média: $9,0 < MRCI \leq 16,5$; e (iii) alta: $MRCI > 16,5$ pontos. *Conclusão:* o MRCI apresentou qualidades psicométricas satisfatórias para a mensuração da complexidade da farmacoterapia de idosos atendidos nos centros de saúde de atenção primária avaliados. A normatização proposta pode aumentar a aplicabilidade do MRCI para o contexto clínico e de pesquisa em saúde.

Introdução

A transição demográfica é um fenômeno mundial¹ e caracteriza-se pela diminuição da taxa de fecundidade e mortalidade, com conseqüente envelhecimento populacional². O número de pessoas idosas cresceu substancialmente nos últimos anos na maioria dos países. A previsão é que entre 2015 e 2030 o número de idosos aumente em 56%, passando de 901 milhões para 1,4 bilhões³. No Brasil, observa-se o mesmo fenômeno. O seguimento com maior aumento populacional no país é o de idosos, com taxa de crescimento superior a 4% entre os anos de 2012 e 2022, sendo que a expectativa é que o número de pessoas idosas atinja 1,5 milhões e 73,5 milhões em 2030 e 2060, respectivamente⁴.

Na maioria dos casos, o envelhecimento está associado com a presença de doenças crônicas e, conseqüentemente, com o uso de polifarmácia¹. Cerca de 55% a 98% dos idosos possuem duas ou mais doenças crônicas⁵, as quais são tratadas com múltiplos medicamentos⁶. Estima-se que 70% dos indivíduos idosos usem medicamentos e que 20% deles fazem um consumo médio de três medicamentos concomitantes⁷. Esse cenário favorece o uso de terapias medicamentosas complexas, que são comuns entre os idosos⁸.

Por sua vez, a complexidade da farmacoterapia tem sido associada com desfechos indesejáveis em saúde, tais como a hospitalização e a não-adesão à farmacoterapia⁹. Esses desfechos podem impactar a segurança do paciente, a efetividade do tratamento e aumentar o uso dos recursos de saúde¹⁰⁻¹². Dessa forma, torna-se indispensável a mensuração da complexidade da farmacoterapia dos idosos, a fim de melhorar a segurança na utilização dos seus medicamentos. Nesse contexto, a disponibilidade de um instrumento com adequada qualidade psicométrica poderá ser um recurso útil para a pesquisa farmacoepidemiológica e para o manejo clínico¹³ dessa população.

A importância da quantificação dos determinantes da complexidade da farmacoterapia, somada à ausência de um instrumento para essa finalidade, levaram George *et al.* (2004) a desenvolver e validar o instrumento *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI) em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Esse índice é composto por três seções que avaliam a complexidade da farmacoterapia em relação às formas farmacêuticas, à posologia e à necessidade de informações adicionais para a administração dos medicamentos¹³. Em 2007,

o MRCI foi traduzido e validado para o português do Brasil em uma população de pacientes com diabetes mellitus do tipo II, demonstrando bom desempenho tanto para a validade quanto para a confiabilidade do instrumento¹⁴.

Foi demonstrado em uma revisão sistemática que, dentre os instrumentos disponíveis para a mensuração da complexidade, o MRCI foi o mais utilizado¹⁵. Além disso, o MRCI é descrito na literatura como um instrumento que possui qualidade psicométrica adequada para mensuração da complexidade da terapia medicamentosa¹⁶. No entanto, tem sido apontado em estudos farmacoepidemiológicos que os pontos críticos na determinação da complexidade da farmacoterapia podem variar de acordo com as características da população estudada¹⁴, o que pode impactar nas propriedades psicométricas dos instrumentos de mensuração da complexidade.

Apesar do tempo decorrido desde o desenvolvimento do MRCI, ainda não foram propostas categorias de complexidade para os seus escores. Dessa forma, a normatização do MRCI poderá permitir uma melhor compreensão dos escores obtidos, aumentando a aplicabilidade desse instrumento na prática clínica e na pesquisa epidemiológica.

Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar as propriedades psicométricas, validade e confiabilidade, e normatizar a versão adaptada para o português do Brasil do MRCI para a população de idosos atendidos na Atenção Primária à Saúde (APS), porta de entrada dos pacientes no sistema público de saúde brasileiro.

Metodologia

Estudo metodológico transversal, realizado com pacientes de duas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Belo Horizonte, região sudeste do Brasil, no período de novembro de 2013 a abril de 2014. Constituiu a população do estudo indivíduos com idade ≥ 60 anos (definição de idoso para países em desenvolvimento, segundo a Organização Mundial de Saúde) que receberam pelo menos um medicamento nas farmácias das UBS estudadas. Para o cálculo do tamanho da amostra, realizado no software *Open Epi* 3.01, foi considerada: (i) população finita de 483 indivíduos; (ii) prevalência de 50% para todas as características observadas; (iii) nível de

significância de 5% e (iv) intervalo de confiança (IC) de 95%, sendo previsto um mínimo de 215 idosos. A seleção da amostra foi consecutiva e por conveniência.

Os dados foram coletados por entrevistas face a face, utilizando-se um questionário estruturado, com perguntas sobre as características sociodemográficas, clínicas, funcionais e relacionadas à utilização de medicamentos. As entrevistas foram realizadas por farmacêuticos e acadêmicos de farmácia e medicina, previamente treinados. Foram utilizadas escalas validadas para a coleta das variáveis: (i) cognição: Mini Exame do Estado Mental (incapacidade cognitiva: analfabetos: ≤ 13 pontos; um a oito anos de escolaridade: ≤ 18 pontos; e mais de oito anos escolaridade: ≤ 24 pontos)¹⁷; (ii) atividades básicas da vida diária: Escala de Katz¹⁸; (iii) atividades instrumentais de vida diária: Escala de Lawton e Brody (indivíduos independentes = 21 pontos)¹⁹; e (iv) adesão: escala de adesão terapêutica de oito itens de Morisky²⁰.

A complexidade foi mensurada utilizando-se a versão do MRCI traduzida e adaptada para o português do Brasil, a qual mantém a apresentação e estrutura original do instrumento¹⁴. O MRCI é dividido em três seções: A) avalia as formas farmacêuticas, com 32 itens; B) avalia a frequência de administração, com 23 itens; C) avalia as informações adicionais relacionadas ao uso do medicamento, tais como os horários específicos, o uso de alimentos, a necessidade de ações mecânicas para a administração (partir ou triturar o comprimido, entre outros), com 10 itens^{13,14}. Cada seção do instrumento foi pontuada por meio da análise da prescrição do paciente e o índice de complexidade total foi obtido a partir da soma dos escores das três seções individuais.

Análise de validade

A validade de construto foi conduzida pela validação convergente-discriminante, utilizando-se as prescrições (n=227) de todos os participantes incluídos. Para testar a validade convergente, foi feita a correlação dos escores do MRCI com o número de medicamentos da prescrição. Na análise da validade discriminante, os escores do MRCI foram correlacionados com as variáveis idade, sexo, cognição, atividades básicas da vida diária e atividades instrumentais da vida diária. Foi utilizado o Coeficiente Correlação de Spearman nas análises com o número de

medicamentos e com a idade, e o Teste de Wilcoxon-Mann Whitney nas análises com as demais variáveis.

Análise de confiabilidade

Para avaliar a confiabilidade do MRCI, foram aleatoriamente selecionadas 60 prescrições (20%) da amostra total de idosos, utilizando a tabela de números aleatórios do software *Open Epi* 3.01. A confiabilidade interexaminador foi testada comparando-se os escores obtidos para as mesmas prescrições, por dois avaliadores independentes. A confiabilidade intraexaminador foi verificada pela comparação dos escores obtidos pelo mesmo examinador, nas mesmas prescrições, respeitando-se um intervalo de duas semanas entre as avaliações. Para testar a confiabilidade, foi utilizado o Coeficiente de Correlação Intraclassa (ICC) e o Coeficiente de Correlação de Spearman. Na interpretação do ICC, foram considerados: (i) baixa confiabilidade: $ICC < 0,50$; (ii) confiabilidade moderada: $0,50 < ICC < 0,75$; (iii) boa confiabilidade: $0,75 < ICC < 0,90$ e (iv) confiabilidade excelente: $ICC > 0,90$ ²¹.

Normalização

A normalização preliminar do MRCI, realizada com as prescrições ($n=227$) da amostra total de idosos, foi feita por meio da norma intragrupo, a partir da determinação dos postos percentílicos dos escores totais do instrumento. Para propor a categorização dos escores de complexidade, foi considerado que 50% dos indivíduos têm prescrição com escores de complexidade usuais²². Portanto, foram escolhidos os percentis P25 e P75 como limites para as categorias: (i) baixa complexidade: $MRCI\ total \leq P25$; (ii) média complexidade: $P25 < MRCI\ total \leq P75$; e (iii) alta complexidade: $MRCI\ total > P75$. Os escores de alta complexidade foram avaliados quanto a sua associação com as características clínicas e relacionadas ao uso de medicamentos, por meio do teste Qui-quadrado de Pearson.

Foi realizada uma análise descritiva da população do estudo, por meio da distribuição de frequências, das medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis estudadas. As análises de validade e confiabilidade foram realizadas tanto para as três seções do MRCI como para o escore total do instrumento; a normatização foi realizada para o escore total do instrumento. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software SPSS versão 22.0, considerando-se nível de significância de 5%.

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – MG, sob o número de CAAE 17339713.4.0000.5149. Participaram do estudo somente os indivíduos que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados

Na tabela 1, estão apresentadas as características dos 227 idosos, com média de idade de 71,4 anos (DP=7,5 anos). A maioria era do sexo feminino (70,9%), não morava sozinha (76,2%) e tinha renda inferior a dois salários mínimos (60,9%). Houve predominância de idosos com a cognição preservada (86,1%), independentes para as atividades básicas (76,5%) e parcialmente independentes (77,1%) para as atividades instrumentais da vida diária. A maioria dos idosos usava polifarmácia (58,6%), sendo a média de 5,2 (DP=2,3; min.=1; máx.=13) medicamentos por prescrição, e era não-aderente à farmacoterapia (70,4%). Em relação às comorbidades, a maioria dos idosos relatou mais de duas doenças (73,6%), sendo o número médio de 3,43 (DP=1,42; min.=1; máx.=8) doenças por indivíduos.

ENTRA TABELA 1

Análise de validade

A mediana dos escores do MRCI nas seções A, B e C foi de 1,00 (min.=1,0; máx.=9,0), 7,5 (min.=1,0; máx.=21,0) e 3,0 (min.=0,0; máx.=13,0), respectivamente, e do escore total foi de 12,00 (min.=3,0; máx.=38,0). Prescrições com o mesmo número de medicamentos tiveram escores de complexidade diferentes, com tendência para aumento do escore do MRCI com o aumento do número de medicamentos (Tabela 2).

ENTRA TABELA 2

Houve correlação significativa entre os escores do MRCI e o número de medicamentos por prescrição, o que confirma a validade convergente do instrumento. Não houve correlação significativa entre o escores do MRCI e as variáveis idade, gênero, cognição, atividades básicas e instrumentais da vida diária, confirmando a validade discriminante do instrumento (Tabela 3).

ENTRA TABELA 3

Análise de confiabilidade

Os 60 indivíduos cujas prescrições foram incluídas na análise de confiabilidade tinham uma média de 72,5 anos (DP = 8,4; min.= 60 e máx.= 87 anos), sendo a maioria (66,7%) do sexo feminino. O número médio de medicamentos utilizados era de 5,5 (min.=1,0; máx.=13 medicamentos). Foi observada alta correlação entre os escores obtidos pelo mesmo avaliador, após duas semanas entre a primeira e a segunda avaliação, e pelos dois avaliadores independentes, a qual foi demonstrada tanto pelo Coeficiente de Correlação de Spearman como pelo ICC. O ICC obtido foi maior que 0,9 ($p < 0,001$) em todas as análises e para todos os

escores do MRCI (seção A, B e C e escore total), o que indica excelente concordância entre as avaliações e confirma a confiabilidade inter e intraexaminador do instrumento (Tabela 4).

ENTRA TABELA 4

Normalização

Na determinação dos postos percentílicos do MRCI, os percentis P25 e P75 se encontravam nos escores 9,0 e 16,5, respectivamente. Portanto, foram considerados: (i) baixa complexidade: MRCI total \leq 9,0 pontos; (ii) média complexidade (complexidade usual): $9 < \text{MRCI total} \leq 16,5$ pontos e (iii) alta complexidade: MRCI total $> 16,5$ pontos (Tabela 5). Houve associação significativa entre o MRCI e o número de comorbidades ($p = 0,009$) e a polifarmácia ($p = 0,000$); não foi encontrada associação entre o MRCI e a adesão à farmacoterapia ($p = 0,950$).

ENTRA TABELA 5

Discussão

O MRCI apresentou qualidades psicométricas satisfatórias para a mensuração da complexidade da farmacoterapia dos idosos atendidos nos centros de saúde de atenção primária avaliados. A complexidade da farmacoterapia é frequente entre os idosos e está associada com desfechos clínicos importantes em saúde⁹. Dessa forma, torna-se necessária sua mensuração, a fim de permitir o planejamento de intervenções que contribuam para a otimização da farmacoterapia, reduzindo os riscos de ocorrência de eventos adversos, promovendo a adesão e contribuindo para a melhoria da qualidade de vida e efetividade do tratamento.

A validade discriminante do MRCI foi confirmada pela ausência esperada de correlação entre os seus escores e as características demográficas e funcionais dos participantes. Esse instrumento não possui em seu índice dimensões relacionadas às características individuais dos pacientes^{13,14}. Nesse contexto, fatores como a idade, o gênero, a cognição ou as características funcionais não contribuem para os escores de complexidades obtidos pelo MRCI. Nos estudos de adaptação do MRCI para o espanhol²³ e o turco²⁴ também não foram encontradas correlações significativas entre os escores do instrumento e as características de idade e sexo; e entre o MRCI e o sexo no estudo de adaptação para o português do Brasil¹⁴.

Por outro lado, o número de medicamentos presentes na farmacoterapia é um dos determinantes da complexidade do esquema de tratamento²⁵. Maior número de medicamentos pode gerar maior frequência de administração, maior número de instruções adicionais e o uso de diferentes formas farmacêuticas, características relacionadas à farmacoterapia presentes no instrumento. Portanto, a correlação observada entre essa variável e os escores do MRCI confirma a validade convergente do instrumento. Resultados semelhantes foram observados nos estudos de adaptação do instrumento para o português do Brasil¹⁴, o alemão¹⁶, o espanhol²³ e o turco³⁴, nos quais também houveram correlações significativas entre os escores do MRCI e o número de medicamentos da prescrição.

O MRCI é capaz de discriminar esquemas farmacoterápicos com o mesmo número de medicamentos, visto que eles apresentaram diferentes escores de complexidade. Esse resultado corrobora a importância da utilização de um instrumento validado, composto por dimensões que avaliam diferentes aspectos da farmacoterapia, para a mensuração da complexidade²⁶. Dessa forma, apenas o número de medicamentos não é suficiente para mensurar o grau de dificuldade de utilização de uma terapia medicamentosa^{14,27}. Farmacoterapia com menor número de medicamentos, mas com uma alta frequência de administração diária, pode ser mais complexa que uma farmacoterapia com maior número de medicamentos, todos eles administrados somente uma vez ao dia²⁸.

As análises de confiabilidade demonstraram ótima concordância entre os escores obtidos pelo mesmo avaliador e por avaliadores diferentes. Esse resultado confirma a estabilidade e a reprodutibilidade dos índices do MRCI ao longo do tempo e quando aplicado por diferentes profissionais. Todas as seções apresentaram concordâncias próximas da unidade, sendo a concordância mais baixa a da seção C. Nessa seção, existem itens que podem causar confusão

ou serem interpretados de formas diferentes pelos avaliadores, como é o caso do item “doses alternadas”. O mesmo aconteceu no estudo original e no estudo de tradução do MRCI para o português do Brasil^{13,14}. No intuito de manter a comparabilidade com outros estudos que utilizaram o MRCI, não foram realizadas modificações na versão traduzida do instrumento. Entretanto, o treinamento para a utilização do MRCI pode reduzir a ocorrência de erros ou interpretações errôneas dos seus itens.

Esse instrumento apresenta três seções que avaliam as diferentes dimensões que constituem a complexidade do regime¹³, permitindo a identificação dos componentes que predizem terapias mais complexas¹⁴. Neste estudo, a seção B, relacionada à frequência de administração dos medicamentos, foi a que apresentou escores mais elevados entre os participantes incluídos. Esse fato aponta que o número de vezes em que o medicamento é administrado durante o dia pode ser o principal determinante para a complexidade da terapia entre os idosos. Estudos têm demonstrado que a frequência de administração é o fator que mais contribui para a complexidade do regime^{1,29} sendo ela a característica com maior potencial dentre as estratégias de simplificação da farmacoterapia³⁰.

O MRCI foi desenvolvido como um índice aberto, sem limite superior para o seu escore¹³. No entanto, a ausência de um ponto de corte ou de classificação para os seus escores dificulta a interpretação do índice e a aplicação do instrumento na pesquisa epidemiológica e no contexto clínico. A proposição de categorias de complexidade feita neste estudo pode contribuir para o cuidado ao idoso na APS, permitindo identificar os indivíduos candidatos a participar de programas de gerenciamento da farmacoterapia, visando otimizar a farmacoterapia, avaliar a viabilidade de redução da complexidade, promover a adesão e minimizar as chances de desfechos indesejáveis em saúde.

Houve associação significativa entre o escores de complexidade e o número de comorbidades e a presença de polifarmácia. Indivíduos com maior número de doenças geralmente têm pior condição de saúde e necessitam utilizar terapias mais complexas para o tratamento e controle das suas comorbidades²⁹. Da mesma forma, idosos que usam polifarmácia geralmente possuem terapias com maior frequência diária de administração dos seus medicamentos e a necessidade de informações adicionais para a administração. Como consequência, há uma tendência para o aumento da complexidade da sua farmacoterapia²². Por outro lado, não houve associação entre os escores do MRCI e a adesão à farmacoterapia. A relação entre complexidade e adesão tem

apresentado resultados variáveis na literatura disponível para estudos realizados com idosos. Revisão que avaliou os desfechos relacionados à complexidade da farmacoterapia evidenciou resultados diversos, de forma que alguns estudos apresentaram uma associação significativa enquanto outros estudos não demonstraram associação entre complexidade e adesão⁹.

Este estudo apresenta algumas forças e limitações. Para mensurar os escores do MRCI, foram considerados apenas os medicamentos contidos na prescrição que o idoso apresentou no dia da entrevista. Entretanto, todos os medicamentos utilizados por um indivíduo, incluindo os prescritos e aqueles utilizados por automedicação, podem influenciar na dificuldade que o paciente encontra na utilização de sua farmacoterapia. Portanto, é preciso que o regime medicamentoso completo de um paciente seja considerado na avaliação da complexidade. Os idosos também poderiam ter outras prescrições ativas, além daquelas apresentadas ao entrevistador. No entanto, o fato dos participantes terem sido abordados no momento da retirada mensal de seus medicamentos na farmácia da UBS, reduz a chance da não inclusão da farmacoterapia total prescrita no cálculo do MRCI.

Outra limitação diz respeito à normatização dos escores do MRCI. Nessa etapa, é necessária a inclusão de uma amostra mais representativa possível da população alvo do instrumento de medida. Dessa forma, é preciso que sejam conduzidos estudos adicionais, incluindo uma amostra maior, proveniente de diferentes UBS e incluindo a farmacoterapia total no cálculo da complexidade, a fim de confirmar a normatização preliminar proposta por este estudo. Entretanto, esses fatores não impedem a utilização das categorias de complexidade sugeridas, as quais poderão auxiliar na interpretação dos escores no gerenciamento da terapia pelo farmacêutico, assim como o seu uso em pesquisa. Este estudo utiliza dados transversais, por isso, não foi possível avaliar a capacidade dos escores classificados como alta complexidade em prever diferentes desfechos indesejáveis em saúde, como a adesão²⁴.

Uma das forças deste estudo é a utilização de amostra consideravelmente maior em relação àquela utilizada no desenvolvimento do instrumento original e na sua tradução para o português do Brasil^{13,14}. Na etapa de validação divergente, foram incluídas as variáveis funcionais, que são características da população idosa e que poderiam atuar como interferentes externos nos escores do MRCI. Além disso, a confiabilidade foi avaliada por dois métodos estatísticos distintos, o que aumenta a robustez dos resultados obtidos.

Além dos componentes farmacoterápicos, características do paciente podem determinar a dificuldade de uso dos medicamentos pelos idosos, tais como a destreza ou a habilidade de manejo¹⁵. Nesse contexto, sugere-se o desenvolvimento de um instrumento que abranja tais características, além da complexidade autorrelatada pelos pacientes.

Conclusão

Este estudo atestou a validade e a confiabilidade do MRCI, que demonstrou propriedades psicométricas satisfatórias para a mensuração da complexidade da farmacoterapia utilizada por idosos atendidos na APS.

A normatização proposta poderá auxiliar na identificação dos idosos em uso de farmacoterapias de complexidade alta, permitindo a simplificação da terapia e a redução dos problemas relacionados ao uso de medicamentos e aumentando a segurança dos pacientes. Além disso, a normatização possibilita a comparação dos resultados obtidos por diferentes estudos, ampliando a aplicabilidade do MRCI para a pesquisa no campo da saúde.

Referências

1. Advinha AM, de Oliveira-Martins S, Mateus V, Pajote SG, Lopes MJ. Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. *Int. J. Clin. Pharm.* 2014;36(4):750-6. doi: 10.1007/s11096-014-9963-4.
2. Lee R. The Demographic Transition: Three Centuries of Fundamental Change. *Journal of Economic Perspectives.* 2003;17(4):167–190.
3. United Nation, Department of Economic and Social Affairs. The 2015 Revision of World Population Prospects. 2015. <https://esa.un.org/unpd/wpp/>
4. Evati LV, Borges GM, Jardim AP. Mudanças demográficas no Brasil no início do século XXI: Subsídios para as projeções da população. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Rio de Janeiro. 2015. <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv93322.pdf>.
5. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):430–439.
6. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: Implications for pay for performance. *JAMA.* 2005;294(6):716-724.
7. Pereira LRL, Vecchi LUP, Baptista MEC, Carvalho D. Avaliação da utilização de medicamentos em pacientes idosos por meio de conceitos de farmacoepidemiologia e farmacovigilância. *Ciências & Saúde Colet.* 2004;9(2):479-481.
8. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people. *Ann Pharmacother.* 2016;50(2):89-95.
9. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):747-753.
10. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med.* 2008;31(3):213–224.
11. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, et al. Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(1):209-216.
12. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(4):223-229.
13. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the Medication Regimen Complexity Index. *Ann. Pharmacother.* 2004;38(9):1369-1376.
14. Melchioris AC, Correr CJ, Fernández-Llimos F. Tradução e validação para o português do Medication Regimen Complexity Index. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(4):210-218.
15. Paquin AM, Zimmerman KM, Kostas TR, et al. Complexity perplexity: as systematic review to describe the measurement of medication regimen complexity. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;2(6):829–840.
16. Stange D, Kriston L, Langebrake C, et al. Development and psychometric evaluation of the German version of the Medication Regimen Complexity Index (MRCI-D). *J Eval Clin Pract.* 2012;18(3):515-522.

17. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR., Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1994;52(1):01-07.
18. Lino VTS, Pereira SEM, Camacho LAB, Filho STR, Salo B. Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz). *Cad Saude Publica*. 2008; 24(1):103-112.
19. Santos RL, Virtuoso-Junior JS. Confiabilidade da Versão Brasileira de Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária. *Revista Brasileira de Promoção da Saúde*. 2008;21(4):290-296.
20. Morisky DE, Ang A, Krousel-wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens*. 2008;10(5):348–354.
21. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155-163.
22. Ferreira JM, Galato D, Melo AC. Medication regimen complexity in adults and the elderly in a primary healthcare setting: determination of high and low complexities. *Pharm Pract (Granada)*. 2015;13(4):659.
23. Saez de la Fuente J, Such Diaz A, Cañamares-Orbis I, et al. Cross-cultural Adaptation and Validation of the Medication Regimen Complexity Index Adapted to Spanish. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):918-925.
24. Okuyan B, Babi B, Sancar M, et al. Validation of the Turkish version of medication regimen complexity index among elderly patients. *J Eval Clin Pract*. 2016;22(5):732-736.
25. DiIorio C, Yeager K, Shafer PO, et al. The epilepsy medication and treatment complexity index: reliability and validity testing. *J Neurosci Nurs*. 2003;35(3):155-62.
26. Hirsch JD, Metz KR, Hosokawa PW, Libby AM. Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention. *Pharmacotherapy*. 2014;34(8):826-835.
27. Calvo-cidoncha E, González-Bueno J, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Influence of treatment complexity on adherence and incidence of blips in HIV/HCV coinfecting patients. *J. Manag. Care Spec. Pharm*. 2015;21(2):153-157.
28. Saez de la Fuente J, Such Diaz A, Cañamares-Orbis I, et al. Cross-cultural Adaptation and Validation of the Medication Regimen Complexity Index Adapted to Spanish. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):918-925.
29. Bryant BM, Libby AM, Metz KR, et al. Evaluating Patient-Level Medication Regimen Complexity Over Time in Heart Transplant Recipients. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):926-934.
30. Elliott RA. Reducing medication regimen complexity for older patients prior to discharge from hospital: feasibility and barriers. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(6):637–642.

Ilustrações do Artigo

Tabela 1: Características sociodemográficas, funcionais e relacionadas ao uso de medicamentos dos 227 idosos.

Variável	n*	Frequência (%)
Características sociodemográficas		
Gênero		
Feminino	161	70,9
Masculino	66	29,1
Idade		
60-69 anos	101	44,5
70-79 anos	90	39,6
≥ 80 anos	36	15,9
Escolaridade		
Não-alfabetizado	18	8,0
Até 4 anos	98	43,4
Até 8 anos	55	24,3
>8 anos	55	24,3
Mora sozinho		
Sim	54	23,8
Não	173	76,2
Renda (salários mínimos**)		
≤ 2	131	60,9
> 2	84	39,1
Estado civil		
Casado/União Estável	86	38,4
Viúvo	67	29,9
Solteiro	48	21,4
Separado/Divorciado	23	10,3
Etnia		
Parda	86	37,9
Branca	84	37,0
Preta	44	19,4
Outros	13	5,7
Características funcionais		
Cognição		
Cognição preservada	192	86,1
Suspeita de incapacidade cognitiva	31	13,9
Atividades básicas de vida diária		
Independente	173	76,5
Dependente para no mínimo uma atividade	53	23,5
Atividades instrumentais da vida diária		
Independente	52	22,9
Independência parcial	175	77,1
Característica do uso de medicamentos		
Polifarmácia		
Não	94	41,4
Sim	133	58,6
Adesão		
Sim	67	29,5
Não	159	70,4
Características clínicas		
Número de comorbidades		
≤ 2 doenças	60	26,4
> 2 doenças	167	73,6

*Total varia de acordo com informação ignorada; **valor do salário mínimo vigente= R\$724,00

Tabela 2: Escore total do MRCI de acordo com o número de medicamentos na prescrição (n=227).

Número de medicamentos	Frequência		Escore total do MRCI		
	n	(%)	Min	Máx	Mediana
1	5	2,2	3,0	5,0	3,5
2	19	8,4	3,0	10,0	5,5
3	27	11,9	5,0	11,5	8,0
4	45	19,8	5,0	14,5	10,0
5	43	18,9	7,0	18,0	12,5
6	31	13,7	9,5	19,5	14,5
7	20	8,8	12,5	21,0	16,5
8	18	7,9	12,0	29,5	20,5
9	8	3,5	18,0	26,0	22,25
10	6	2,6	13,0	27,5	22,75
11	2	0,9	24,5	30,5	27,5
12	2	0,9	30,0	38,0	34,0
13	1	0,4	29,5	29,5	29,5

Tabela 3: Correlação entre os escores do MRCI e as características dos 227 idosos

Variável	Correlação com escores do MRCI			
	Seção A	Seção B	Seção C	Total
Número de medicamentos*	0,292 (p = 0,000)	0,874 (p = 0,000)	0,498 (p = 0,000)	0,890 (p = 0,000)
Idade*	-0,022 (p = 0,745)	-0,062 (p = 0,354)	-0,103 (p = 0,121)	-0,087 (p = 0,192)
Sexo [#]	(p = 0,594)	(p = 0,082)	(p = 0,102)	(p = 0,052)
Cognição**	(p = 0,714)	(p = 0,208)	(p = 0,284)	(p = 0,267)
Atividades básicas da vida diária**	(p = 0,140)	(p = 0,819)	(p = 0,963)	(p = 0,682)
Atividades funcionais da vida diária**	(p = 0,180)	(p = 0,937)	(p = 0,425)	(p = 0,582)

* Coeficiente de Correlação de Spearman; **Teste de Wilcoxon-Mann Whitney

Tabela 4: Confiabilidade interexaminador e intraexaminador (n=60)

MRCI	Mediana do Escore (min.; máx.)	ICC (IC95%)		Correlação de Spearman (p)	
		Interexaminador	Intraexaminador	Interexaminador	Intraexaminador
Seção A	1,0 (1,0; 8,0)	0,980 (0,967-0,988)	0,988 (0,966-0,999)	1,000 (p<0,01)	0,975 (p=0,000)
Seção B	7,75 (2,0; 21,5)	0,983 (0,966-0,991)	0,995 (0,992-0,997)	0,994 (p=0,000)	0,987 (p=0,000)
Seção C	3,0 (0,0; 10,0)	0,947 (0,876-0,974)	0,973 (0,955-0,984)	0,949 (p=0,000)	0,963 (p=0,000)
Total	12,0 (4,0; 35,0)	0,981 (0,940-0,991)	0,996 (0,994-0,998)	0,991 (p=0,000)	0,985 (p=0,000)

Tabela 5: Normas percentílicas do escore total do MRCI para a população de idosos da Atenção Primária à Saúde (n-227).

Percentil	Escore total bruto
1	3,0
5	5,0
10	6,0
15	7,0
20	8,0
25	9,0
30	9,0
35	10,0
40	10,5
45	11,0
50	12,0
55	12,5
60	13,0
65	14,0
70	15,5
75	16,5
80	17,0
85	18,5
90	21,0
95	24,0
100	38,0

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os idosos estão sujeitos ao uso de farmacoterapias complexas devido à alta prevalência de comorbidades e à utilização de múltiplos medicamentos para o tratamento de suas condições crônicas. Por sua vez, a complexidade da farmacoterapia tem sido associada a desfechos indesejáveis em saúde, como a hospitalização e a não-adesão aos medicamentos. Tais desfechos podem impactar os pacientes e sobrecarregar o sistema de saúde, aumentando a morbimortalidade e os gastos dos recursos disponíveis. Esse cenário torna indispensável a mensuração da complexidade da farmacoterapia utilizada pelos pacientes idosos. Considerando a transição demográfica em curso no Brasil - que se caracteriza pelo aumento da população de idosos - a validação e a normatização do ICFT na APS podem contribuir para o planejamento do cuidado oferecido aos pacientes idosos no Sistema Único de Saúde (SUS).

O instrumento demonstrou qualidades psicométricas satisfatórias para a mensuração da complexidade da terapia medicamentosa de idosos atendidos na APS. Juntas, as validades convergente e discriminante confirmaram a validade de construto do ICFT, evidenciando a efetividade do ICFT em relação à mensuração da complexidade da terapia medicamentosa dos idosos atendidos na APS. Esse instrumento também demonstrou excelente confiabilidade, confirmando a precisão e a estabilidade dos seus escores ao longo do tempo ou quando utilizado por diferentes avaliadores. A seção do ICFT que apresentou maior complexidade foi aquela relacionada à frequência de administração dos medicamentos. Esse achado aponta que a frequência em que os medicamentos são administrados durante o dia pode ser o aspecto com maior impacto sobre a complexidade da farmacoterapia dos idosos e, portanto, o que exige maior atenção da equipe de saúde envolvida no cuidado a esses pacientes.

Os escores brutos de um instrumento não são suficientes para a interpretação dos seus resultados. Portanto, um instrumento não-normatizado possui aplicabilidade limitada tanto no contexto clínico como na pesquisa científica. A normatização proposta por este estudo permite a significação dos escores do ICFT. As categorias de complexidade propostas para os escores do ICFT poderão ser empregadas pelos profissionais da saúde que atuam na Estratégia Saúde da Família (ESF) para definir critérios indicadores de seleção dos idosos a serem incluídos nas atividades de grupo que visam promover o uso racional de medicamentos. Além disso, essas categorias poderão auxiliar na triagem de pacientes idosos que demandam atendimento

individualizado para a revisão da terapia medicamentosa, com o objetivo de viabilizar a simplificação da sua farmacoterapia; e selecionar os pacientes para a participação em programas de acompanhamento farmacoterapêutico com o farmacêutico do Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF), a fim de garantir a segurança e a efetividade no uso dos medicamentos.

Além dos aspectos relacionados à farmacoterapia, características do paciente também podem influenciar na complexidade da farmacoterapia, especialmente para os idosos. Nesse contexto, sugere-se o desenvolvimento de um instrumento de mensuração da complexidade que também contemple fatores como a destreza, a habilidade de manejo e a dificuldade autorrelatada pelo paciente no uso de sua farmacoterapia.

Houve variabilidade em relação à evidência encontrada para a associação entre a complexidade da farmacoterapia e a adesão aos medicamentos. Entretanto, na maioria dos estudos, foi demonstrado que o aumento da complexidade do regime favorece a não adesão à farmacoterapia, principalmente entre idosos, adultos e portadores de doenças crônicas não transmissíveis. Essa evidência corrobora com a necessidade de mensuração da complexidade da farmacoterapia, a fim de aumentar a efetividade do tratamento, o sucesso terapêutico e a qualidade os desfechos clínicos.

Foi observado que a complexidade tem sido mensurada por diferentes aspectos da farmacoterapia, tais como o número de medicamentos e a frequência de administração. No entanto, tais fatores não conseguem, sozinhos, avaliar a dificuldade de uso da farmacoterapia, visto que diversos aspectos impactam na complexidade do regime. Esse fato evidencia a necessidade de utilização de um instrumento de complexidade que abranja todas as dimensões que constituem a complexidade da farmacoterapia.

Sugere-se a condução de uma análise quantitativa da associação entre a complexidade e a adesão, por meio de metanálise e de estratificação em subgrupos amostrais, a fim de aumentar a força da evidencia obtida, buscando uniformidade quanto à mensuração da complexidade e as características da população avaliada.

6 CONCLUSÃO

O ICFT demonstrou propriedades psicométricas satisfatórias para a avaliação da complexidade da farmacoterapia na população de idosos atendidos na atenção primária. Além disso, a normatização proposta fornece uma significação dos escores obtidos, o que poderá aumentar a aplicabilidade do instrumento no contexto clínico - permitindo a simplificação da terapia medicamentosa de pacientes idosos - e facilitando a sua utilização para fins de pesquisa.

Na revisão sistemática, foi identificada variabilidade quanto à evidência encontrada para a associação entre a complexidade da farmacoterapia e adesão aos medicamentos. No entanto, a maioria dos estudos apontaram que terapias complexas favorecem a não-adesão, principalmente entre adultos, idosos e pessoas com doenças crônicas não-transmissíveis.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADVINHA, A. M. *et al.* Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. **Int. J. Clin. Pharm.** v. 36, n. 4, p. 750–756, ago. 2014.

AGUIRRE, N. G. *et al.* Pluripatología, polifarmacia, complejidad terapéutica y uso adecuado de la medicación. **Rev. Clin. Esp.** 2017. Ahead of print.

ANONYMOUS. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. **Am. J. Health Syst. Pharm.** v. 68, n. 12, p. 1148-1152. 2011.

ARAÚJO, V. R.; VALENÇA, A. M. G.; ROCHA, A. V. Saúde do Idoso na Atenção Básica de Saúde no Município de João Pessoa: o Olhar do Usuário. **Rev. Bras. Ciênc. Saúde.** v. 16, n. 2, p. 195-204. 2012

BANGALORE, S.; KAMALAKKANNAN, G., PARKAR, S.; MESSERLI, F. H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. **Am. J. Med.** v. 120, n. 8, p. 713-719, ago. 2007.

BERTOLUCCI, P.H. *et al.* O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arq. Neuropsiquiatr.** v. 52, p. 1-7, 1994.

BOYD, C. M. *et al.* Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: Implications for pay for performance. **JAMA.** v. 294, p. 716–724. 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde, departamento de atenção básica. **Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa.** Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 192p.

BRYANT, B. M. *et al.* Evaluating Patient-Level Medication Regimen Complexity Over Time in Heart Transplant Recipients. **Ann. pharmacother.** v. 50, n. 11. 2016.

CALLEGARI, J. S. M. **Bioestatística: princípios e aplicações.** Porto Alegre: Artmed. 2003.

CALVO-CIDONCHA, E.; GONZÁLEZ-BUENO, J.; ALMEIDA-GONZÁLEZ, C.V; MORILLO-VERDUGO, R. Influence of treatment complexity on adherence and incidence of

blips in HIV/HCV coinfecting patients. **J. Manag. Care Spec. Pharm.** v. 21, n. 2, p. 153-157. 2015.

CARMINES, E. G.; ZELLER, R. A. **Reliability and validity assessment.** New York: Sage Publications, 1979.

CHASNEY, M. Adherence to HAART Regimens. **AIDS Patient Care STDS.** v. 17, n. 4, p. 169-177, abr. 2003.

COLEMAN, C. L. B. *et al.* Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. **J. Manag. Care Pharm.** v. 18, p. 527-533. 2012.

CONN, V. S., TAYLOR, S. G., KELLEY, S. Medication regimen complexity and adherence among older adults. **Image J. Nurs Sch.** v. 23, n. 4, p. 231-235.

CONTANDRIOPOULOS, A. P. *et al.* **Saber preparar uma pesquisa.** S. I.: Hucitec Abrasco, 1997.

CORRER, C. J. *et al.* Aplicabilidade do estado de situação no cálculo da complexidade do tratamento farmacológico em pacientes diabéticos. **Seguim. Farmacoter.** v. 3, n. 2, p. 103-111. 2005.

CORSONELLO, A. *et al.* Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. **Ther. Clin. Risk. Manag.** v. 5, n. 1, p. 209-216. 2009.

CROCKER, L.; ALGINA, J. **Introduction to Classical and Modern Test Theory.** Australia: Thomson Wadsworth, 2006.

CRONBACH, L. J. Test reliability: Its meaning and determination. **Psychometrika.** v. 12, p. 1-16. 1947.

DIORIO, C. *et al.* The epilepsy medication and treatment complexity index: reliability and validity testing. **J. Neurosci. Nurs.** v. 35, n. 3, p. 155-162, jun. 2003.

DIORIO, C., MCDONNELL, M., MCCARTY, F., YEAGER, K. Initial testing of the Antiretroviral Medication Complexity Index. **J. Assoc. Nurses AIDS Care.** v. 17, n. 1, p. 26-36, Jan.-Fev. 2006.

ELDRED, L. J., WU, A.W., CHAISSON, R.E., MOORE, R.D. Adherence to antiretroviral and pneumocystis prophylaxis in HIV disease. **J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.** v.18, p. 117–125. 1998.

ELLIOTT, R. A. Reducing medication regimen complexity for older patients prior to discharge from hospital: feasibility and barriers. **J. Clin. Pharm. Ther.** v. 37, n. 6, p. 637–642. dez. 2012

EVATI, L. V.; BORGES, G. M.; JARDIM, A. P. **Mudanças demográficas no Brasil no início do século XXI:** Subsídios para as projeções da população. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv93322.pdf>. Acesso em: 20 de maio de 2017.

FERRARI, C. M. *et al.* Validity and reliability of the Portuguese version of the Epilepsy Medication Treatment Complexity Index for Brazil. **Epilepsy Behav.** v. 21, n. 4, p. 467-472, ago. 2011.

FERREIRA, J. M.; GALATO, D.; MELO, A. C. Medication regimen complexity in adults and the elderly in a primary healthcare setting: determination of high and low complexities. **Pharm. Pract. (Granada)**. v. 13, n. 4, p. 659, out/dez. 2015.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. “Mini-Mental State.” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J. Psychiatr. Res.** v.12, p. 189–98. 1975.

GEORGE, J. *et al.* Development and validation of the Medication Regimen Complexity Index. **Ann. Pharmacother.** v. 38, n. 9, p. 1369-1376. set. 2004.

HINKIN, C. H. *et al.* Medication adherence among HIV+ adults: Effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. **Neurology**. v. 59, p. 1944–1950. 2002.

INGERSOLL K. S e COHEN J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. **J. Behav. Med.** v. 31, n. 3, p. 213–224. 2008.

KELLEY, S. **Measurement of the complexity of medication regimens of the elderly.** 1988. Unpublished master’s thesis, University of Missouri, Columbia, 1988.

KESLEY, J. L.; THOMPSON, W. D. EVANS, A. S. **Methods in Observational Epidemiology**. Oxford: Oxford University Press, 1986.

KOO, T. K.; LI, M. Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. **J. Chiropr. Med.** v. 15, n. 2, p. 155-163. 2016.

LEE, D. S. *et al.* Cognitive Impairment and Medication Complexity in Community Living Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. **J. Pharm. Technol.** v. 28, n. 4, p.156-162, 2012.

LEE, R. The Demographic Transition: Three Centuries of Fundamental Change. **J. Econ. Perspc.** v. 17, n. 4, p. 167–190. 2003.

LEHANE, E.; MCCARTHY, G. Intentional and unintentional medication non-adherence: A comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. **Int. J. Nurs. Stud.** v. 44, n. 8, p. 1468-1477, 2007.

LINO, V.T.S. *et al.* Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades de Vida Diária (Escala de Katz). **Cad. Saúde Pública.** v. 24, n.1, p. 103-112, 2008.

LOBÃO, Wilian Mendes. **Construção, validação e normatização da escala de predisposição à ocorrência de eventos adversos (EPEA)**. 98 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

LONEY, P. L. *et al.* Critical Appraisal of the Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem. **Chronic. Dis. Can.** v. 19, n. 4, p. 170-176. 1988.

LOURENÇO, R. A.; VERAS, R.P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Rev. Saúde Pública.** v.40, n.4, 2006.

LAWRENCE, D., MILLER, J. H., FLEXNER C. W. Medication Adherence. **J. Clin. Pharmacol.** v. 57, n. 4, p. 422-427. 2007.

MANSUR, N.; WEISS, A.; BELOOSESKY Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. **Am. J. Geriatr. Pharmacother.** v. 10, n. 4, p. 223-229. ago. 2012.

MARENGONI, A. *et al.* Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. **Ageing Res Rev.** v. 10 p. 430–439. 2011.

MARTIN, S. *et al.* The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.** v. 45, n. 5, p. 535-544, ago. 2007.

MCDONALD, M. V. *et al.* Automating the Medication Regimen Complexity Index. **J. Am. Med. Inform. Assoc.** v. 20, n. 3, p. 499-505. mai. 2012.

MELCHIORS, A. C. *et al.* Tradução e validação para o português do Medication Regimen Complexity Index. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 89, n. 4, p. 210-218, out. 2007.

MENDES, A. C. G. *et al.* Assistência pública de saúde no contexto da transição demográfica brasileira: exigências atuais e futuras. **Cad. Saúde Pública.** v. 28, n. 5, p. 955-964, mai. 2012.

MILSTEIN-MOSCATI, I., PERSANO, S., CASTRO, L.L.C. Aspectos metodológicos e comportamentais da adesão à terapêutica. In: Castro LLC (Org.). **Fundamentos de farmacoepidemiologia.** Salvador: AG Editora, p. 171-179. 2000.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. **PLoS Med.** v. 6, n. 7. 2009

MONTEIRO, G. T. R.; da HORA, H. R.M. **Pesquisa em Saúde Pública: Como Desenvolver e Validar Instrumentos de Coleta de Dados.** Curitiba: Appris, 2014. 112 p.

MORGADO, M. Predictors of uncontrolled hypertension and antihypertensive medication nonadherence. **J. Cardiovasc. Dis. Res.** v. 1, n. 4, p. 196-202, oct. 2010.

MORISKY, D.E.; ANG, A.; KROUSEL-WOOD, M.; WARD, H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. **J. Clin. Hypertens.** v. 10, n. 5, p. 348–354. 2008

MUIR, A. J. *et al.* Reducing medication regimen complexity: a controlled trial. **J. Gen. Intern. Med.** v.16, n. 2, p. 77-82. 2001.

OBRELI-NETO, P. R. *et al.* Fatores interferentes na taxa de adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do Município de Salto Grande - SP, Brasil. **Rev. Cienc. Farm. Básica Apl.** v. 31, n. 3, p. 229-233. 2010.

OBRELI-NETO, P. R. *et al.* Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. **Rev. Bras. Farm.** v. 93, n. 4, p. 403-410. 2012.

OKUYAN, B. *et al.* Validation of the Turkish version of medication regimen complexity index among elderly patients. **J. Eval. Clin. Pract.** v. 22, n. 5, p. 732-736, out. 2016.

OLIVEIRA-FILHO, A. D.; BARRETO-FILHO, J. A.; NEVES, S. J. F.; LYRA JUNIOR
Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morinsky (MMAS-8) e o Controle da Pressão Arterial. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 99, n. 1, p. 649-658. 2012.

PAES, A. H.; BAKKER, A.; SOE-AGNIE, C. J. Impact of dosage frequency on patient compliance. **Diabetes Care.** v. 20, p. 1512–1517. 1997

PAQUIN, A. M. *et al.* Complexity perplexity: as systematic review to describe the measurement of medication regimen complexity. **Expert. Opin. Drug. Saf.** v. 2, n. 6, p. 829–840, nov. 2013.

PARIENTI, J.J., BANGSBERG, D. R., VERDON, R., GARDNER, E.M. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. **Clin. Infect. Dis.** v. 48, n. 4, p. 484-488, fev. 2009.

PASQUALI, L. **Psicometria. Teoria dos testes na Psicologia e na Educação.** 2. ed. Petrópolis: Editora Vozes, 2004. 397 p.

PEREIRA, L.R.L., VECCHI, L.U.P., BAPTISTA, M.E.C, CARVALHO, D. Avaliação da utilização de medicamentos em pacientes idosos por meio de conceitos de farmacoepidemiologia e farmacovigilância. **Ciências & Saúde Colet.** v. 9, n. 2, p. 479-481. 2004.

PINTO, I. V. L. **Características relacionadas à compreensão da Farmacoterapia entre idosos atendidos na atenção primária à saúde.** 106 f. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) – Escola de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

SANTOS, R.L.; VIRTUOSO-JUNIOR, J.S. Confiabilidade da Versão Brasileira de Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária. **Rev. Bras. Promoção da Saúde**. v.21, n. 4, p.290-296, 2008.

SAEZ DE LA FUENTE, J. *et al.* Cross-cultural Adaptation and Validation of the Medication Regimen Complexity Index Adapted to Spanish. **Ann. Pharmacother.** v. 50, n. 11, p. 918-925, nov. 2016)

SOUSA, D. M. P. *et al.* Métodos indiretos para mensurar a adesão ao tratamento medicamentoso na hipertensão arterial: uma revisão integrativa da literatura. **Boletim Informativo Geum**. v. 4, n. 1, p. 50-64, jan./mar. 2014

SRIVASTAVA, K. *et al.* Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. **Patient. Prefer. Adherence**. v. 20, n. 7, p. 419-434, mai. 2013.

STANGE, D. *et al.* Development and psychometric evaluation of the German version of the Medication Regimen Complexity Index (MRCI-D). **J. Eval. Clin. Pract.** v. 18, n. 3, p. 515-522, jun. 2012.

STANGE, D. *et al.* Reducing cardiovascular medication complexity in a german university hospital: effects of a structured pharmaceutical management intervention on adherence. **J. Manag. Care Pharm.** v.19, n.5, p.396-407. 2013.

STONE, V. E. *et al.* Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the Her study. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.** v. 28, n. 2, p. 124-131, out. 2001.

UNITED NATION, Department of Economic and Social Affairs. **The 2015 Revision of World Population Prospects**. 2015. Disponível em: <<https://esa.un.org/unpd/wpp/>>. Acesso em: 29 de maio de 2017.

URBINA, S. **Fundamentos da testagem psicológica**. Porto Alegre: Artmed, 2007. 299 p.

VASCONCELOS, A. M. N. e GOMES, M. M. F. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiol. Serv. Saúde**. v. 21, n. 4, p. 539-548, dez. 2012.

WELLS, G. A. *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.** Ottawa Hospital Research Institute. 2014. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>. Acesso em: 25 August 2016

WIMMER, B. C. *et al.* Factors associated with medication regimen complexity in older people: A cross-sectional population-based study. **Eur. J. Clin. Pharmacol.** v. 71, n. 9, p. 1099–1108. 2015.

WIMMWER, Barbara C *et al.* Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people. **Ann. Pharmacotherapy.** v. 50, n.2, p.89-95, 2016.

WORLD HEALTH-ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies: evidence for action.** Geneva: WHO, 2003.

APÊNDICE A

Estratégias de Busca

A.1 THE COCHRANE LIBRARY (VIA WILEY)

- #1 Medication Regimen Complexity Index (Word variations have been searched)
- #2 MRCI (Word variations have been searched)
- #3 medication complexity index (Word variations have been searched)
- #4 complexity index (Word variations have been searched)
- #5 Medication Regimen Complexity (Word variations have been searched)
- #6 Regimen Complexity (Word variations have been searched)
- #7 treatment complexity (Word variations have been searched)
- #8 drug therapy complexity (Word variations have been searched)
- #9 Complexity (Word variations have been searched)
- #10 MRCI-D (Word variations have been searched)
- #11 Epilepsy Medication Treatment Complexity Index (Word variations have been searched)
- #12 EMTCI (Word variations have been searched)
- #13 Patient-Level Medication Regimen Complexity Index (Word variations have been searched)
- #14 patient-level MRCI (Word variations have been searched)
- #15 Antiretroviral Medication Regimen Complexity Index (Word variations have been searched)
- #16 ARC (Word variations have been searched)
- #17 Antiretroviral Regimen Complexity Index (Word variations have been searched)
- #18 Antiretroviral Medication Complexity Index (Word variations have been searched)
- #19 AMCI (Word variations have been searched)
- #20 complexity score (Word variations have been searched)
- #21 Patient Level Medication Regimen Complexity Index (Word variations have been searched)
- #22 patient level MRCI (Word variations have been searched)
- #23 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22
- #24 MeSH descriptor: [Medication Adherence] explode all trees
- #25 Medication Adherence (Word variations have been searched)
- #26 Medication Nonadherence (Word variations have been searched)
- #27 Medication Noncompliance (Word variations have been searched)
- #28 Medication Non-Adherence (Word variations have been searched)
- #29 Medication Non Adherence (Word variations have been searched)
- #30 Medication Persistence (Word variations have been searched)
- #31 Medication Compliance (Word variations have been searched)
- #32 Medication Non-Compliance (Word variations have been searched)
- #33 Medication Non Compliance (Word variations have been searched)
- #34 morisky (Word variations have been searched)
- #35 morisky medication adherence (Word variations have been searched)
- #36 morisky medication adherence scale (Word variations have been searched)
- #37 morisky green (Word variations have been searched)
- #38 8-item morisky (Word variations have been searched)
- #39 morisky scale (Word variations have been searched)
- #40 8-item morisky medication adherence (Word variations have been searched)
- #41 morisky adherence (Word variations have been searched)
- #42 adherence morisky (Word variations have been searched)
- #43 8-item morisky medication adherence scale (Word variations have been searched)
- #44 medication adherence morisky (Word variations have been searched)
- #45 morisky green levine (Word variations have been searched)
- #46 morisky adherence scale (Word variations have been searched)
- #47 morisky green test (Word variations have been searched)

- #48 morisky questionnaire (Word variations have been searched)
- #49 modified morisky (Word variations have been searched)
- #50 morisky medication adherence scale 4 (Word variations have been searched)
- #51 MMAS-8 (Word variations have been searched)
- #52 MMAS-4 (Word variations have been searched)
- #53 8 item morisky (Word variations have been searched)
- #54 8 item morisky medication adherence (Word variations have been searched)
- #55 8 item morisky medication adherence scale (Word variations have been searched)
- #56 morisky medication adherence scale-4 (Word variations have been searched)
- #57 MMAS 8 (Word variations have been searched)
- #58 MMAS 4 (Word variations have been searched)
- #59 #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58
- #60 #23 and #59

Filtros: Cochrane Reviews, Other Reviews, Trials Methods Studies, Technology Assessments, Economic Evaluations, Cochrane Groups

A.2 MEDLINE (VIA PUBMED)

```
((((((((((((((((((((((((Medication Regimen Complexity Index[Text Word]) OR MRCI[Text Word]) OR medication
complexity index[Text Word]) OR complexity index[Text Word]) OR Medication Regimen Complexity[Text
Word]) OR Regimen Complexity[Text Word]) OR treatment complexity[Text Word]) OR drug therapy
complexity[Text Word]) OR Complexity[Text Word]) OR MRCI-D[Text Word]) OR Epilepsy Medication
Treatment Complexity Index[Text Word]) OR EMTCI[Text Word]) OR Patient-Level Medication Regimen
Complexity Index[Text Word]) OR patient-level MRCI[Text Word]) OR Antiretroviral Medication Regimen
Complexity Index[Text Word]) OR ARC[Text Word]) OR Antiretroviral Regimen Complexity Index[Text Word])
OR Antiretroviral Medication Complexity Index[Text Word]) OR AMCI[Text Word])) OR complexity score[Text
Word])) OR Patient Level Medication Regimen Complexity Index[Text Word]) OR patient level MRCI[Text
Word])) AND (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((
((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((
Medication Adherence[MeSH Terms]) OR Medication
Adherence[Text Word]) OR Adherence, Medication[Text Word]) OR Medication Nonadherence[Text Word]) OR
Nonadherence, Medication[Text Word]) OR Medication Noncompliance[Text Word]) OR Noncompliance,
Medication[Text Word]) OR Medication Non-Adherence[Text Word]) OR Medication Non Adherence[Text
Word]) OR Non-Adherence, Medication[Text Word]) OR Medication Persistence[Text Word]) OR Persistence,
Medication[Text Word]) OR Medication Compliance[Text Word]) OR Compliance, Medication[Text Word]) OR
Medication Non-Compliance[Text Word]) OR Medication Non Compliance[Text Word]) OR Non-Compliance,
Medication[Text Word]) OR morisky[Text Word]) OR morisky medication adherence[Text Word]) OR morisky
medication adherence scale[Text Word]) OR morisky green[Text Word]) OR 8-item morisky[Text Word]) OR
morisky scale[Text Word]) OR 8-item morisky medication adherence[Text Word]) OR morisky adherence[Text
Word]) OR adherence morisky[Text Word]) OR 8-item morisky medication adherence scale[Text Word]) OR
medication adherence morisky[Text Word]) OR morisky green levine[Text Word]) OR morisky adherence
scale[Text Word]) OR morisky green test[Text Word]) OR morisky questionnaire[Text Word]) OR modified
morisky[Text Word]) OR morisky medication adherence scale 4[Text Word])) OR MMAS-8[Text Word]) OR
MMAS-4[Text Word])) OR 8 item morisky[Text Word]) OR 8 item morisky medication adherence[Text Word])
OR 8 item morisky medication adherence scale[Text Word]) OR morisky medication adherence scale-4[Text
Word]) OR MMAS 8[Text Word]) OR MMAS 4[Text Word]))
```

A.3 CINAHL (VIA EBSCO)

(Medication Regimen Complexity Index OR MRCI OR medication complexity index OR complexity index OR Medication Regimen Complexity OR Regimen Complexity OR treatment complexity OR drug therapy complexity OR Complexity OR MRCI-D OR Epilepsy Medication Treatment Complexity Index OR (EMTCI OR Patient-Level Medication Regimen Complexity Index OR patient-level MRCI OR Antiretroviral Medication Regimen Complexity Index OR ARC OR Antiretroviral Regimen Complexity Index OR Antiretroviral Medication Complexity Index OR AMCI OR complexity score)) AND (medication adherence OR Medication Nonadherence OR Medication Noncompliance OR Medication Non-Adherence OR Medication Non Adherence OR Medication Persistence OR Medication Compliance OR Medication Non-Compliance OR Medication Non Compliance OR morisky OR morisky medication adherence OR (morisky medication adherence scale OR morisky green OR 8-item morisky OR morisky scale OR 8-item morisky medication adherence OR morisky adherence OR 8-item morisky medication adherence scale OR medication adherence morisky OR morisky green levine OR morisky adherence scale OR morisky green test OR morisky questionnaire OR modified morisky OR morisky medication adherence scale 4 OR morisky medication adherence scale-4 OR MMAS-8 OR MMAS 8 OR MMAS-4 OR MMAS 4))

A.4 PSYCINFO (VIA APA)

(Any Field : (Medication Adherence) OR Any Field : (Medication Nonadherence) OR Any Field : (Medication Noncompliance) OR Any Field : (Medication NonAdherence) OR Any Field : (Medication Non Adherence) OR Any Field : (Medication Persistence) OR Any Field : (Medication Compliance) OR Any Field : (Medication NonCompliance) OR Any Field : (Medication Non Compliance) OR Any Field : (morisky) OR Any Field : (morisky medication adherence) OR Any Field : (morisky medication adherence scale) OR Any Field : (morisky green) OR Any Field : (8item morisky) OR Any Field : (8 item morisky) OR Any Field : (morisky scale) OR Any Field : (8item morisky medication adherence) OR Any Field : (8 item morisky medication adherence) OR Any Field : (morisky adherence) OR Any Field : (adherence morisky) OR Any Field : (8item morisky medication adherence scale) OR Any Field : (8 item morisky medication adherence scale) OR Any Field : (medication adherence morisky) OR Any Field : (morisky green levine) OR Any Field : (morisky adherence scale) OR Any Field : (morisky green test) OR Any Field : (morisky questionnaire) OR Any Field : (modified morisky) OR Any Field : (morisky medication adherence scale4) OR Any Field : (morisky medication adherence scale 4) OR Any Field : (MMAS8) OR Any Field : (MMAS 8) OR Any Field : (MMAS4) OR Any Field : (MMAS 4)) AND (Any Field : (Medication Regimen Complexity Index) OR Any Field : (MRCI) OR Any Field : (medication complexity index) OR Any Field : (complexity index) OR Any Field : (Medication Regimen Complexity) OR Any Field : (Regimen Complexity) OR Any Field : (treatment complexity) OR Any Field : (drug therapy complexity) OR Any Field : (Complexity) OR Any Field : (MRCID) OR Any Field : (Epilepsy Medication Treatment Complexity Index) OR Any Field : (EMTCI) OR Any Field : (Patient Level Medication Regimen Complexity Index) OR Any Field : (PatientLevel Medication Regimen Complexity Index) OR Any Field : (patient level MRCI) OR Any Field : (patientlevel MRCI) OR Any Field : (Antiretroviral Medication Regimen Complexity Index) OR Any Field : (ARC) OR Any Field : (Antiretroviral Regimen Complexity Index) OR Any Field : (Antiretroviral Medication Complexity Index) OR Any Field : (AMCI) OR Any Field : (complexity score))

A.5 LILACS

A.5.1 Inglês

(tw:((tw:((tw:((tw:(Medication Regimen Complexity Index)) OR (tw:(MRCI)) OR (tw:(medication complexity index)) OR (tw:(complexity index)) OR (tw:(Medication Regimen Complexity)) OR (tw:(Regimen Complexity)) OR (tw:(treatment complexity)) OR (tw:(drug therapy complexity)) OR (tw:(Complexity)) OR (tw:(MRCI-D)) OR (tw:(Epilepsy Medication Treatment Complexity Index)) OR (tw:(EMTCI)) OR (tw:(Patient-Level Medication Regimen Complexity Index)) OR (tw:(patient-level MRCI)) OR (tw:(Antiretroviral Medication Regimen Complexity Index)) OR (tw:(ARC)) OR (tw:(Antiretroviral Regimen Complexity Index)) OR (tw:(Antiretroviral Medication Complexity Index)) OR (tw:(AMCI)))) OR (tw:(complexity score)))) OR (tw:(Patient Level Medication Regimen Complexity Index)) OR (tw:(patient level MRCI)))) AND

(tw:((tw:(tw:(Medication Adherence)) OR (tw:(Medication Nonadherence)) OR (tw:(Medication Noncompliance)) OR (tw:(Medication Non-Adherence)) OR (tw:(Medication Non Adherence)) OR (tw:(Medication Persistence)) OR (tw:(Medication Compliance)) OR (tw:(Medication Non-Compliance)) OR (tw:(Medication Non Compliance)) OR (tw:(morisky)) OR (tw:(morisky medication adherence)) OR (tw:(morisky medication adherence scale)) OR (tw:(morisky green)) OR (tw:(8-item morisky)) OR (tw:(morisky scale)) OR (tw:(8-item morisky medication adherence)) OR (tw:(morisky adherence)) OR (tw:(adherence morisky)) OR (tw:(8-item morisky medication adherence scale)) OR (tw:(medication adherence morisky)) OR (tw:(morisky green levine)) OR (tw:(morisky adherence scale)) OR (tw:(morisky green test)) OR (tw:(morisky questionnaire)) OR (tw:(modified morisky)) OR (tw:(morisky medication adherence scale 4)) OR (tw:(MMAS-8)) OR (tw:(MMAS-4))) OR (tw:(morisky medication adherence scale-4)) OR (tw:(MMAS 8)) OR (tw:(MMAS 4))))

A.5.2 Português

(tw:((tw:(Índice de Complexidade da Farmacoterapia)) OR (tw:(ICFT)) OR (tw:(complexidade da farmacoterapia)) OR (tw:(complexidade do regime terapêutico)) OR (tw:(complexidade do tratamento farmacológico)) OR (tw:(complexidade do tratamento)) OR (tw:(complexidade)))) AND (tw:((tw:(tw:(Adesão à Medicação)) OR (tw:(Aderência ao Tratamento Medicamentoso)) OR (tw:(Adesão ao Tratamento Farmacológico)) OR (tw:(Adesão ao Tratamento Medicamentoso)) OR (tw:(Adesão ao Medicamento)) OR (tw:(Aderência ao Medicamento)) OR (tw:(Submissão ao Medicamento)) OR (tw:(Cumprimento do Tratamento Medicamentoso)) OR (tw:(Não Adesão ao Medicamento)) OR (tw:(Não Aderência ao Medicamento)))) OR (tw:(Teste de Morisky-Green)) OR (tw:(Morisky-Green)) OR (tw:(Morisky)) OR (tw:(escala de morisky)) OR (tw:(morisky de 8 itens)) OR (tw:(morisky de 4 itens)) OR (tw:(morisky de oito itens)) OR (tw:(morisky de quatro itens)) OR (tw:(morisky green levine)) OR (tw:(questionário de morisky)) OR (tw:(morisky modificado))))

APÊNDICE B

Instrumento de Coleta de Dados

CADASTRO DO PACIENTE	
NOME:	
GÊNERO:	<input type="checkbox"/> MASCULINO <input type="checkbox"/> FEMININO
RAÇA OU COR (Autoreferida):	<input type="checkbox"/> PRETA <input type="checkbox"/> PARDA <input type="checkbox"/> BRANCA <input type="checkbox"/> AMARELA <input type="checkbox"/> INDÍGENA <input type="checkbox"/> NI
ESCOLARIDADE	<input type="checkbox"/> NÃO-ALFABETIZADO <input type="checkbox"/> ATÉ 4 ANOS <input type="checkbox"/> 4 A 8 ANOS <input type="checkbox"/> 8 ANOS OU MAIS
DATA DE NASCIMENTO:	/ /
IDADE COMPLETA EM ANOS	
UNIDADE DE ATENDIMENTO	<input type="checkbox"/> UBS Paraíso <input type="checkbox"/> UBS Pompeia
EQUIPE DE SAÚDE DA FAMÍLIA (DA UBS) A QUE PERTENCE	
NÚMERO DE PRONTUÁRIO (se tiver):	
QUEM RESPONDEU AO QUESTIONÁRIO?	<input type="checkbox"/> Próprio indivíduo <input type="checkbox"/> Acompanhante. Especificar: _____
ENDEREÇO	
ENDEREÇO:	
TELEFONE:	
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	
1- Atualmente, você faz uso algum medicamento todos os dias?	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
2- Apresentou algum dos medicamentos no momento da entrevista?	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Se SIM, quais?	
CONSENTIMENTO EM PARTICIPAR DA PESQUISA	
CONCORDOU EM PARTICIPAR DA PESQUISA?	

	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
SE NÃO , QUAL O MOTIVO?		
ASSINOU O TERMO DE CONSENTIMENTO?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO

1- Caracterização Sócio Demográfica do Paciente		
1.1 Código do idoso na pesquisa		____
1.2 Nome do entrevistador:		
1.3 Quem respondeu ao questionário?	1. <input type="checkbox"/> Próprio indivíduo 2. <input type="checkbox"/> Acompanhante. Especificar: _____	____ _____
1.4 Mora sozinho?	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	____
1.5 Renda Familiar (salários mínimos):	1. <input type="checkbox"/> <1 salário 2. <input type="checkbox"/> 1 a 2 salários 3. <input type="checkbox"/> >2 a 5 salários 4. <input type="checkbox"/> 5 a 10 salários 5. <input type="checkbox"/> 10 a 20 salários 6. <input type="checkbox"/> + de 20 salários	____
1.6 Estado civil:	1. <input type="checkbox"/> Casado 2. <input type="checkbox"/> Solteiro 3. <input type="checkbox"/> União Estável 4. <input type="checkbox"/> Viúvo 5. <input type="checkbox"/> Separado 6. <input type="checkbox"/> Divorciado	____

2 Medicamentos prescritos		
2.1 Medicamentos que faz uso atualmente (transcrever exatamente como está na prescrição médica)		Classificação ATC
2.1.1 Nome, dose, frequência, duração do tratamento medicamento 1	_____	_____
2.1.2 Nome, dose, frequência, duração do tratamento medicamento 2	_____	_____
2.1.3 Nome, dose, frequência, duração do tratamento medicamento 3	_____	_____
2.1.4 Nome, dose, frequência, duração do tratamento medicamento 4	_____	_____
2.1.5 Nome, dose, frequência, duração do tratamento medicamento 5	_____	_____
2.1.6 Nome, dose, frequência, duração do tratamento medicamento 6	_____	_____
2.1.7 Nome, dose, frequência, duração do tratamento medicamento 7	_____	_____
2.1.8 Nome, dose, frequência, duração do tratamento medicamento 8	_____	_____
2.1.9 Nome, dose, frequência, duração do tratamento medicamento 9	_____	_____
2.1.10 Nome, dose, frequência, duração do tratamento medicamento 10	_____	_____
2.1.11 Nome, dose, frequência, duração do tratamento medicamento 11	_____	_____
2.1.12 Nome, dose, frequência, duração do	_____	_____

tratamento medicamento 12		
2.2 Número de medicamentos utilizados presentes na prescrição médica apresentada:	_____	┌

3 Índice de complexidade da farmacoterapia (ICFT), traduzido e validado por Melchior <i>et al.</i> (2007)		
3.1 Total seção 1=_____		
3.2A Total seção 2A=_____		
3.2B Total seção 2B=_____		
3.2C Total seção 2C=_____		
Total Índice de complexidade da farmacoterapia (Soma das seções 2A, 2B, 2C) _____		┌

4 Avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso (MMAS-8), segundo OLIVEIRA-FILHO <i>et al.</i> (2012)		
4.1 Você às vezes esquece de tomar os seus remédios?	0. <input type="checkbox"/> SIM (0 ponto) 1. <input type="checkbox"/> NÃO (1 ponto)	┌
4.2 Nas últimas 2 semanas, houve algum dia em que você não tomou seus remédios?	0. <input type="checkbox"/> SIM (0 ponto) 1. <input type="checkbox"/> NÃO (1 ponto)	┌
4.3 Você já parou de tomar seus remédios ou diminuiu a dose sem avisar seu médico porque sentia pior quando os tomava?	0. <input type="checkbox"/> SIM (0 ponto) 1. <input type="checkbox"/> NÃO (1 ponto)	┌
4.4 Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar seus medicamentos?	0. <input type="checkbox"/> SIM (0 ponto) 1. <input type="checkbox"/> NÃO (1 ponto)	┌
4.5 Você tomou seus medicamentos ontem?	1. <input type="checkbox"/> SIM (1 ponto) 0. <input type="checkbox"/> NÃO (0 ponto)	┌
4.6 Quando sente que sua doença está controlada, você às vezes para de tomar os medicamentos?	0. <input type="checkbox"/> SIM (0 ponto) 1. <input type="checkbox"/> NÃO (1 ponto)	┌
4.7 Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento?	0. <input type="checkbox"/> SIM (0 ponto) 1. <input type="checkbox"/> NÃO (1 ponto)	┌
4.8 Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar todos os seus remédios?	1. <input type="checkbox"/> NUNCA (1 ponto) 2. <input type="checkbox"/> QUASE NUNCA (0 ponto) 3. <input type="checkbox"/> ÀS VEZES (0 ponto) 4. <input type="checkbox"/> FREQUENTEMENTE (0 ponto) 5. <input type="checkbox"/> SEMPRE (0 ponto)	┌

4.9 TOTAL	┌
4.10 Classificação: 1. <input type="checkbox"/> Alta adesão (8 pontos) 2. <input type="checkbox"/> Média adesão (6 a <8 pontos) 3. <input type="checkbox"/> Baixa adesão (<6 pontos)	┌
* OLIVEIRA-FILHO AD, BARRETO-FILHO JA, FELIZARDO SJF, LYRA JUNIOR DP. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morinsky (MMAS-8) e o Controle da Pressão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2012; [on line].	

5 Condições de Saúde	
Alguma vez na vida, um médico ou outro profissional de saúde disse que você tem ou teve algumas dessas doenças:	
1. <input type="checkbox"/> Pressão alta (hipertensão arterial) 2. <input type="checkbox"/> Diabetes melitus (açúcar alto no sangue)	┌
3. <input type="checkbox"/> Doenças do coração (infarto/derrame/arritmia/trombose/angina/doença congestiva)	┌
4. <input type="checkbox"/> Asma/Bronquite/Enfisema 5. <input type="checkbox"/> Artrite/Reumatismo/Artrose	┌
6. <input type="checkbox"/> Osteoporose 7. <input type="checkbox"/> Problema nervoso ou psiquiátrico	┌
8. <input type="checkbox"/> Câncer 9. <input type="checkbox"/> Doença dos rins	┌
10. <input type="checkbox"/> Triglicérides/colesterol alto 11. <input type="checkbox"/> Outros. Citar: _____	┌

6 Escala de Lawton&Brody – Atividades Instrumentais de Vida Diária*		
<i>Esta entrevista tem como propósito identificar o nível de condição funcional do Sr. (Sra.) por intermédio das possíveis dificuldades na realização das atividades no seu dia-a-dia. Procure recordar em cada atividade a ser questionada se o (a) Sr. (Sra.) faz sem ajuda, com algum auxílio ou não realiza de forma alguma.</i>		
6.1 Em relação ao uso do telefone...	1. <input type="checkbox"/> Não tem o hábito ou é incapaz de usar o telefone 2. <input type="checkbox"/> Necessita de assistência para realizar ligações telefônicas 3. <input type="checkbox"/> Recebe e faz ligações sem assistência	┌
6.2 Em relação às viagens...	1. <input type="checkbox"/> Não tem o hábito ou é incapaz de viajar 2. <input type="checkbox"/> Somente viaja quando tem companhia 3. <input type="checkbox"/> Realiza viagens sozinho (a)	┌
6.3 Em relação à realização de compras	1. <input type="checkbox"/> Não tem o hábito ou é incapaz de realizar compras 2. <input type="checkbox"/> Somente faz compras quando tem companhia 3. <input type="checkbox"/> Realiza compras, quando é fornecido transporte	┌
6.4 Em relação ao preparo das refeições	1. <input type="checkbox"/> Não tem o hábito ou é incapaz de preparar refeições 2. <input type="checkbox"/> Prepara somente refeições pequenas ou quando recebe ajuda 3. <input type="checkbox"/> Planeja e cozinha refeições completas	┌
6.5 Em relação ao trabalho doméstico	1. <input type="checkbox"/> Não tem o hábito ou é incapaz de realizar trabalhos domésticos 2. <input type="checkbox"/> Realiza tarefas leves, necessitando de ajuda para as pesadas	┌

	3. <input type="checkbox"/> Realiza tarefas pesadas	
6.6 Em relação ao uso de medicamentos	1. <input type="checkbox"/> É incapaz de controlar sozinho o uso de medicamentos 2. <input type="checkbox"/> Necessita de lembretes ou de assistência 3. <input type="checkbox"/> Faz uso de medicamentos sem assistência	┌
6.7 Em relação ao manuseio do dinheiro	1. <input type="checkbox"/> Não tem o hábito de lidar com dinheiro ou é incapaz de manusear dinheiro, contas 2. <input type="checkbox"/> Necessita de assistência para o uso de cheques, contas 3. <input type="checkbox"/> Preenche cheque e paga contas sem auxílio	┌
6.8 TOTAL		┌
6.9 Classificação:	1. <input type="checkbox"/> Dependência total ≤ 5 ; 2. <input type="checkbox"/> Dependência parcial $>5 < 21$; 3. <input type="checkbox"/> Independência = 21	┌

7 Escala de Katz – Atividades Básicas de Vida Diária*		
7.1 Tomar banho (leito, banheira ou chuveiro)	1. <input type="checkbox"/> não recebe ajuda (<i>entra e sai da banheira sozinho, se este for o modo habitual de tomar banho</i>) (I) 2. <input type="checkbox"/> recebe ajuda para lavar apenas uma parte do corpo (como, por exemplo, as costas ou uma perna) (I) 3. <input type="checkbox"/> recebe ajuda para lavar mais de uma parte do corpo, ou não toma banho sozinho (D)	┌
7.2 Vestir-se (pega roupas, inclusive peças íntimas, nos armários e gavetas, e manuseia fechos, inclusive os de órteses e próteses, quando forem utilizadas)	1. <input type="checkbox"/> pega as roupas e veste-se completamente, sem ajuda (I) 2. <input type="checkbox"/> pega as roupas e veste-se sem ajuda, exceto para amarrar os sapatos (I) 3. <input type="checkbox"/> recebe ajuda para pegar as roupas ou vestir-se, ou permanece parcial ou completamente sem roupa (D)	┌
7.3 Uso do vaso sanitário (ida ao banheiro ou local equivalente para evacuar e urinar; higiene íntima e arrumação das roupas)	1. <input type="checkbox"/> vai ao banheiro ou local equivalente, limpa-se e ajeita as roupas sem ajuda (<i>pode usar objetos para apoio como bengala, andador ou cadeira de rodas e pode usar comadre ou urinol à noite, esvaziando-o de manhã</i>) (I) 2. <input type="checkbox"/> recebe ajuda para ir ao banheiro ou local equivalente, ou para limpar-se, ou para ajeitar as roupas após evacuação ou micção, ou para usar a comadre ou urinol à noite (D) 3. <input type="checkbox"/> não vai ao banheiro ou equivalente para eliminações fisiológicas (D)	┌
7.4 Transferência	1. <input type="checkbox"/> deita-se e sai da cama, senta-se e levanta-se da cadeira sem ajuda (<i>pode estar usando objeto para apoio, como bengala ou andador</i>) (I)	┌

	<p>2. <input type="checkbox"/> deita-se e sai da cama e/ou senta-se e levanta-se da cadeira com ajuda (D)</p> <p>3. <input type="checkbox"/> não sai da cama (D)</p>	
7.5 Continência	<p>1. <input type="checkbox"/> controla inteiramente a micção e a evacuação (I)</p> <p>2. <input type="checkbox"/> tem “acidentes” ocasionais (D)</p> <p>3. <input type="checkbox"/> necessita de ajuda para manter o controle da micção e evacuação; usa cateter ou é incontinente (D)</p>	┌
7.6 Alimentação	<p>1. <input type="checkbox"/> alimenta-se sem ajuda (I)</p> <p>2. <input type="checkbox"/> alimenta-se sozinho, mas recebe ajuda para cortar carne ou passar manteiga no pão (I)</p> <p>3. <input type="checkbox"/> recebe ajuda para alimentar-se, ou é alimentado parcialmente ou completamente pelo uso de cateteres ou fluidos intravenosos (D)</p>	┌
7.7 TOTAL		┌┌
7.8 Classificação		
<p>0. <input type="checkbox"/> independente em todas as seis funções;</p> <p>1. <input type="checkbox"/> independente em cinco funções e dependente em uma função;</p> <p>2. <input type="checkbox"/> independente em quatro funções e dependente em duas;</p> <p>3. <input type="checkbox"/> independente em três funções e dependente em três;</p> <p>4. <input type="checkbox"/> independente em duas funções e dependente em quatro;</p> <p>5. <input type="checkbox"/> independente em uma função e dependente em cinco funções;</p> <p>6. <input type="checkbox"/> dependente em todas as seis funções.</p>		┌

8 Mini-Exame do Estado Mental. Tradução proposta por Bertolucci et al.* (1994) e modificada por Lourenço et al. (2006).**

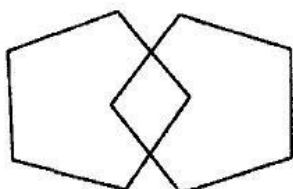
8.1 ORIENTAÇÃO NO TEMPO (1 ponto para cada resposta correta)		
Em que ano nós estamos?	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
Em que estação do ano nós estamos?	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
Em que mês nós estamos?	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
Em que dia da semana nós estamos?	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
Em que dia do mês nós estamos?	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
8.2 ORIENTAÇÃO NO ESPAÇO (1 ponto para resposta correta)		
Em que Estado nós estamos?	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
Em que cidade nós estamos?	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌

Em que bairro nós estamos?	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
O que é este prédio em que estamos?	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
Em que andar nós estamos?	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
8.3 REGISTRO (1 ponto para cada palavra correta) Agora, preste atenção. Eu vou dizer três palavras e o(a) Sr(a) vai repeti-las quando eu terminar. Certo? As palavras são: CARRO [pausa], VASO [pausa], BOLA [pausa]. Agora, repita as palavras para mim. [Permita cinco tentativas, mas pontue apenas a primeira]. Avise ao entrevistado para gravar as palavras.	0. <input type="checkbox"/> Não repetiu nenhuma palavra 1. <input type="checkbox"/> Repetiu 1 palavra (1 ponto) 2. <input type="checkbox"/> Repetiu 2 palavras (2 pontos) 3. <input type="checkbox"/> Repetiu 3 palavras (3 pontos)	┌
8.4 ATENÇÃO E CÁLCULO [Série de 7] Agora eu gostaria que o(a) Sr(a) subtraísse 7 de 100 e do resultado subtraísse 7. Então, continue subtraindo 7 de cada resposta até eu mandar parar. Entendeu? [pausa] Vamos começar: quanto é 100 menos 7? [Dê um ponto para cada acerto] Se não atingir o escore máximo, peça: Soletre a palavra MUNDO. Corrija os erros de soletração e então peça: Agora, soletre a palavra MUNDO de trás para frente. [Dê um ponto para cada letra na posição correta. Considere o maior resultado]	0. <input type="checkbox"/> Não acertou nenhum cálculo 1. <input type="checkbox"/> Acertou 1 cálculo (1 ponto) [93] 2. <input type="checkbox"/> Acertou 2 cálculos (2 pontos) [86] 3. <input type="checkbox"/> Acertou 3 cálculos (3 pontos) [79] 4. <input type="checkbox"/> Acertou 4 cálculos (4 pontos) [72] 5. <input type="checkbox"/> Acertou 5 cálculos (5 pontos) [65] 0. <input type="checkbox"/> Não acertou nenhuma letra 1. <input type="checkbox"/> Acertou 1 letra (1 ponto) 2. <input type="checkbox"/> Acertou 2 letras (2 pontos) 3. <input type="checkbox"/> Acertou 3 letras (3 pontos) 4. <input type="checkbox"/> Acertou 4 letras (4 pontos) 5. <input type="checkbox"/> Acertou 5 letras (5 pontos)	┌
8.5 MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO (1 ponto para cada palavra correta) Peça: Quais são as três palavras que eu pedi que o Sr(a) memorizasse? [Não forneça pistas]	0. <input type="checkbox"/> Não repetiu nenhuma palavra 1. <input type="checkbox"/> Repetiu 1 palavra (1 ponto) 2. <input type="checkbox"/> Repetiu 2 palavras (2 pontos) 3. <input type="checkbox"/> Repetiu 3 palavras (3 pontos)	┌
8.6 LINGUAGEM [Aponte o lápis e o relógio e pergunte]: O que é isto? (lápis/caneta) O que é isto? (relógio) (Dê 2 pontos se correto.)	0. <input type="checkbox"/> Não acertou nenhum objeto 1. <input type="checkbox"/> Acertou 1 objeto (1 ponto) 2. <input type="checkbox"/> Acertou 2 objetos (2 pontos)	┌

8.7 Agora eu vou pedir para o Sr(a) repetir o que eu vou dizer. Certo? Então repita: “NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ” (1 ponto).	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
8.8 Agora ouça com atenção porque eu vou pedir para o Sr(a) fazer uma tarefa: [pausa] Pegue este papel com a mão direita [pausa], com as duas mãos dobre-o ao meio uma vez [pausa] e em seguida jogue-o no chão (3 pontos).	0. <input type="checkbox"/> Não acertou o comando 1. <input type="checkbox"/> Apenas pegou o papel com a mão direita (1 ponto) 2. <input type="checkbox"/> Pegou o papel com a mão direita e dobrou (2 pontos) 3. <input type="checkbox"/> Pegou o papel com a mão direita, dobrou e jogou no chão (3 pontos)	┌
8.9 Por favor, leia isto e faça o que está escrito no papel. Mostre ao examinado a folha com o comando: FECHE OS OLHOS (1 ponto).	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
8.10 Peça: Por favor, escreva uma sentença. Se o paciente não responder, peça: Escreva sobre o tempo. [Coloque na frente do paciente um pedaço de papel em branco e lápis ou caneta] <i>Considerar correta a frase com sujeito e verbo</i> (1 ponto).	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
8.11 Peça: Por favor, copie este desenho. [Apresente a folha com os pentágonos que se interseccionam] (1 ponto).	0. <input type="checkbox"/> ERRADO (0 pontos) 1. <input type="checkbox"/> CERTO (1 ponto)	┌
8.12 PONTUAÇÃO TOTAL***		┌
8.13 Classificação: 1. <input type="checkbox"/> Cognição preservada 2. <input type="checkbox"/> Suspeita de incapacidade cognitiva		┌
* BERTOLUCCI, P.H.; BRUCKI, S.M.; CAMPACCI, S.R.; JULIANO, Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. Arq Neuropsiquiatr. 1994;52:1-7; ** LOURENÇO, R.A.; VERAS, R.P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. Rev. Saúde Pública. vol.40, n.4, 2006.; ***Considerar ponto de corte 13/14 para analfabetos (ausência de instrução escolar formal prévia); 18/19 para indivíduos com 1 a 8 anos de escolaridade; 24/25 para indivíduos com mais de 8 anos de escolaridade		

FECHE OS OLHOS

X



APÊNDICE C

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O(a) senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo sobre uso de medicamentos em idosos que tem o título: “Avaliação da *Compreensão do Tratamento Medicamentoso por Idosos em Unidades Básicas de Saúde em Belo Horizonte - MG*”. Os avanços na área de saúde ocorrem por meio de estudos como este, por isso sua participação é muito importante. Neste estudo desejamos conhecer o que os idosos sabem sobre os medicamentos e compreender as dificuldades dos idosos com o uso de medicamento. Caso o(a) senhor (a) participe da pesquisa, será necessário responder ao questionário da entrevista, e será pedido que nos mostrem os medicamentos em uso, além de permitir que seu prontuário médico possa ser consultado para confirmar os medicamentos que o(a) senhor(a) toma ou as doenças que o senhor(a) tem. O questionário é completamente seguro e o principal desconforto é a necessidade de responder algumas perguntas. O(a) senhor(a) poderá ler todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento ou dos seus familiares. Pela sua participação no estudo, o(a) senhor(a) não receberá qualquer valor em dinheiro. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois o(a) senhor(a) será identificado com um número. Caso o(a) senhor(a) tenha alguma dúvida, estamos à disposição para maiores esclarecimentos. Desde já agradeço a sua atenção e colaboração.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu concordo que os pesquisadores tenham acesso ao meu prontuário a fim de coletarem informações sobre os medicamentos que o médico me prescreveu e as doenças que porventura possuo. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo, Declaro que obtive de forma voluntária o **Consentimento Livre e Esclarecido** para participação neste estudo. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e eu recebi uma cópia deste formulário de consentimento.

Nº de identificação: _____ RG ou CPF: _____

BH, (data): _____ Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal _____

Assinatura do entrevistador ou do responsável pela pesquisa : _____

Responsáveis pelo Estudo:

- Isabela Vaz Leite Pinto ([Tel:9214-0865](tel:9214-0865)) farmacêutica da Prefeitura de Belo Horizonte e mestranda do Programa de Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia - UFMG
- Maria das Graças Braga Ceccato (tel:3409 6843) professora do curso de Farmácia da UFMG (Orientadora)
- Adriano Max Moreira Reis (tel:3409 6943) professor do curso de Farmácia da UFMG (Co-orientador)
- Comitê de Ética e Pesquisa - COEP (tel.: 3409-4592). UFMG – Av. Antônio Carlos, 6627 Campus Pampulha - Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005.

Comitê de Ética e Pesquisa - CEP/SMA/PBH (tel.: 32775309 FAX 32777768). Av. Afonso Pena, 2336,

ANEXO I

Registo da Revisão Sistemática no PROSPERO

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination


National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Systematic review of the relationship between the complexity of the regimen and adherence to pharmacotherapy

Laís Lessa Pantuza, Adriano Max Moreira Reis, Maria das Graças Braga Ceccato, Micheline Rosa Silveira, Luane Mendes Ribeiro Junqueira

Citation

Laís Lessa Pantuza, Adriano Max Moreira Reis, Maria das Graças Braga Ceccato, Micheline Rosa Silveira, Luane Mendes Ribeiro Junqueira. Systematic review of the relationship between the complexity of the regimen and adherence to pharmacotherapy. PROSPERO 2016:CRD42016051835 Available from http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO_REBRANDING/display_record.asp?ID=CRD42016051835

Review question(s)

Does regimen complexity influence adherence to pharmacotherapy?

Searches

We have searched the following electronic bibliographic databases: MEDLINE, PsycINFO, The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)), CINAHL and LILACS.

The search strategy included terms relating to the outcome (adherence), the exposure (regimen complexity) and the respective instruments often used to measure them.

The languages were restricted to English, Portuguese and Spanish.

There were no restrictions of publication date.

A search of the reference lists of eligible studies was also conducted.

Types of study to be included

Cohort, case-control, sectional or experimental studies, with quantitative analyses that evaluate the relationship between regimen complexity and adherence to pharmacotherapy, will be included.

Condition or domain being studied

Pharmacotherapy adherence. Regimen complexity.

Participants/ population

There are no restrictions on the population. We will include studies that have evaluated the complexity of regimens used by children, adults and elderly users of any type of pharmacotherapy.

Intervention(s), exposure(s)

Regimen complexity comprises different aspects of the therapy, such as the number of drugs, the number of units per dose, the dosage frequency, the need for additional information for the use of the drug and the prescribed dosage forms. These aspects can affect patient outcomes, including the adherence to pharmacotherapy and disease control.

Comparator(s)/ control

Adherence will be compared between individuals with different levels of regimen complexity, according to the instruments, cut-offs and aspects of pharmacotherapy used to define regime complexity.

Context

Studies conducted in any setting, such as outpatient or hospital settings. Studies that have evaluated any kind of pharmacotherapy, such as antiretroviral, hypoglycemic drugs or all prescribed drugs will also be included.

Outcome(s)

Primary outcomes

Differences in pharmacotherapy adherence, measured using any instruments used for this purpose.

Secondary outcomes

None.

Data extraction, (selection and coding)

Duplicated studies will be identified and excluded using EndNote Viewer version X7.4. The screening of the studies regarding the inclusion/exclusion criteria will be performed in independent pairs of reviewers in the following order: (i) titles of the identified studies; (ii) abstracts of the studies selected in the previous phase; and (iii) full text reading of studies selected in the previous phase. Any disagreement between the reviewers regarding the eligibility of a particular studies will be resolved by a third reviewer.

A standardised form will be used to extract data from the included studies for evidence synthesis. Extracted data will include: author, publication year, journal, title, country, study objective, study design, study setting, follow-up period, population, inclusion criteria, exclusion criteria, number of participants, dependent variable, independent variables, variables associated with regimen complexity, prevalence/mean of adherence, prevalence/mean of complexity, pharmacotherapy analyzed, instrument used to measure adherence and its respective cut-off point, instrument used to measure complexity and the respective cutoff point, relationship between adherence and complexity, statistical analysis, p value and/or confidence interval.

Risk of bias (quality) assessment

Two review authors will independently assess the methodological quality of included studies using standard scales according to the design of the study:

- The Newcastle-Ottawa scale for case-control and cohort studies;
- Loney et al. (1998) for cross-sectional studies;
- The Jadad Score for clinical trials.

Concordance analyses will be accessed between the scores retrieved by the two review authors.

Strategy for data synthesis

We will provide a narrative synthesis of the findings from the included studies, structured around the target population, the pharmacotherapy analysed, the instruments used to measure adherence and regimen complexity, the definitions used to regimen complexity and the relationships between regimen complexity and adherence.

Analysis of subgroups or subsets

None planned.

Contact details for further information

Lais Lessa Pantuzza

laispantuffa@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Farmácia

<http://www.farmacia.ufmg.br/>

Review team

Miss Lais Lessa Pantuzza, Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Farmácia

Professor Adriano Max Moreira Reis, Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Farmácia

Professor Maria das Graças Braga Ceccato, Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Farmácia

Professor Micheline Rosa Silveira, Universidade Federal de Minas Gerias - Faculdade de Farmácia
Miss Luane Mendes Ribeiro Junqueira, Universidade Federal de Minas Gerias - Faculdade de Farmácia

Anticipated or actual start date

22 March 2016

Anticipated completion date

22 March 2017

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

None known

Language

English

Country

Brazil

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Clinical Protocols; Drug Prescriptions; Drug Therapy; Humans; Medication Adherence; Medication Therapy Management; Patient Acceptance of Health Care; Prescription Drugs; Prescriptions

Stage of review

Ongoing

Date of registration in PROSPERO

28 November 2016

Date of publication of this revision

28 November 2016

Stage of review at time of this submission	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

The information in this record has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

ANEXO II

Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT)

Paciente: _____

Data: ____/____/____ Número total de medicamentos em uso: _____

$$\text{ICFT} = \text{Total (A)} + \text{Total (B)} + \text{Total (C)} =$$

Instruções:

- O ICFT é aplicável somente a medicações prescritas. Todas as informações devem ser adicionadas exclusivamente com base nas informações disponíveis na prescrição, monografia/bula ou rótulo do produto (no momento da dispensação). Não devem ser feitas suposições com base no julgamento clínico de quem está avaliando o tratamento.
- Há três seções na escala. Complete cada seção antes de proceder à próxima. No final, some as pontuações obtidas em cada seção para ter a pontuação total.
- Se a mesma medicação (mesma marca e mesma forma de dosagem) estiver presente mais que uma vez em diferentes concentrações/potências em um regime (ex. Marevan 5mg, 3mg e 1mg) deverá ser considerada como uma mesma medicação.
- Nos casos em que a dosagem for opcional, escolha a orientação de dosagem com a menor dose/frequência (ex. Aerolin spray 1-2 jatos, 2-3 vezes ao dia deverá ser anotado em "Sprays de dose medida (bombinha)", "2 x dia" e "doses variáveis", e não em "múltiplas unidades de uma vez").
- Para alguns casos a frequência de tomada deverá ser calculada (ex. Ranitidina 1 de manhã e 1 à noite é igual a 2 x dia).
- É possível que em alguns casos de instruções "Uso conforme indicado", o regime não receba pontuação no item "frequência de dosagem" (ex. Prednisolona 5 mg uso como indicado).
- Se for recomendado mais de uma possibilidade de frequência de dosagem, elas devem ser contadas como mais de uma frequência (ex. Aerolin spray, 2 jatos à noite e quando necessário, deverá ser registrado como "Sprays de dose medida (bombinha)", "Múltiplas unidades de uma vez", "2 x dia" e "S/N").
- Situações em que dois ou mais medicamentos são mutuamente exclusivos, eles precisarão ser contados duas ou mais vezes conforme necessário com relação à frequência de dosagem recomendada (Ex. Berotec spray ou Berotec gts para nebulização duas vezes ao dia, serão contados como "Sprays de dose medida (bombinha)" e "nebulizador" do ponto de vista da forma de dosificação, mas precisarão ser contados duas vezes como "2 x dia S/N").
- Nos casos em que não se encontra a opção exata a marcar, escolha a opção lógica (ex. seis vezes ao dia deve ser considerada como 4/4 h).

A) Circule o peso correspondente a cada forma de dosificação (SOMENTE UMA VEZ) presente no regime medicamentoso:

Forma de dosificação		Peso
ORAL	Cápsulas / Comprimidos	1
	Gargarejos/líquidos de limpeza bucal	2
	Gomas/pastilhas	2
	Líquidos para uso oral	2
	Pós para uso oral/grânulos	2
	Comprimido/spray sublingual	2
TÓPICO	Cremes/géis/pomadas	2
	Emplastros	3
	Tinturas/soluções de uso tópico	2
	Pastas	3
	Adesivos/Patches	2
	Sprays de uso tópico	1
OUVIDO, OLHOS & NARIZ	Gotas/cremes/pomadas otológicas	3
	Colírios/gotas oftálmicas	3
	Géis/pomadas oftálmicas	3
	Gotas/cremes/pomadas nasais	3
	Spray nasal	2
INALAÇÃO	Accuhalers (pó seco para inalação/ diskus)	3
	Aerolizers (cápsulas para inalação)	3
	Sprays de dose medida (bombinha)	4
	Nebulizador (ar comprimido/ultra-sônico)	5
	Oxigênio/concentrador	3
	Turbuhalers (pó seco para inalação)	3
	Outros inaladores de pó-seco	3
OUTROS	Fluido para diálise	5
	Enemas	2
	Injeções: Seringa Preenchida	3
	Ampolas/frasco-ampola	4
	Supositórios/comprimidos vaginais	3
	Analgesia controlada pelo paciente	2
	Supositórios	2
Cremes vaginais	2	

Soma total da seção A:

- B) Para cada medicamento no regime, marque um X correspondente à sua frequência de dosagem. Então, some o número de x marcados para cada categoria (anote o total) e multiplique pelo peso relativo a essa categoria. Nos casos em que você não tenha uma opinião exata, escolha sua melhor opinião.

Frequência de dosagem	Medicações										Total	Peso	Total x Peso
1 x dia												1	
1 x dia S/N												0.5	
2 x dia												2	
2 x dia S/N												1	
3 x dia												3	
3 x dia S/N												1.5	
4 x dia												4	
4 x dia S/N												2	
12/12h												2.5	
12/12 h S/N												1.5	
8/8h												3.5	
8/8h S/N												2	
6/6h												4.5	
6/6h S/N												2.5	
4/4h												6.5	
4/4 h S/N												3.5	
2/2h												12.5	
2/2h S/N												6.5	
S/N												0.5	
Em dias alternados (ou menor frequência)												2	
Oxigênio S/N												1	
Oxigênio < 15h												2	
Oxigênio > 15h												3	

Soma Total da Seção B:

- C) Marque um X correspondente às instruções adicionais, caso esteja presentes no regime. Então, some o número e x marcados e multiplique pelo peso da categoria.

Instruções adicionais	Medicações										Total	Peso	Total x Peso
Partir ou triturar o comprimido												1	
Dissolver o comprimido/pó												1	
Múltiplas unidades de uma vez (ex. 2 compr., 2 puffs)												1	
Doses variáveis (ex. 1-2 cáps, 2-3 puffs)												1	
Tome/use em horários específicos (ex. manhã, noite, às 8h00 AM)												1	
Relação com comida (antes, durante ou depois da alimentação)												1	
Tomar com um fluido específico												1	
Usar conforme indicado												2	
Reduzir ou aumentar a dose progressivamente												2	
Doses alternadas (ex. 1 de manhã e 2 à noite, um/dois em dias alternados)												2	

Soma total da Seção C:

ANEXO III

Folha de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE -17339713.4.0000.5149

Interessado(a): Prof. Adriano Max Moreira Reis
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 07 de agosto de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "Compreensão do tratamento medicamentoso por idosos atendidos em Unidades básicas de saúde em Belo Horizonte" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO IV

Comprovantes de Submissão do Artigo

European Journal of Clinical Pharmacology
Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence:
a systematic review
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review
Article Type:	Original Article
Section/Category:	Pharmacoepidemiology and Prescription
Funding Information:	
Abstract:	<p>Purpose: To systematically review the evidence regarding the association between medication regimen complexity and adherence.</p> <p>Methods: Studies were searched in MEDLINE, LILACS, Cochrane, CINAHL, PsycINFO and included studies' references. Search terms included medication regimen complexity and medication adherence. Randomized clinical trials, cross-sectional, cohort or case-control studies published before March 2016 in English, Portuguese or Spanish languages were eligible if the correlation between complexity and adherence for patients of any age and sex, under any type of medication therapy was quantitatively examined. All types of instruments used to assess complexity and adherence were considered.</p> <p>Results: Fifty-four studies met the inclusion criteria: 37 cross-sectional and 17 cohort studies. Most of them (51) were conducted in outpatient settings. Most frequently, the studies were carried out with HIV-infected individuals (10) or patients with chronic conditions, such as diabetes mellitus (8), epilepsy (3) and hypertension (2). The most frequent method used to assess complexity and adherence were complexity index (19) and self-report (27), respectively. Regimen complexity was associated with medication adherence in 35 studies. Most studies (28) identified that participants with more complex regimens were less likely to adhere to medication therapy; seven studies found a direct correlation. The other studies found inconclusive results or no correlation between complexity and adherence.</p> <p>Conclusion: While there was variability in studies' conclusions regarding the correlation between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence, most of them showed a low to moderate quality evidence that an increased regimen complexity reduces medication adherence.</p>
Corresponding Author:	Adriano Max Moreira Reis, Ph.D Universidade Federal de Minas Gerais BELO HORIZONTE, Not Applicable BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Minas Gerais
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Lais Lessa Pantuzza, Master Student
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Lais Lessa Pantuzza, Master Student Maria das Graças Braga Ceccato, PhD Micheline Rosa Silveira, PhD Luane Mendes Ribeiro Junqueira, Graduated Adriano Max Moreira Reis, Ph.D
Order of Authors Secondary Information:	

Author Comments:	<p>Dear Editor,</p> <p>Please find enclosed our manuscript "Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review" for publication in the European Journal of Clinical Pharmacology. This research paper has never been published elsewhere in print or electronic format.</p> <p>The number of studies related to medication regimen complexity is increasing, but there is still no consensus as to the nature of its association with adherence to treatment. Therefore, it is necessary to determine this association, since the constant development of new drugs and the changing epidemiological and demographic profile - with the increase of the elderly population and the prevalence of chronic diseases - have favoured the existence of increasingly complex pharmacotherapies. The studies already carried out addressed a specific population or evaluate only one of the different aspects that can determine regimen complexity.</p> <p>This paper is a systematic review that evaluated the nature of the association between the medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence, without addressing a specific population, which facilitates the use of the evidence for scenarios, age groups and different health problems in clinical practice. The systematic review was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) - statement and the protocol was registered in the PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews, under number CRD42016051835.</p> <p>All the authors have made a significant contribution to the study and have read and approved the contents of the manuscript. Authors also declare that they have no conflicts of interest directly relevant to the content of this study.</p> <p>The main investigator is Lais Lessa Pantuzza. The corresponding author will be Adriano Max Moreira Reis, email: amreis@outlook.com.</p> <p>We look forward to hearing from you regarding the results of your assessment.</p> <p>Yours faithfully,</p> <p>Lais Lessa Pantuzza Maria das Graças Braga Ceccato Micheline Rosa Silveira Luane Mendes Ribeiro Junqueira Adriano Max Moreira Reis</p>
Suggested Reviewers:	

ANEXO V

Artigo Submetido

Abstract

Purpose: To systematically review the evidence regarding the association between medication regimen complexity and adherence. **Methods:** Articles were searched using MEDLINE, LILACS, Cochrane, CINAHL, PsycINFO and included studies references. Search terms included medication regimen complexity and medication adherence. Randomized clinical trials, cross-sectional, cohort or case-control studies published before March 2016 in English, Portuguese or Spanish languages were eligible if quantitatively examined the correlation between complexity and adherence in patients of any age and sex, under any type of medication therapy. All type of instruments used to assess complexity and adherence were considered. **Results:** Fifty-four studies met the inclusion criteria: 37 cross-sectional and 17 cohort studies. Most of them (51) were conducted in outpatient setting. Most frequently, the studies were carried out with HIV-infected individuals (10) or patients with chronic conditions: diabetes mellitus (8), epilepsy (3) and hypertension (2). The most frequent method used to assess complexity and adherence were complexity index (19) and self-report (27), respectively. Regimen complexity was associated with medication adherence in 35 studies. Most of them (28 studies) identified that participants with more complex regimens were less likely to adhere to medication therapy; seven studies found a direct correlation. The other studies found inconclusive results or no correlation between complexity and adherence. **Conclusion:** Although there was variability in studies' conclusions regarding the correlation between medication regimen complexity and adherence to pharmacotherapy, most of them showed a low to moderate-quality evidence that an increased regimen complexity reduces the medication adherence.

Introduction

Non-adherence to pharmacotherapy may have negative consequences for the patient [1] and the health system, with increased morbidity and mortality, hospital admission rates and treatment costs [1-3].

Several factors can determine pharmacotherapy adherence, such as socioeconomic characteristics of the patient, loss of cognitive ability, prescription of complex regimens [4] and occurrence of adverse drug events [3]. Among these factors, medication regimen complexity has been identified as one of the main determinants of non-adherence [5,6].

The medication regimen complexity comprises different aspects of the regimen, such as the number of medications and doses, administration frequency and the need for additional information for use [7,8]. A complex regimen, consisting of multiple drugs, different dosage forms, complicated schedules and the need for special administration information, hamper medication use, which may impair pharmacotherapy adherence [9]. Thus, in raising challenges for adherence, complexity may affect treatment effectiveness and patient safety due to the clinical consequences caused by the use of under- or overdoses of medications [10].

Despite the growing number of studies related to the regimen complexity [11], there is still no consensus as to the nature of its association with medication adherence [9, 11, 12]. However, it is necessary to determine this association, since the constant development of new drugs and change in the epidemiological and demographic profile – with increased elderly population and the prevalence of chronic diseases – have favoured the existence of increasingly complex pharmacotherapies [13, 14]. In addition, most studies in literature are conducted in a specific population [11] or assess only one of the different aspects that may determine medication regimen complexity [15].

This study is presented in this context and was developed aiming to systematically review literature in order to evaluate the nature of the association between drug regimen complexity and adherence to pharmacotherapy.

Methods

This systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA - statement [16]. Data extraction and evaluation methods were documented in a protocol, registered in PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews, under reference N° CRD42016051835.

Data sources and search strategy

The detailed search strategy is available in supplementary material (Appendix I). The following categories of terms, with their respective synonyms, were used: *medication regimen complexity*, *medication complexity index*, *medication adherence* and *compliance*.

The search was conducted in the following databases: MEDLINE, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), The Cochrane Library, CINAHL and PsycINFO, comprising studies published since its launch until March 2016. In order to identify relevant and non-captured studies by the initial search strategy, a manual search was also carried out in the references of the selected studies.

Study screening and selection

Duplicate studies identified were excluded. The evaluation of studies regarding the inclusion and exclusion criteria was performed by a pair of independent reviewers, in the following order: (i) titles; (ii) abstracts and (iii) complete reading of selected studies. A third reviewer resolved cases of disagreement.

Inclusion criteria: (i) type of study: cohort, case-control, cross-sectional or experimental, with quantitative analysis of the association between regimen complexity and pharmacotherapy adherence, published in English, Spanish or Portuguese. No date limit was set for the publication of studies; (ii) type of participants: any age group and both sexes, who were under pharmacological treatment; (iii) type of exposure: complexity could be assessed by any method, such as number of medications, frequency of doses and complexity indexes (e.g. *Medication Regimen Complexity Index (MRCI)*; *Epilepsy Medication Treatment Complexity Index (EMTCI)* or *Antiretroviral Medication Complexity Index (AMCI)*); (iv) type of outcome: adherence to pharmacotherapy could be measured by any method, such as self-report, pill count and therapeutic drug monitoring.

Exclusion criteria: (i) type of study: qualitative, reviews, case reports, abstracts, validation studies, quasi-experimental studies; book chapters; letters; (ii) studies not related to adherence and complexity; (iii) non full-text studies; (iv) study with language restriction.

Data extraction

Data extraction (number of participants, age group, health condition, complexity and adherence measurement strategy, design, method of presentation of complexity and adherence measures, statistical method, p-value/confidence interval for statistical analysis of the association between complexity and adherence) was performed using an electronic spreadsheet developed by the authors.

The methodological quality of the included studies was analysed by an independent pair of reviewers using scales, according to the design of each study: (i) Loney et al scale [17] for cross-sectional studies; (ii) Newcastle-Ottawa Scale [18] for cohort studies. A third reviewer resolved cases of disagreement.

Results

A total of 1,739 studies were captured through the electronic search. After the exclusion of 556 duplicates and 953 titles and abstracts, 230 studies were fully read and evaluated. In this phase, 190 studies were excluded, leaving out 40 that met the inclusion criteria. Fourteen additional studies were found by searching in the references lists of the selected studies (Fig. 1).

Insert Fig. 1 and Table 1

Table 1 shows the main characteristics of the 54 included studies. The oldest study [19] and the most recent [20] were published in the years 1966 and 2015, respectively. Among the studies that specified the country in which they were performed, most were conducted in the United States of America (25) [19, 21-44], Brazil (6) [4, 45-49] and Italy (3) [50-52].

As for the design, 37 were cross-sectional [4, 21-34, 45-66] and 17 were of the cohort type, with nine prospective cohorts [20, 35-39, 67-69] and eight retrospective cohorts [19, 40-44, 70, 71]. Most studies (51) were conducted in the outpatient setting [4, 19-21, 23-50, 52-60, 62-71], two in the hospital [51,61], and one in supported housing facilities [22].

Regarding age group, most studies (33) were performed with adults [20-23, 25, 27-33, 39-41, 43, 44, 43-50, 52-54, 58, 62, 64, 66, 68-71], nine with elderly [4, 24, 37, 45, 51, 55, 59, 61, 65] and seven with the paediatric population [34, 35, 37, 38, 57, 63, 67]. Studies have more often been conducted with people living with HIV/AIDS (10) [20, 21, 23, 25, 29, 38, 43, 50, 68, 69] and with chronic non-transmissible diseases such as diabetes (8) [27, 31, 37, 41, 44, 48, 66, 70], epilepsy (3) [36,46, 64] and systemic arterial hypertension (2) [19, 37, 47]. The sample size in the studies ranged from 17 [38] to 1,827,395 [39] participants.

Methodological quality assessment

Cross-sectional studies

In the methodological quality analysis of cross-sectional studies, the mean score was 3.6 points and ranged from zero to 8 points, with higher scores indicating higher quality. Most studies (28) scored less than or equal to four points [4, 21-28, 30-33, 48, 50, 52-58, 61-66] and only one study scored maximally (8 points) [49].

Studies had a worse evaluation in the item that analyses the generalization power of the described results: most of them (36) did not show the confidence interval for the prevalence of adherence in their sample [4, 21-34, 45-48, 50-66]. Most studies (27) also did not report the response rate of the selected individuals or showed a loss greater than 30% of participants due to refusal or unavailability for the measurement of the data of interest [4, 21, 23-28, 30, 33, 48, 50-58, 60-66].

The best performance was observed in the item that evaluates the applicability of results shown, and only two studies did not show the sociodemographic profile of the sample included [55,56]. Most studies (30) used a validated tool for measuring complexity or adherence [4, 21, 24-28, 30-34, 46-52, 55, 57-66].

Cohort studies

In the methodological quality analysis of the cohort studies, the mean of the total score was 7 points and ranged from 4 to 8 points, with higher scores indicating higher quality. Most studies (12) showed scores greater than or equal to seven points [19, 20, 37, 39-44, 69-71], eight of which scored maximally (8 points) [19, 37, 41-44, 70, 71].

Studies had a worse evaluation in the item that analyses the adequacy of follow-up of participants: five did not report these data [20, 36, 39, 40, 69] and two had a loss of more than 30% of individuals [38, 67]. Among the 17 cohorts evaluated, three selected a non-representative sample [35, 38, 68]. Studies performed well in the remaining items on the Newcastle-Ottawa scale.

Exposure

Studies used more frequently a complexity index (19 studies) [4, 20, 24, 29, 34, 36, 38, 44-47, 49, 55, 59, 61, 63, 65, 66, 69]. Among them, 17 studies used validated indexes, nine used the MRCI [4, 34, 38, 44, 47, 49, 61, 63, 66], four used the *Medication Complexity Index (MCI)* [24, 45, 55, 65], three used the *Antiretroviral Regimen Complexity Index (ARCI)* [20, 29, 69] and one the EMTCI [46]. A non-validated index was used in two studies, in

which authors created their own complexity index [36, 59]. The other most used strategies to measure exposure were the number of medications (13) [19, 28, 30, 35, 37, 42, 43, 52, 53, 60, 67, 70, 71], followed by self-perceived complexity (6) [27, 32, 33, 50, 57, 64] and dose frequency (5) [21, 25, 48, 54, 58]. Self-perceived complexity was measured using scales (2 studies) [32, 57] or differentiated self-report strategies (4 studies) [27, 33, 50, 64].

In studies using combined measures, the number of medications [31], dose frequency [23, 51, 62] or both parameters [22, 26, 40, 41, 68] were used in conjunction with other measures of complexity. A study [39] used a distinct strategy to measure regimen complexity, so that it was analysed not only for the characteristics of pharmacotherapy, but also for the difficulty of refilling the prescription: required number of visits to the pharmacy, number of different pharmacies visited and number of prescribing professionals.

In most studies (33), complexity was shown as a continuous measure [4, 19, 20, 24, 28, 29, 30, 34, 36, 38, 46, 52, 53, 60, 63, 65, 66, 69, 70, 71]. Among the studies that categorized this measure, most (10) stratified complexity dichotomously [22, 23, 25, 37, 45, 49, 51, 59, 61, 62] (Table 2).

Insert Table 2

Outcome

Most studies (27) used self-report to measure adherence [4, 21, 23, 24, 27, 29-33, 35, 45-49, 51-54, 61-66], with the most frequent strategies being structured questionnaires (16) [4, 24, 27, 30-32, 46-49, 52, 62-66] such as the Morisky scales (10 studies) [4, 24, 27, 31, 32, 46, 49, 52, 52, 62, 65], and the open questions (9 studies) [23, 29, 33, 35, 45, 51, 53, 54, 61].

The other two most commonly used strategies for outcome measurement were the dispensing record (12) [19, 20, 34, 37, 39, 40-42, 44, 60, 70, 71], followed by the *Medication Event Monitoring System - MEMS* (4) [25, 26, 38, 58]. In all six studies using combined measures [50, 55, 57, 59, 68, 69], self-report was used as one of the strategies to evaluate this measurement.

There was considerable variability in regard the characteristics of adherence measure among included studies, which was either presented as a continuous measure or stratified in two or more groups, according to the strategy used to measure it (Table 3).

Insert Table 3

Association between medication regimen complexity and adherence

Table 4 shows the characteristics of the association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence. Complexity was associated with adherence in 35 studies [4, 23, 25, 27, 28, 30, 32-34, 37-42, 44-49, 51-54, 56-59, 61, 62, 64, 68, 70, 71]. Among them, most studies (28) identified that participants with a more complex regimen were more likely to be non-adherent [4, 23, 25, 27, 28, 32, 33, 39-42, 44-47, 49, 51-53, 56-59, 61, 62, 64, 68, 70]; seven studies found a direct association, so that more complex regimens were associated with greater adherence [30, 34, 37, 38, 48, 54, 71]. Association was not significant in 16 studies [19, 20-22, 24, 26, 31, 35, 36, 43, 50, 55, 63, 65, 67, 69] and in the remaining three studies, a subgroup analysis found both direct and indirect associations between adherence and complexity [29, 60] or statistically significant differences [66] between the groups.

Insert Table 4

Most studies included individuals with chronic non-communicable diseases, and the association was significant for most of them, such as in people with cardiovascular diseases (7) [37, 39, 40, 47, 58, 61, 71] and diabetes (6) [27, 37, 41, 44, 48, 70]. Among the studies carried out in patients living with HIV/AIDS – a chronic communicable disease – four showed a significant association for adherence and complexity, with direct association in three studies [23, 25, 68] and indirect association in one study [38]; five showed a non-significant association [20, 21, 43, 50, 69]; and in one study, directionality of the association changed in the subgroup analysis: the group with

worse emotional status indicated a direct association between complexity and adherence; and the group with emotional well-being indicated an inverse association between these two measures [29].

A significant association was evidenced in six [4, 45, 51, 59, 61] of the nine studies performed with the elderly. In studies with paediatric subjects, only three [34, 38, 57] of the seven included showed a significant association. The proportion of studies covering adults that found a significant association between adherence and complexity was also high.

Among the ten studies using MRCI, only one did not detect a significant association for complexity and adherence [63]; in another, there was variation depending on the sample's subgroup: an inverse relationship was found between regimen complexity and adherence to hypoglycemic and antihypertensive drugs; and relationship was not significant in the hypolipidemic subgroup [66].

The significant association between complexity and adherence was more frequently identified in the studies that used structured self-report questionnaire [4, 27, 32, 46, 47, 49, 52, 62, 64].

Discussion

To the best of our knowledge, this was the first systematic review of literature investigating the association between regime complexity and pharmacotherapy adherence, without delimiting the age group or the health condition of the included population. There was variability in relation to the conclusion of the studies regarding the nature of this association. However, most of them showed that more complex regimens are associated with lower adherence to medications, especially among the elderly, adults and patients with chronic non-communicable diseases.

The concept of medication adherence is clearly defined [72], but there is still no consensus on the measurement strategies and the respective values used to define non-adherence [11, 73]. On the other hand, while there is a consensus that the level of regimen complexity should be measured, there is currently no full agreement on what is a complex regimen and the most appropriate way to measure it. Multiple operational strategies and various treatment characteristics have been used to investigate and measure complexity: number of medications, dose frequency, on either stand-alone basis or combined measures, and complexity index. The complexity index also considers dosage form, dosing frequency and special instructions for administering medications. There is still no definition as to the cut-off point and classification levels of the complexity measured by these different measures. Such variability interferes with the identification of factors that contribute to increased complexity; it also impairs understanding of its association with clinical outcomes of interest; and hampers the structuring of strategies focused on the simplification of the therapeutic regime. Thus, the development of a measure of the regimen complexity acquires relevance to subsidize health professionals' actions in order to ensure greater treatment effectiveness and safety [10, 13, 74, 75].

In this context, the variability evidenced in the studies included in this review regarding the association between complexity and adherence is probably due to the different approaches used to measure both and the lack of standardization on the definition of pharmacotherapy complexity. A similar result was found in a systematic review that evaluated the clinical outcomes associated with regimen complexity for the elderly [11].

Until 2004, prior to the publication of the MRCI [7], there was no validated instrument with good psychometric qualities to measure the complexity of the whole medication regimen, regardless of the health condition or the pharmacotherapy used by the patient. The EMTCI was published in 2003 [76] to assess pharmacotherapy complexity in patients with epilepsy. AMCI [77] and ARCI [78] are also validated, but are specific for the assessment of antiretroviral therapy complexity and were published after MRCI. While frequently used, the MCI – an instrument developed for the pharmacotherapy of the elderly – [79] does not show satisfactory psychometric properties. In line with a review that described the measurement of drug regimen complexity, a large variety of instruments used was found, and the most frequent were the complexity indexes: MRCI, MCI, EMTCI, ARCI and AMCI [10].

In this review, several studies using MRCI, a validated instrument, identified a significant association with adherence. This association has also been identified in studies in which the number of medications or dose frequency was used as equivalent of the regimen complexity. It should be noted that regimen complexity is determined by other factors, such as dosage form and the need for additional information for medication use. The regimen complexity and the number of medications are variables that show a strong correlation in several published investigations [7, 11, 73, 74, 80, 81, 82]. Therefore, determining the association between complexity index and health outcomes, adjusted for the number of medications, permit complexity to be differentiate from number of medication. Another strategy to achieve this differentiation is the establishment of separate predictive

models for regimen complexity and the number of medications [11]. These methodological approaches should be explored in future research, since they were uncommon among the studies included in this systematic review. In addition, for certain diseases, such as diabetes, the true impact of the regimen complexity on adherence and the achievement of the clinical outcome of interest derives predominantly from the characteristics of frequency, dosage form and route of administration, and not only the number of medications used in pharmacotherapy [83]. Hence, knowing the directionality and magnitude of this association in different diseases is an important aspect that this systematic review has propitiated.

Of all the factors involved in the medication use process, the patient assumes a central role in achieving pharmacotherapy effectiveness and safety [84]. Therefore, it is important to consider their beliefs, experiences and perceptions about medication treatment [85]. Self-perceived complexity, a measurement strategy used in some studies included in this review, incorporates the patient's perspective on the difficulty he faces in using his medications. However, it is essential that these strategies be validated in order to ensure the accuracy of this measure.

Studies included in this review were also conducted in populations with demographic and economic differences and inserted in distinct health care systems, which may also explain the variability in relation to the evidence found. Adherence is a multifactorial phenomenon, consisting of five different dimensions: socioeconomic; system- and health care team-related; condition-related; therapy-related and patient-related [72]. Therefore, characteristics such as age, income, availability of medicines in the health system or easy access to medicines, severity of health condition and occurrence of adverse drug events, found in the individual samples of each study may have influenced the association between regimen complexity and pharmacotherapy adherence. This association was found in most studies conducted with the elderly included in this systematic review, which is in agreement with a systematic review that evaluated the influence of medication regimen complexity on the clinical outcomes in the elderly [11]. This review also found a significant association between complexity and adherence in adults. However, the number of studies investigating this association in the paediatric population was small, showing the need of further studies in this age group.

Most of the studies available evaluate only the pharmacotherapy used to treat a particular health condition of the population. However, all medications – including those prescribed, over-the-counter medications and those used in the treatment of comorbidities – must be included in the assessment of complexity, since they may also influence patients' difficulty in using their pharmacotherapy [5,10].

Non-adherence can jeopardize patient safety and economically burden the health system. Therefore, we suggest that prescribing professionals consider the simplification of their patients' medication therapy and that the evaluation of regimen complexity be part of pharmacotherapy management programs. However, the lack of a definition of complexity added to the lack of a standard method for its measurement impairs the detection of aspects that influence the difficulty that the patients find for the use of their medications and that may affect their pharmacotherapy adherence. In addition, currently existing methods exclude specific patient characteristics, such as cognition [10], which can also determine management ability and, consequently, influence patient compliance [86]. Therefore, it is necessary to standardize both the definition and measurement of regimen complexity.

This systematic review shows methodological qualities that allowed the inclusion of a considerable number of studies, increasing the sample size and strength of the evidence found. The first was the broad search in literature, carried out in four bases of international scope, in a base of Latin American and Caribbean scope, in addition to search in the references of the selected studies. The other was the use of validated instruments to determine the quality of studies. Furthermore, the assessment of the association between complexity and adherence was not limited to a specific population, which facilitates the use of evidence for different settings, age groups and health problems in clinical practice. However, it should be noted that most of the included studies were conducted in the outpatient setting. Therefore, caution is needed in extrapolating the evidence from this review to the hospital setting, since hospitalized patients are generally submitted to highly specific and complex therapies.

The limitation inherent to cross-sectional studies – design mostly included in this review – regarding the establishment of causal power between the variable exposure and outcome is known. However, it should be noted that a considerable number of cohort studies were also identified and included, a design with robust evidence and capable of establishing a causal relationship between regimen complexity and pharmacotherapy adherence.

The variability of studies in relation to the measurement of adherence and complexity hampered the comparison and interpretation of their results. Therefore, in order to increase the strength of the obtained evidence, a quantitative analysis of the results is necessary by means of meta-analysis and stratification in subgroup sampling, seeking uniformity in the measurement of the complexity and the characteristics of the evaluated population.

Conclusion

This review pointed out that an increased regimen complexity reduces adherence to medications. However, it is worth highlighting variability in the conclusion of the studies regarding the association between the regimen complexity and pharmacotherapy adherence.

Contributions of authors: LLP was responsible for study and protocol design, study screening and selection, data extraction, quality assessment, drafting of the manuscript, critical review and approval of the final manuscript. AMMR was responsible for study and protocol design, study screening and selection, quality assessment, drafting of the manuscript, critical review and approval of the final manuscript. MGBC was responsible for study design, quality assessment, drafting of the manuscript, critical review and approval of the final manuscript. MRS was responsible for study design, drafting of the manuscript, critical review and approval of the final manuscript. LMRJ was responsible for study screening and selection and approval of the final manuscript.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest: The authors declare that there was no conflict of interest.

Acknowledgements: This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and by Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

References

1. McDonald MV, Peng TR, Sridharan S, Foust JB, Kogan P, Pezzin LE, Feldman PH (2012) Automating the medication regimen complexity index. *J Am Med Inform Assoc* 20(3):499-505
2. Lee DS, de Rekeneire N, Hanlon JT, Gill TM, Bauer DC, Meibohm B, Harris TB, Jeffery SM (2012) Cognitive Impairment and Medication Complexity in Community Living Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Pharm Technol* 28(4):156-162
3. Stange D, Kriston L, Langebrake C, Cameron LK, Wollacott JD, Baehr M, Dartsch DC (2012) Development and psychometric evaluation of the German version of the Medication Regimen Complexity Index (MRCI-D). *J Eval Clin Pract* 18(3): 515-522
4. Obreli-Neto PR, Prado MF, Vieira JC, Fachini FC, Pelloso SM, Marcon SS, Cuman RKN (2010) Fatores interferentes na taxa de adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do Município de Salto Grande - SP, Brasil. *Rev Cienc Farm Básica Apl* 31(3):229-233
5. Correr CJ, Melchior AC, Rossignoli P, Fernandez-Llimos F (2005) Aplicabilidade do estado de situação no cálculo da complexidade do tratamento farmacológico em pacientes diabéticos. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 3(2):103-111
6. Melchior AC, Correr CJ, Fernández-Llimos (2007) Tradução e validação para o português do Medication Regimen Complexity Index. *Arq Bras Cardiol* 89(4):210-218
7. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K (2004) Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother* 38(9):1369-1376
8. Ferrari CM, Castro LH, Settervall CH, de Moura RM, Coutinho PA, Oshiro IE, Alves RB, de Sousa RM (2011) Validity and reliability of the Portuguese version of the Epilepsy Medication Treatment Complexity Index for Brazil. *Epilepsy Behav* 21(4):467-472
9. Advinha AM, de Oliveira-Martins S, Mateus V, Pajote SG, Lopes MJ (2014) Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. *Int J Clin. Pharm* 36(4):750-756
10. Paquin AM, Zimmerman KM, Kostas TR, Pelletier L, Hwang A, Simone M, Skarf LM, Rudolph JL (2013) Complexity perplexity: a systematic review to describe the measurement of medication regimen complexity. *Expert Opin Drug Saf* 12(6):829-840
11. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, Diug B, Bell JS (2016) Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *The American Geriatrics Society Epub ahead of print*
12. Stange D, Kriston L, von Wolff A, Baehr M, Dartsch DC (2013) Medication complexity, prescription behaviour and patient adherence at the interface between ambulatory and stationary medical care. *Eur J Clin Pharmacol* 69(3):573-580
13. Muir AJ, Sanders LL, Wilkinson WE, Schmader K (2001) Reducing medication regimen complexity: a controlled trial. *J Gen Intern Med* 16(2):77-82
14. Ferreira JM, Galato D, Melo AC (2015) Medication regimen complexity in adults and the elderly in a primary healthcare setting: determination of high and low complexities. *Pharm Pract (Granada)* 13(4):659
15. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C (2001) A Systematic Review of the Associations Between Dose Regimens and Medication Compliance. *Clin Ther* 23(8):1296-1310
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *PLoS Med* 6(7):e1000097
17. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW (1988) Critical Appraisal of the Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem. *Chronic Dis Can* 19(4):170-176
18. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P (2014) The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed 25 August 2016
19. Bailey JE1, Lee MD, Somes GW, Graham RL (1996) Risk factors for antihypertensive medication refill failure by patients under Medicaid managed care. *Clin Ther* 18(6):1252-1262
20. Calvo-Cidoncha E1, González-Bueno J, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R (2015) Influence of treatment complexity on adherence and incidence of blips in HIV/HCV coinfecting patients. *J Manag Care Spec Pharm* 21(2):153-157.
21. Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, Scott V, Woodward C (2000) The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care* 12(4):387-398
22. Grunebaum MF, Weiden PJ, Olfson M (2001) Medication supervision and adherence of persons with psychotic disorders in residential treatment settings: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 62(5):394-399

23. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, Smith DK; HERS STUDY (2001) Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 28(2):124-31
24. Farris KB, Kelly MW, Tryon J (2002) Clock drawing test and medication complexity index as indicators of medication management capacity: a pilot study. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 42(6):78-81
25. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, Hardy DJ, Lam MN, Mason KI, Thrasher D, Goetz MB, Stefaniak M (2002) Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology* 59(12):1944-1950
26. Wu JR, Moser DK, Chung ML, Lennie TA (2008) Predictors of medication adherence using a multidimensional adherence model in patients with heart failure. *J Card Fail* 14(7):603-614
27. Mann DM, Ponieman D, Leventhal H, Halm EA (2009) Predictors of adherence to diabetes medications: the role of disease and medication beliefs. *J Behav Med* 32(3):278-284
28. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R (2009) Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 4(6):1089-1096
29. Kumar V, Encinosa W (2010) Effects of HIV Medication Complexity and Depression on Adherence to HIV Medication. *Patient* 3(1):59-69
30. Unni E, Farris KB (2011) Determinants of different types of medication non-adherence in cholesterol lowering and asthma maintenance medications: a theoretical approach. *Patient Educ Couns* 83(3):382-390
31. Parada H Jr, Horton LA, Cherrington A, Ibarra L, Ayala GX (2012) Correlates of medication nonadherence among Latinos with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 38(4):552-561
32. Bacchus D (2013) Beliefs in medications and treatment complexity as predictors of medication adherence among adults 18-65 years old with inflammatory bowel disease. Thesis, The University Of Texas At Arlington
33. Carpenter DM, Elstad EA, Blalock SJ, DeVellis RF (2014) Conflicting medication information: prevalence, sources, and relationship to medication adherence. *J Health Commun* 19(1):67-81
34. Logan SL, Carpenter L, Leslie RS, Hunt KS, Garrett-Mayer E, Charles J, Nicholas JS (2014) Rates and predictors of adherence to psychotropic medications in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 44(11):2931-48
35. Tebbi CK, Cummings KM, Zevon MA, Smith L, Richards M, Mallon J (1986) Compliance of pediatric and adolescent cancer patients. *Cancer* 58(5):1179-1184
36. Fritz S (2003) Predicting maternal adherence and child health status in childhood epilepsy: an exploratory model. Dissertation, University of Florida
37. Gazmararian JA, Kripalani S, Miller MJ, Echt KV, Ren J, Rask K (2006) Factors associated with medication refill adherence in cardiovascular-related diseases: a focus on health literacy. *J Gen Intern Med* 21(12):1215-1221
38. Martin S, Elliott-DeSorbo DK, Wolters PL, Toledo-Tamula MAMA, Roby GRN, Zeichner SMD, Wood LVMD (2007) Patient, Caregiver and Regimen Characteristics Associated With Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 26(1): 61-67
39. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, Brennan TA, Shrank WH (2011) The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med* 171(9):814-822
40. Sung JC, Nichol MB, Venturini F, Bailey KL, McCombs JS, Cody M (1998) Factors affecting patient compliance with antihyperlipidemic medications in an HMO population. *Am J Manag Care* 4(10):1421-30
41. Venturini F, Nichol MB, Sung JC, Bailey KL, Cody M, McCombs JS (1999) Compliance with sulfonyleureas in a health maintenance organization: a pharmacy record-based study. *Ann Pharmacother* 33(3):281-288
42. Robin AL, Covert D (2005) Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy?. *Ophthalmology* 112(5):863-868
43. Yuan Y, L'italien G, Mukherjee J, Iloje UH (2006) Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med* 7(3):156-162
44. Pollack M, Chastek B, Williams SA, Moran J (2010) Impact of treatment complexity on adherence and glycemic control: an Analysis of oral antidiabetic agents. *JCOM* 17(6):257-265

45. Acurcio FA, Silva AL, Ribeiro AQ, Rocha NP, Silveira MR, Klein CH, Rozenfeld S (2009) Complexidade do regime terapêutico prescrito para idosos. *Rev Assoc Med Bras* 55(4):468-474
46. Ferrari CM, de Sousa RM, Castro LH (2013) Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure* 22(5):384-389
47. Barreto MS, Reiners AAO, Marcon SS (2104) Conhecimento sobre hipertensão arterial e fatores associados à não adesão à farmacoterapia. *Rev Latino-Am Enfermagem* 22(3):484-490
48. Boas LCGV, Foss-Freitas MC, Pace AE (2014) Adesão de pessoas com diabetes mellitus tipo 2 ao tratamento medicamentoso. *Rev Bras Enferm* 67(2), 268-273
49. Remondi FA, Cabrera MAS, Souza RKT (2014) Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. *Cad Saúde Pública* 30(1):126-136
50. Dorz S, Lazzarini L, Cattelan A, Meneghetti F, Novara C, Concia E, Sica C, Sanavio E (2003) Evaluation of adherence to antiretroviral therapy in Italian HIV patients. *AIDS Patient Care STDS* 17(1):33-41
51. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Carbone C, Greco C, Fabbietti P, Incalzi RA (2009) Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag* 5(1):209-216
52. Neri L, Martini A, Andreucci VE, Gallieni M, Rey LA, Brancaccio D, MigliorDialisi Study Group (2011) Regimen complexity and prescription adherence in dialysis patients. *Am J Nephrol* 34(1):71-76
53. Greene JY, Weinberger M, Jerin MJ, Mamlin JJ (1982) Compliance with medication regimens among chronically ill, inner city patients. *J Community Health* 7(3):183-193
54. Cotton S, Antill JK (1984) Noncompliance: Medical and Psychological Aspects. *Australian Psychologist* 19(2):193-204
55. Conn VS, Taylor SG, Kelley S (1991) Medication regimen complexity and adherence among older adults Image. *J Nurs Sch* 23(4):231-235
56. Hixson-Wallace JA, Dotson JB, Blakey SA (2001) Effect of regimen complexity on patient satisfaction and compliance with warfarin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 7(1):33-37
57. Tucker CM, Fennell RS, Pedersen T, Higley BP, Wallack CE, Peterson S (2002) Associations with medication adherence among ethnically different pediatric patients with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 17(4):251-256
58. Bohachick P, Burke LE, Sereika S, Murali S, Dunbar-Jacob J (2002) Adherence to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs* 17(4):160-166
59. Vik SA, Hogan DB, Patten SB, Johnson JA, Romonko-Slack L, Maxwell CJ (2006) Medication nonadherence and subsequent risk of hospitalisation and mortality among older adults. *Drugs Aging* 23(4):345-356
60. van Dijk L, Heerdink ER, Somai D, van Dulmen S, Sluijs EM, de Ridder DT, Griens AM, Bensing JM (2007) Patient risk profiles and practice variation in nonadherence to antidepressants, antihypertensives and oral hypoglycemics. *BMC Health Serv Res* 7:51
61. Anderson EP (2010) Medication adherence and the elderly with congestive heart failure: the first twenty-four hours after a hospital discharge. Thesis, Rush University
62. Jansà M, Hernández C, Vidal M, Nuñez M, Bertran MJ, Sanz S, Castell C, Sanz G (2010) Multidimensional analysis of treatment adherence in patients with multiple chronic conditions: a cross-sectional study in a tertiary hospital. *Patient Educ Couns* 81(2):161-168
63. Dean AJ, Wragg J, Draper J, McDermott BM (2011) Predictors of medication adherence in children receiving psychotropic medication. *J Paediatr Child Health* 47(6):350-355
64. Shaaban J, Ishak H, Ismail AH (2011) Factors associated with drug compliance among epilepsy patients. *International Medical Journal* 18(1):78-79
65. Henriques MAP (2011) Adesão ao regime medicamentoso em idosos na comunidade: eficácia das intervenções de enfermagem. Thesis, Universidade de Lisboa
66. de Vries ST, Keers JC, Visser R, de Zeeuw D, Haaijer-Ruskamp FM, Voorham J, Denig P (2014) Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes. *J Psychosom Res* 76(2):134-138
67. Tamaroff MH, Festa RS, Adesman AR, Walco GA (1992) Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. II. Clinical and psychological correlates. *J Pediatr* 120(5):812-817
68. Golin CE, Liu H, Hays RD, Miller LG, Beck CK, Ickovics J, Kaplan AH, Wenger NS (2002) A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J Gen Intern Med* 17(10):756-765
69. Cantudo-Cuenca MR1, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R (2014) Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm* 20(8):844-850

70. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD (2002) Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 19(4):279-284
71. Shalansky SJ, Levy AR (2002) Effect of Number of Medications on Cardiovascular Therapy Adherence. *The Annals of Pharmacotherapy* 36(10):1532-1539
72. World Health Organization (2003) Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing in Publication Data. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed 10 January 2017
73. Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *N Engl J Med* 353(5):487-497
74. Wimmer BC, Johnell K, Fastbom J, Wiese MD, Bell JS (2015) Factors associated with medication regimen complexity in older people: A cross-sectional population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 71(9):1099-1108
75. Masoudi FA, Baillie CA, Wang Y, Bradford WD, Steiner JF, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM (2005) The complexity and cost of drug regimens of older patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998-2001. *Arch Intern Med* 165(18):2069-2076
76. DiIorio C, Yeager K, Shafer PO, Letz R, Henry T, Schomer DL, McCarty F (2003) The epilepsy medication and treatment complexity index: reliability and validity testing *J Neurosci Nurs* 35:155-162
77. Dilorio C, McDonnell M, McCarty F, Yeager K (2006) Initial testing of the Antiretroviral Medication Complexity Index. *J Assoc Nurses AIDS Care* 17:26-36
78. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, Elliott-DeSorbo DK (2007) The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45(5):535-544
79. Kelley SO (1998) Measurement of the complexity of medication regimens of the elderly. University of Missouri, Columbia
80. Morisky DE, Green LW, Levine DM (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence *Med Care* 24(1):67-74
81. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y (2012) Looking beyond polypharmacy: Quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 10:223-229
82. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S (2001) Christian J, Maldonado T, Duran D, Kaplan AH, Wenger NS A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 134(10):968-977
83. Yeh A, Shah-Manek B, Lor KB (2017) Medication Regimen Complexity and A1C Goal Attainment in Underserved Adults With Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother* 51(2):111-117
84. Baena MI, Fajardo P, Martínez-Olmos J, Martínez-Martínez F, Moreno P, Calleja MA, et al. (2005) Cumplimiento, conocimiento y automedicación como factores asociados a los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *ArsPharm* 46(4):365-381
85. Shoemaker SJ, Ramalho de Oliveira D, Alves M, Ekstrand M (2011) The medication experience: preliminary evidence of its value for patient education and counseling on chronic medications. *Patient Educ Couns* 83(3):443-450
86. Maddigan SL, Farris KB, Keating N, Wiens CA, Johnson JA (2003) Predictors of older adults' capacity for medication management in a self-medication program: a retrospective chart review *J Aging Health* 15(2):332-352

Figure 1: Flowchart of the selection of eligible studies

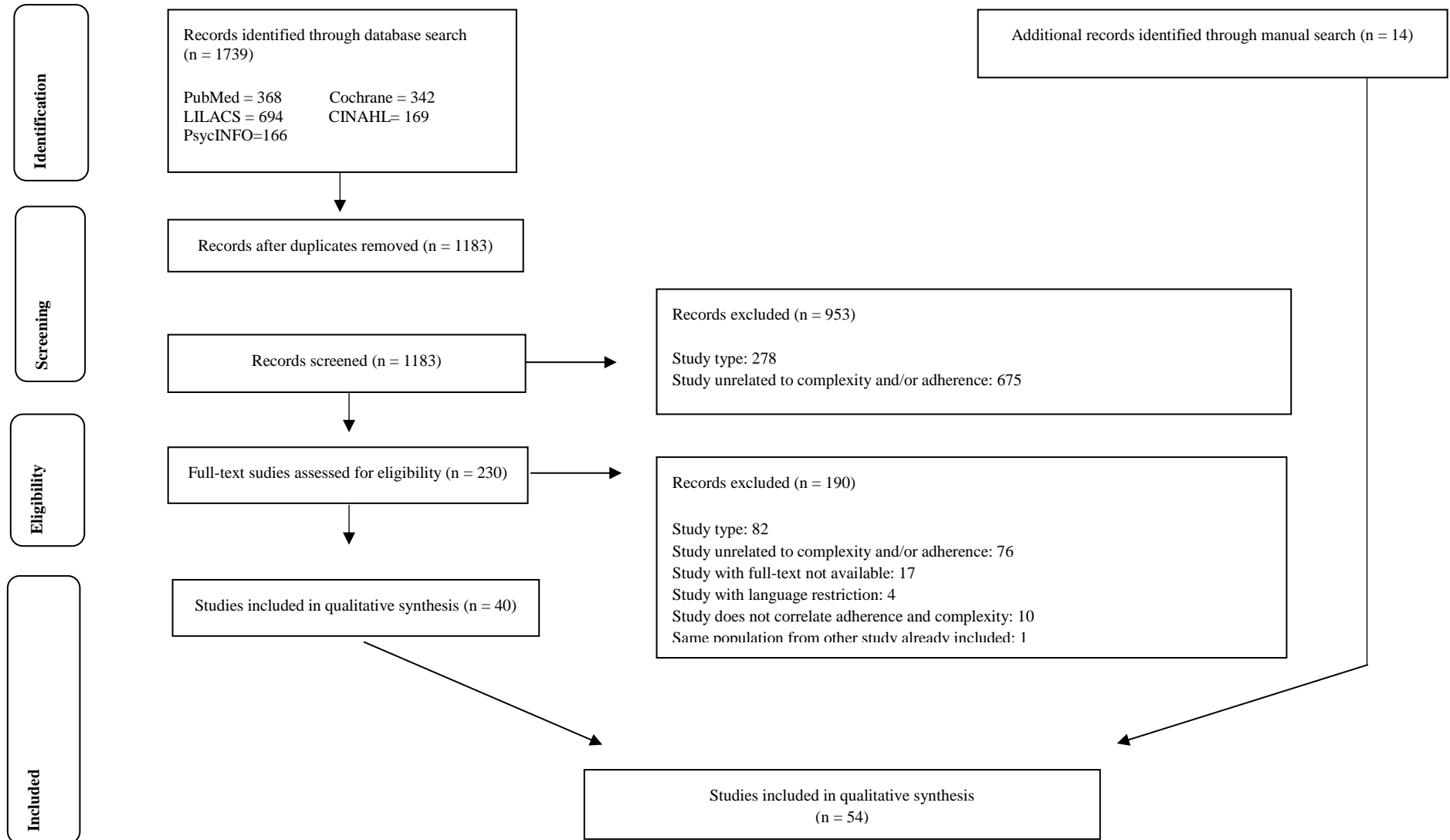


Table 1: Characteristics of included studies

Author/Year	Country	Setting	Age Group	Health Conditions	Number of Participants	Quality LONEY (Min. =0; Max. =8)
CROSS-SECTIONAL						
Greene <i>et al.</i> 1982 [53]	Not reported	O	Adult	Chronic conditions	190	2
Coton <i>et al.</i> 1984 [54]	Australia	O	Adult	Not specified	87	0
Conn <i>et al.</i> 1991 [55]	Not reported	O	Elderly	Not specified	178: recent discharge; 98: without recent hospitalization	4
Gao <i>et al.</i> 2000 [21]	USA	O	Adult	HIV	72	2
Grunebaum <i>et al.</i> 2001 [22]	USA	SHF	Adult	Schizophrenia and associated psychotic disorders	74	2
Hixson-Wallace <i>et al.</i> 2001 [56]	Not reported	O	NS	Not specified	476	2
Stone <i>et al.</i> 2001 [23]	USA	O	Adult	HIV/AIDS	289	2
Farris <i>et al.</i> 2002 [24]	USA	O	Elderly	Not specified	36	2
Hinkin <i>et al.</i> 2002 [25]	USA	O	Adult	HIV	137	3
Tucker <i>et al.</i> 2002 [57]	Not reported	O	Paediatric	Renal transplant	26: African American;42: Euro American	3
Bohachick <i>et al.</i> 2002 [58]	Not reported	O	Adult	Heart failure	171	3
Dorz <i>et al.</i> 2003 [50]	Italy	O	Adult	HIV	109	3
Vik <i>et al.</i> 2006 [59]	Canada	O	Elderly	Not specified	319	5
van Dijk <i>et al.</i> 2007 [60]	Netherlands	O	NS	Not specified	4.877: antidepressant; 14.219: antihypertensive; 2.428: oral anti-diabetic	5
Wu <i>et al.</i> 2008 [26]	USA	O	NS	Heart failure	134	3
Acurcio <i>et al.</i> 2009 [45]	Brazil	O	Elderly	Not specified	377	6
Corsonello <i>et al.</i> 2009 [51]	Italy	H	Elderly	Not specified	690	6
Mann <i>et al.</i> 2009 [27]	USA	O	Adult	Diabetes mellitus	151	3
Chiu <i>et al.</i> 2009 [28]	USA	O	Adult	Chronic kidney disease	233	3
Anderson 2010 [61]	Not reported	H	Elderly	Heart failure	58	4
Jansá <i>et al.</i> 2010 [62]	Spain	O	Adult	≥ 1 chronic condition	301	4
Kumar <i>et al.</i> 2010 [29]	USA	O	Adult	HIV	1192	5
Dean <i>et al.</i> 2011 [63]	Not reported	O	Paediatric	Emotional or behavioural problem	84	3
Neri <i>et al.</i> 2011 [52]	Italy	O	Adult	Chronic kidney disease	1238	4
Shaaban <i>et al.</i> 2011[64]	Malaysia	O	Adult	Epilepsy	297	2
Unni <i>et al.</i> 2011 [30]	USA	O	Adult	Not specified	420: statins; 399: asthma	3
Henriques 2011[65]	Portugal	O	Elderly	Not specified	341	4
Obreli-Neto <i>et al.</i> 2012 [4]	Brazil	O	Elderly	>1 chronic condition	102	4
Parada <i>et al.</i> 2012 [31]	USA	O	Adult	Diabetes mellitus	238	4
Bacchus 2013 [32]	USA	O	Adult	Inflammatory bowel disease	369	4
Ferrari <i>et al.</i> (2013) [46]	Brazil	O	Adult	Epilepsy	385	5
Barreto <i>et al.</i> (2014) [47]	Brazil	O	Adult	Hypertension	422	6
Boas <i>et al.</i> (2014) [48]	Brazil	O	Adult	Diabetes mellitus	162	2
Carpenter <i>et al.</i> (2014) [33]	USA	O	Adult	Arthritis: osteoarthritis, rheumatoid arthritis	328	3
de Vries <i>et al.</i> 2014 [66]	Netherlands	O	Adult	Diabetes mellitus	133	3
Logan <i>et al.</i> 2014 [34]	USA	O	Paediatric	Autism spectrum disorders	629	6
Remondi <i>et al.</i> 2014 [49]	Brazil	O	Adult	Chronic conditions	639	8

Table 1: Conclusion

Author/Year	Country	Setting	Age Group	Health Conditions	Number of Participants	Quality
PROSPECTIVE COHORT						Newcastle-Ottawa (Min. =0; Max. =8)
Tebbi et al. 1986 [35]	USA	O	Paediatric	Cancer	40	6
Tamaroff et al. 1992 [67]	Not reported	O	Paediatric	Acute lymphoblastic leukaemia or Hodgkin's Disease	50	4
Golin et al. 2002 [68]	Not reported	O	Adult	HIV	117	6
Fritz 2003 [36]	USA	O	Paediatric	Epilepsy	82	6
Gazmararian et al. 2006 [37]	USA	O	Elderly	Coronary heart disease, hypertension, diabetes mellitus and/or hyperlipidaemia	1549	8
Martin et al. 2007 [38]	USA	O	Paediatric	HIV	17	5
Choudhry et al. 2011 [39]	USA	O	Adult	Cardiovascular	1.827.395: statin; 1.480.304: Angiotensin converting enzyme inhibitor/ angiotensin receptor blocker	7
Cantudo-Cuenca et al. 2014 [69]	Not reported	O	Adult	HIV	594	7
Calvo-Cidoncha et al. 2015 [20]	Not reported	O	Adult	HIV and HCV Co-infection.	66	7
RETROSPECTIVE COHORT						Newcastle-Ottawa (Min. =0; Max. =8)
Bailey et al. 1966 [19]	USA	O	NS	Hypertension	1366	8
Sung et al. 1988 [40]	USA	O	Adult	Hyperlipidaemia	772	7
Venturini et al. 1999 [41]	USA	O	Adult	Diabetes mellitus	786	8
Donnan et al. 2002 [70]	Scotland	O	Adult	Diabetes mellitus	1321: Sulfonylurea; 528: Metformin	8
Shalansky et al. 2002 [71]	Canada	O	Adult	Cardiovascular diseases	367	8
Robin et al. 2005 [42]	USA	O	NS	Glaucoma	3477: monotherapy; 1784: addition of 2nd medication	8
Yuan et al. 2006 [43]	USA	O	Adult	HIV	3414	8
Pollack et al. 2010 [44]	USA	O	Adult	Diabetes mellitus	94860	8

H: Hospital; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; SHF: supported housing facilities; NS: Not specified; O: outpatient

Table 2: Characteristics of the evaluation of regimen complexity in the included studies

Author	Complexity measurement	Measurement characteristics
Complexity Index		
Conn <i>et al.</i> 1991 [55]	MCI	Not specified
Farris <i>et al.</i> 2002 [24]	MCI	Continuous
Fritz 2003 [36]	Index = n° medications X dose frequency	Continuous
Vik <i>et al.</i> 2006 [59]	Index = dose frequency X quantity administered	Cut-off: ≥16
Martin <i>et al.</i> 2007 [38]	MRCI (adapted for children)	Continuous
Acurcio <i>et al.</i> 2009 [45]	MCI	Cut-off: ≥5 (median)
Anderson 2010 [61]	MRCI	Cut-off: ≤19 and ≥ 20
Pollack <i>et al.</i> 2010 [44]	MRCI	Low: ≤2; average:3 or 4; high: ≥5
Kumar <i>et al.</i> 2010 [29]	ARCI	Continuous
Dean <i>et al.</i> 2011 [63]	MRCI	Continuous
Henriques 2011 [65]	MCI	Continuous
Obreli-Neto <i>et al.</i> 2012 [4]	MRCI	Continuous
Ferrari <i>et al.</i> 2013 [46]	EMTCI	Continuous
Barreto <i>et al.</i> 2014 [47]	MRCI	Not specified
de Vries <i>et al.</i> 2014 [66]	MRCI	Continuous
Logan <i>et al.</i> 2014 [34]	MRCI	Continuous
Remondi <i>et al.</i> 2014 [49]	MRCI	High > percentile 80
Cantudo-Cuenca <i>et al.</i> 2014 [69]	ARCI	Continuous
Calvo-Cidoncha <i>et al.</i> 2015 [20]	ARCI	Continuous
Number of medications		
Bailey <i>et al.</i> 1966 [19]	N° Different medications	Continuous
Greene <i>et al.</i> 1982 [53]	N° of prescribed medications	Continuous
Tebbi <i>et al.</i> 1986 [35]	N° of medications	Not specified
Tamaroff <i>et al.</i> 1992 [67]	Prescription of additional oral medication	Not specified
Donnan <i>et al.</i> 2002 [70]	N° of daily pills	Continuous
Shalansky <i>et al.</i> 2002 [71]	N° of medications dispensed	Continuous
Robin <i>et al.</i> 2005 [42]	Addition of 2nd medication	1 versus 2 medications
Gazmararian <i>et al.</i> 2006 [37]	N° of regular oral medication; n° of non-regular and regular oral medication; n° of regular cardiovascular medication	Cut-off: :3 medications (median)
Yuan <i>et al.</i> 2006 [43]	Medication burden: n° of daily pills	Low: <10; moderate:11 a 15; high: >15
van Dijk <i>et al.</i> 2007 [60]	N° of medication with different ATC codes	Continuous
Chiu <i>et al.</i> 2009 [28]	N° of medication; medication burden; phosphate binder burden	Continuous
Neri <i>et al.</i> 2011 [52]	N° of daily medications	Continuous
Unni <i>et al.</i> 2011 [30]	N° of daily medications	Continuous
Dose frequency		
Coton <i>et al.</i> 1984 [54]	N° of daily doses	Continuous
Gao <i>et al.</i> 2000 [21]	N° of weekly doses	Continuous
Hinkin <i>et al.</i> 2002 [25]	N° of daily doses	Complex: 3 doses
Bohachick <i>et al.</i> 2002 [58]	Daily dose frequency	Continuous
Boas <i>et al.</i> 2014 [48]	Daily administration frequency	Continuous

Table 2: Conclusion

Author	Complexity Measurement	Measurement characteristics
Self-perceived complexity		
Tucker <i>et al.</i> 2002 [57]	Medication Regimen Complexity Scale	Continuous
Dorz <i>et al.</i> 2003 [50]	Self-report complexity: Likert 4 points	Continuous
Mann <i>et al.</i> 2009 [27]	Self-reported difficulty in use as prescribed: medications are difficult to take	Not specified
Shaaban <i>et al.</i> 2011 [64]	Psychosocial evaluation questionnaire: regimen complexity item, realm adherence barriers	Continuous
Bacchus 2013 [32]	Treatment Complexity Scale	Continuous
Carpenter <i>et al.</i> 2014 [33]	1 (not complex) to 10 (extremely complex)	Continuous
Combined measures		
Sung <i>et al.</i> 1988 [40]	(i) anti-hyperlipidaemic dose number; (ii) other chronic drug; (iii) HMG-CoA reductase inhibitor	(i), (ii): continuous; (iii): dichotomous
Venturini <i>et al.</i> 1999 [41]	(i) N°. sulphonylurea dose; (ii) insulin, (iii) sulfonylurea 2nd generation, (iv) non-antidiabetic drugs	(i), (iv): continuous; (ii), (iii) dichotomous (yes/no)
Grunebaum <i>et al.</i> 2001 [22]	Likert 5 points: <complexity (1 medication once a day) to >complexity (≥ 3 medications ≥ 2 times/days)	Low/mild: ≤ 1 medication twice a day, 2 medications once a day; moderate/very high
Stone <i>et al.</i> 2001 [23]	(i) ≥ 1 medication use on empty stomach (ii) frequency dose ≥ 3 times/day	(i) yes/no; (ii) Cut-off: $2 \leq$ or ≥ 3 .
Golin <i>et al.</i> 2002 [68]	N° antiretroviral and non-antiretroviral / day; N° antiretroviral / day; dose frequency	Continuous
Wu <i>et al.</i> 2008 [26]	N° pills/day; dose frequency	Continuous
Corsonello <i>et al.</i> 2009 [51]	≥ 1 multiple dose medications/day; ≥ 1 medication administered <1 time/day; subcutaneous or inhaled medication	Cut-off: ≥ 1 multiple daily dose medication
Jansá <i>et al.</i> 2010 [62]	N° of pills, dose frequency, inhaled / injectable medicine, dietary guidance	High (3 pills/day; 6 inhalations/day; >1 injection/day; pharmacotherapy + diet); Low: No prior definition
Parada <i>et al.</i> 2012 [31]	N° of oral anti-diabetic, insulin use	Continuous
Other		
Hixson-Wallace <i>et al.</i> 2001 [56]	Split pill <i>versus</i> take full pill	Not applicable
Choudhry <i>et al.</i> 2011 [39]	N° of medication, prescriber, pharmacy, refill consolidation and n° dose/day (angiotensin converting enzyme inhibitor / Angiotensin receptor blocker)	Continuous

ARCI: Antiretroviral Regimen Complexity Index; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Code; EMTCI: Epilepsy Medication Treatment Complexity Index; MCI: Medication Complexity Index; MRCI: Medication Regimen Complexity Index

Table 3: Characteristics of the evaluation of adherence in the studies included

Author/Year	Measures of Adherence	Measurement characteristics
Self-reporting		
Greene <i>et al.</i> 1982 [53]	Open questions	Adherence: % medication reportedly taken correctly
Coton <i>et al.</i> 1984 [54]	Open questions	% doses lost
Tebbi <i>et al.</i> 1986 [35]	Open question	Non-adherence: occasional misses (2 or 3 doses) and frequent misses (≥ 3 doses)
Gao <i>et al.</i> 2000 [21]	% doses taken as prescribed	Continuous
Farris <i>et al.</i> 2002 [24]	MMAS-4	Categorical: yes/no
Stone <i>et al.</i> 2001 [23]	Open question	Missing ≥ 1 dose
Grunebaum <i>et al.</i> 2001 [22]	Cessation days: n° days not taking medication	Non-adherence: n° days with missed medication
Mann <i>et al.</i> 2009 [27]	MMAS-4	Poor adherence: >1
Acurcio <i>et al.</i> 2009 [45]	Open question	Non-adherence: not taking any prescribed medication
Corsonello <i>et al.</i> 2009 [51]	Open question	Non-adherence: missing ≥ 1 medication
Jansá <i>et al.</i> 2010 [62]	MMAS-4	Good adherence: <i>no</i> all questions; poor: <i>yes</i> ≥ 1 question
Anderson 2010 [61]	Open questions	Non-adherence: not taking all medications; Adherence: extension that report of medications taken coincides with medications prescribed
Kumar <i>et al.</i> 2010 [29]	Open questions	Adherent: 100% of the time (doses not lost); 85% of the time (lost 1 dose a day); 57-71% of the time (lost 2 or 3 doses a day); $<57\%$ of the time (lost dose ≥ 4 days)
Neri <i>et al.</i> 2011 [52]	MMAS-4	Adherence: score=0
Henriques 2011 [65]	MMAS-4: with 1 extra item	Fully adherent: score=5
Dean <i>et al.</i> 2011 [63]	BMQ	Continuous; % number of doses taken in relation to number of doses missed
Unni <i>et al.</i> 2011 [30]	MAR scale	Hypoglycemic: non-adherence due to management problem; belief; multiple medication; forgetfulness. Medications for asthma: non-adherence due to management problem and availability; belief and convenience; cost; forgetfulness
Shaaban <i>et al.</i> 2011 [64]	Questionnaire with 2 realms	Adherence: ≥ 40
Parada <i>et al.</i> 2012 [31]	MMAS-4	Non-adherence: scores ≥ 1
Obreli-Neto <i>et al.</i> 2012 [4]	MMAS-8	Adherence: high, average, low
Ferrari <i>et al.</i> 2013 [46]	MMAS-4	Non-adherence: yes ≥ 1 question
Bacchus 2013 [32]	MMAS-8	Adherent: 6 a 8; non-adherent: <6
Remondi <i>et al.</i> 2014 [49]	MMAS-4	Non-adherent: score from 0 to 3.
Boas <i>et al.</i> 2014 [48]	MAT	Adherence: 5-6; non-adherence: <5
de Vries <i>et al.</i> 2014 [66]	MARS	Unintentional non-adherence: MARS <5 ; intentional non-adherence: MARS <20
Barreto <i>et al.</i> 2014 [47]	QAM-Q	Adherent: taking 80-120% of prescribed doses
Carpenter <i>et al.</i> 2014 [33]	Open question	Continuous
Dispensation record		
Bailey <i>et al.</i> 1966 [19]	Refill failure frequency	Continuous: non-adherence: % of failure
Sung <i>et al.</i> 1988 [40]	Sum of days supplied: intervals between prescriptions / total days	Adherence: access to medication $\geq 90\%$ of the time
Venturini <i>et al.</i> 1999 [41]	1- (n° of days without medication / n° of days between 1 st and last prescription)	Continuous
Donnan <i>et al.</i> 2002 [70]	Adherence rate: n° of coverage days / n° of days	90% cut-off point: poor and adequate adherence
Shalansky <i>et al.</i> 2002 [71]	N° of days supplied / n° of days between 1 st and last refill	Non-adherence: $< 80\%$
Robin <i>et al.</i> 2005 [42]	Refill interval before and after addition of 2 nd medication	Continuous
Gazmararian <i>et al.</i> 2006 [37]	Refill adherence: n° days of medications unavailable between refills / n° days 1 st & last refill	Adequate adherence $<20\%$
van Dijk <i>et al.</i> 2007 [60]	Early abandonment; non-adherence refill: n° days supplied / number of days 1 st and last refill	Early dropout: ≤ 2 prescriptions; non-adherence: $<80\%$
Pollack <i>et al.</i> 2010 [44]	Medication possession ratio: n° days supplied / n° days between 1 st and last refill	Adherence: ≥ 0.8 or 80%.
Choudhry <i>et al.</i> 2011 [39]	Proportion of days covered: n° of days that medicines are available	Continuous
Logan <i>et al.</i> 2014 [34]	Proportion of days covered: n° of days that medicines are available	Adherent: ≥ 80 ; Non-adherent: Proportion of days covered <80 .
Calvo-Cidoncha <i>et al.</i> 2015 [20]	[(pills dispensed / pills prescribed per day) / days between refills] $\times 100$	Excellent adherence: $\geq 95\%$

Table 3: Conclusion

Author/Year	Measures of Adherence	Measurement characteristics
MEMS		
Hinkin et al. 2002 [25]	MEMS	Good adherence: administration \geq 95% of dose prescribed.
Martin et al. 2007 [38]	MEMS: [(scheduled doses - missed doses)/scheduled doses] x 100	Continuous
Bohachick et al. 2002 [58]	MEMS: dose count, adherence to daily regimen, adherence to posology	Continuous
Wu et al. 2008 [26]	MEMS: dose count; days-dose; dose time	Continuous
Medication count		
Fritz 2003 [36]	% medication used	Adherence: 80%
Chiu et al. 2009 [28]	n° of real/ n° of expected medication consumption	Adherent: taking 80% to 120% of expected number of pills
Medical records		
Hixson-Wallace et al. 2001 [56]	Generic statements documented by the pharmacist in medical records	Adherent: statements such as <i>patient claims compliance to therapy</i> ; non-adherent: statements such as <i>patient reports missing 3 doses in the last week</i>
Yuan et al. 2006 [43]	Discontinuation: no use > 14 days of any antiretroviral	Not specified
Laboratory parameters		
Tamaroff et al. 1992 [67]	Laboratory evaluation	Not specified
Combined measures		
Conn et al. 1991 [55]	Study 1: pill count; self-reported non-adherence (open question); Study 2: self-reported non-adherence	Not specified
Tucker et al. 2002 [57]	FNI; PRF; PCRH; CLF	Continuous
Golin et al. 2002 [68]	MEMS, pill count, self-report (open question): n° of real doses taken / n° of doses prescribed	Continuous
Dorz et al. 2003 [50]	(i) Therapeutic drug monitoring; (ii) self-report (open question): (n° pills taken/ n° pills prescribed) X 100	(i) Non-adherent: undetectable plasma level; (ii) adherence: administration \geq 80%
Vik et al. 2006 [59]	MMAS-4; open question	Adherent: rare / occasional forgetfulness; non-adherent: forgets sometimes, often or always, discontinuation of various medications
Cantudo-Cuenca et al. 2014 [69]	(i) Dispensing record (n° of medication dispensed / n° of prescribed medication) x 100; (ii) MMAS-4	(i) Adherence:>90%; (ii) MMAS=4

BMQ: Brief Medication Questionnaire; CLF: Cyclosporine Level Form; FNI: Frazier Noncompliance Inventory; MAR scale: Medication Adherence Reasons Scale; MARS: Medication Adherence Report Scale; MAT: Treatment Adherence Measure; MEMS: Medication Event Monitoring System; MMAS-4: Morisky Scale 4 items; MMAS-8: Morisky Medication Adherence Scale 8 items; PCRH: Pill Count/Refill History Form; PRF: Physician's Medication Adherence Rating Form; QAM-Q: Quailaids Team Medicines Non-Adherence Questionnaire.

Table 4: Association between adherence and complexity

Author/Year	Age Group	Health Condition	CPX Measure	Adherence Measure	Pharmacotherapy Analysed	Complexity-adherence association
Indirect association						
Greene <i>et al.</i> 1982 [53]	A	Chronic disease	N°M	SR	Prescribed	The greater the complexity, the less likely adherence
Sung <i>et al.</i> 1988 [40]	A	Hyperlipidaemia	MM	DR	Lipid-lowering medication	High-adherence probability decreased ~ 40% for addition of 1 dose / day
Venturini <i>et al.</i> 1999 [41]	A	DM2	MM	DR	Sulphonylurea	Increase 1 daily dose reduced adherence by 6%; patients with 2 nd generation sulphonylurea had 3.6% higher adherence
Hixson-Wallace <i>et al.</i> 2001 [56]	NS	Not specified	Other	MR	Anticoagulant	Patients taking full pills had higher adherence than those taking split pills
Stone <i>et al.</i> 2001 [23]	A	HIV/AIDS	MM	SR	Anti-retroviral	People with regimen less complex were more likely do ignore 1 dose
Hinkin <i>et al.</i> 2002 [25]	A	HIV	DF	MEMS	Anti-retroviral	Individuals with more complex regimens had lower adherence
Tucker <i>et al.</i> 2002 [57]	P	Kidney Transplant	SP	MC	Prescribed	African Americans: complexity (many pills, different hours) associated with lower adherence; Euro-Americans: complexity (many pills) associated with lower adherence
Bohachick <i>et al.</i> 2002 [58]	A	Heart Failure	DF	MEMS	Angiotensin converting enzyme inhibitor	Adherence to 1 dose/day was greater than adherence to 2 doses/day; adherence to 2 doses/day was greater than 3 doses/day
Golin <i>et al.</i> 2002 [68]	A	HIV	MM	MC	Anti-retroviral (adherence, complexity); total prescribed (complexity)	Patients with greater dose frequency had 67% adherence and those with lower dose frequency has 72% adherence
Donnan <i>et al.</i> 2002 [70]	A	DM2	N°M	DR	Sulphonylurea and metformin	Poor adherence trend with increased daily number of sulphonylureas pills
Robin <i>et al.</i> 2005 [42]	NS	Glaucoma	N°M	DR	Topical of glaucoma	Increased refill time recorded after adding 2nd medication
Vik <i>et al.</i> 2006 [59]	E	Not specified	CI	MC	Prescribed and over the counter	Greater rates of non-adherence were associated with high regimen complexity
Acurcio <i>et al.</i> 2009 [45]	E	Not specified	CI	SR	Prescribed	Non-adherence was associated with greater complexity
Corsonello <i>et al.</i> 2009 [51]	E	Not specified	MM	SR	Prescribed	Having complex therapy was associated with non-adherence
Mann <i>et al.</i> 2009 [27]	A	DM2	SP	SR	Anti-diabetic	Reporting that <i>taking medicines was difficult</i> was a predictor of poor adherence
Chiu <i>et al.</i> 2009 [28]	A	Chronic kidney disease	N°M	MC	Phosphate binder (chelating burden, adherence); Prescribed, over the counter (total burden)	Inverse relationship between adherence and binder burden and total burden of medications
Anderson 2010 [61]	E	Heart Failure	CI	SR	Prescribed	Non-adherence 24h after discharge was associated with MRCI ≥ 20
Jansá <i>et al.</i> 2010 [62]	A	Chronic disease	MM	SR	Prescribed for chronic disease	Complexity was an independent predictor of poor adherence
Pollack <i>et al.</i> 2010 [44]	A	DM2	CI	DR	Oral anti-diabetic	Likelihood of adherence decreased with increased complexity
Choudhry <i>et al.</i> 2011[39]	A	Cardiovascular	Other	DR	Statin, ACEI/ ARB	Worse adherence predictor: Statin/ ACEI/ ARB: > n° prescribers, > n° pharmacies, < consolidation refill. ACEI/ARB : > n° doses/day. Best adherence predictor in the two groups: more medicines refill
Neri <i>et al.</i> 2011 [52]	A	Chronic kidney disease	N°M	SR	Prescribed	Increased number of medicines was associated with increased risk of non-adherence
Shaaban <i>et al.</i> 2011 [64]	A	Epilepsy	SP	SR	Not specified	Complexity was associated with non-adherence
Obrelí-Neto <i>et al.</i> 2012 [4]	E	Chronic disease	CI	SR	Prescribed	Complexity was indirectly correlated with adherence
Bacchus 2013 [32]	A	Inflammatory bowel disease	SP	SR	Inflammatory bowel disease	Each increased unit in the complexity led participants to be 18% less compliant
Ferrari <i>et al.</i> 2013 [46]	A	Epilepsy	CI	SR	Anti-epileptic	1-point increase in EMTCI was associated with a 6% increase in the probability of non-adherence
Barreto <i>et al.</i> 2014 [47]	A	Hypertension	CI	SR	Anti-hypertensive	Complex pharmacotherapy was associated with non-adherence
Carpenter <i>et al.</i> 2014 [33]	A	Arthritis	SP	SR	Not specified	Lower complexity was associated with higher adherence.
Remondi <i>et al.</i> 2014 [49]	A	Chronic disease	CI	SR	Referred by the participant	High complexity in section B of MRCI, related to n° doses/day, was associated with non-adherence

Table 4: Conclusion

Author/Year	Age Group	Health Condition	CPX Measure	Adherence Measure	Pharmacotherapy Analysed	Complexity-adherence association
Direct association						
Coton <i>et al.</i> 1984 [54]	A	Not specified	DF	SR	Prescribed	Complexity was directly associated with adherence
Shalansky <i>et al.</i> 2002 [71]	A	Cardiovascular	N°M	DR	Prescribed, over the counter (complexity); cardiovascular (adherence)	Lower number of prescribed medications was an independent predictor of lower adherence
Gazmararian <i>et al.</i> 2006 [37]	E	Hypertension, DM, CHD, hyperlipidaemia	N°M	DR	Anti-hypertensive, anti-diabetic, Lipid-lowering medication or CHD	Individuals taking more medications were less likely to have low adherence to medication refill
Martin <i>et al.</i> 2007 [38]	P	HIV	CI	MEMS	Anti-retroviral	Higher complexity was associated with higher adherence
Unni <i>et al.</i> 2011 [30]	A	Not specified	N°M	SR	Not specified	Complexity was a predictor of non-adherence
Boas <i>et al.</i> 2014 [48]	A	DM2	DF	SR	Anti-diabetic	Increased complexity led to increased adherence
Logan <i>et al.</i> 2014 [34]	P	ASD	CI	DR	ASD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder: 20 points increase in MRCI increases 60% likelihood of adherence; antidepressant / antipsychotic: 20 points increase in MRCI leads to 20% increased adherence
Non-significant association						
Bailey <i>et al.</i> 1966 [19]	NS	Hypertension	N°M	DR	Anti-hypertensive	Non-significant
Tebbi <i>et al.</i> 1986 [35]	P	Cancer	N°M	SR	Cancer	Non-significant
Conn <i>et al.</i> 1991 [55]	E	Not specified	CI	MC	Prescribed	Non-significant
Tamaroff <i>et al.</i> 1992 [67]	P	Leukaemia	N°M	LP	Prednisone and penicillin	Non-significant
Gao <i>et al.</i> 2000 [21]	A	HIV	DF	SR	Prescribed	Non-significant
Grunebaum <i>et al.</i> 2001 [22]	A	Schizophrenia	MM	SR	Not specified	Non-significant
Farris <i>et al.</i> 2002 [24]	E	Not specified	CI	SR	Prescribed and over the counter	Non-significant
Fritz 2003 [36]	P	Epilepsy	CI	MC	Prescribed	Non-significant
Dorz <i>et al.</i> 2003 [50]	A	HIV	SP	MC	Anti-retroviral	Non-significant
Yuan <i>et al.</i> 2006 [43]	A	HIV	N°M	MR	Anti-retroviral	Non-significant
Wu <i>et al.</i> 2008 [26]	NS	Heart failure	MM	MEMS	Heart failure (adherence), total prescribed (complexity)	Non-significant
Dean <i>et al.</i> 2011 [63]	P	Emotional/ Behavioural	CI	SR	Psychotropic and non-psychotropic	Non-significant
Henriques 2011 [65]	E	Not specified	CI	SR	Prescribed	Non-significant
Parada <i>et al.</i> 2012 [31]	A	DM2	MM	SR	Anti-diabetic	Non-significant
Cantudo-Cuenca <i>et al.</i> 2014 [69]	A	HIV	CI	MC	Anti-retroviral and comorbidities	Non-significant
Calvo-Cidoncha <i>et al.</i> 2015 [20]	A	HIV and HCV	CI	DR	Anti-retroviral and anti-HCV	Non-significant
Inconclusive association						
van Dijk <i>et al.</i> 2007 [60]	NS	Not specified	N°M	DR	Anti-depressants, anti-hypertensive and Oral anti-diabetics	Antidepressants: complexity inversely associated with non-adherence. Anti-hypertensive: patients with complex regimens were less likely to be non-adherent. Oral anti-diabetics: patients with complex regimens were more frequently non-adherent
Kumar <i>et al.</i> 2010 [29]	A	HIV	CI	SR	Anti-retroviral	Worse emotional status: less likely to adhere to less complex regimen and more likely to adhere to more complex regimen; Well-being: more likely to adhere to less complex regimen and more likely to adhere to more complex regimen
de Vries <i>et al.</i> 2014 [66]	A	DM2	CI	SR	Hypoglycemic, anti-hypertensive, Lipid-lowering medication	Hypoglycemic/ anti-hypertensive medication: < complexity for compliant than non-compliant. Lipid-lowering medication: non-significant

A: adult; AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; ASD: autism spectrum disorders; CHD: coronary heart disease; CI: complexity index; CM: combined measures; CPX: complexity; DF: dose frequency; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus type 2; DR: dispensation record; E: Elderly; EMTCI: Epilepsy Medication Treatment Complexity Index; HCV: hepatitis C virus; HIV: Human immunodeficiency Virus; LP: laboratory parameter; MC: medication count; MEMS: Medication Event Monitoring System; MM: multiple measures; MR: medical record; N°M: number of medicines; NS: not specified; P: paediatric; SP: self-perceived; SR: self-reported.