

## **Considerações iniciais**

A asma é a doença crônica mais comum na faixa etária pediátrica e a adesão ao seu tratamento constitui um problema amplamente reconhecido pelos profissionais de saúde.

Conhecer um pouco do que ocorre quanto à adesão a esse tratamento em nosso meio e suas respectivas taxas é o objetivo dessa tese, e a Unidade de Referência Secundária Campos Sales, berço do Programa de Asma da Prefeitura de Belo Horizonte (PBH), foi o local escolhido para sua realização. Esse local conta com pessoas extremamente comprometidas em oferecer uma assistência cuidadosa ao paciente e seus familiares, um serviço de enfermagem e de farmácia, que foram essenciais no controle de dispensação de medicação e pesagem dos *sprays* fornecidos aos asmáticos.

Atendendo às normas do programa da Pós-graduação em Ciências da Saúde-Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais para defesa de Doutorado, o presente estudo constará da apresentação de um artigo de revisão e dois artigos originais. Esse formato em artigos científicos, visa aumentar a divulgação e o alcance das pesquisas científicas realizadas no âmbito da Faculdade de Medicina da UFMG. O artigo de revisão fez um levantamento dos métodos disponíveis para verificar a adesão e se intitula “Métodos disponíveis para verificação da adesão à corticoterapia inalatória em crianças e adolescentes, taxas encontradas e suas implicações para a prática clínica”.

O primeiro artigo original chama-se “Comparação de métodos para se avaliar adesão à corticoterapia inalatória em crianças e adolescentes asmáticos”. Trata-se de um estudo de coorte concorrente com 102 participantes.

O segundo artigo original abordou as repercussões clínicas associadas a diferentes taxas de adesão e chama-se “Taxa de adesão a corticoterapia inalatória e o nível de controle da asma”.

**Artigo de revisão.**

**Métodos utilizados para avaliar a adesão à corticoterapia inalatória em crianças e adolescentes e suas implicações para a prática clínica.**

**Artigo aprovado para publicação no Jornal Brasileiro de Pneumologia**

## Resumo

### **Métodos disponíveis na verificação da adesão à corticoterapia inalatória em crianças e adolescentes, taxas encontradas e suas implicações para a prática clínica.**

Adesão inadequada à corticoterapia inalatória é comum e contribui para um controle clínico insatisfatório, aumento da morbidade, mortalidade e custos do setor. Utilizou-se banco de dados MEDLINE, HIGHWIRE, LILACS e pesquisa direta, publicados entre 1992 e 2008. Os métodos para avaliar a adesão, citados em ordem crescente de sua objetividade são: relato do paciente ou seus familiares, julgamento clínico, pesagem da medicação, controle de dispensação de medicação, monitores eletrônicos e análise bioquímica. A análise bioquímica não é usada rotineiramente. As taxas de adesão variam de 30 a 70%. A adesão é frequentemente superestimada com o relato do próprio paciente e/ou seus familiares e o julgamento clínico, quando comparada com o monitor eletrônico. O clínico deve sempre lembrar que as taxas reais de adesão são menores do que as relatadas pelo paciente e/ou seus familiares e esse problema deve ser considerado, se não houver bom controle da doença. A pesagem do *spray* quantifica a medicação e infere adesão; entretanto, pode ocorrer esvaziamento deliberado e compartilhamento da medicação. A farmácia fornece datas de dispensação e recarga da medicação; essa estratégia é válida, e deveria ser utilizada em nosso meio. O monitor eletrônico é o método mais acurado para avaliar adesão; fornecendo data e horário de cada acionamento do *spray*, porém, é oneroso. Os resultados com monitores eletrônicos demonstram que a adesão é menor que a esperada. Melhorar o conhecimento do médico sobre adesão do seu paciente e utilizar métodos acurados para acessá-la são linhas de pesquisa que devem ser estimuladas.

### **Descritores**

Asma/adesão; asma/terapia; asma/prevenção & controle; métodos/adesão

**Abstract****Methods used for measuring adherence to inhaled corticosteroids in children and adolescents, rates and implications to clinical practice**

Noadherence with prescribed asthma therapy is common, and contributes to poor clinical outcomes, including greater morbidity, mortality and health care utilization costs. This is a review regarding methods to measuring adherence and it was conducted using articles, reviews, and meta-analysis published in MEDLINE, HIGHWIRE, LILACS and direct search, from 1992 to 2008. The methods to assess adherence, cited in order of less to more objective, include patient and/or family self-report, clinical judgment, medication measurement, medical/pharmacy records, electronic device monitors and biochemical monitoring of subjects. Biochemical monitoring is not used in clinical practice. The rates of adherence commonly range from 30 to 70%. Adherence is notoriously higher when determined by patient self-report and clinical judgment, compared to electronic monitors. Despite the inadequacies of clinical judgment, the physician needs to remember that real rates are always lower than patient self-report and this must be considered, when incident poor clinical control. Weighing inhaler canister can infer adherence but it can be influenced by discharging and sharing medication. Pharmacy databases provide information about medication dispensed and the timing of refill and can be applied more time. This strategy can be a valid means of assessing adherence. The electronic monitor is more accurate than other methods and provides date and time of each medication use event, but it is expensive. The results with electronic monitor demonstrated that adherence was lower. To increase physician education about patient adherence and to use accurate methods to assess adherence is a promise avenue.

**Keywords:** Asthma/adherence; asthma/therapy; asthma/prevention & control; methods/adherence.

## **Introdução**

O controle do processo inflamatório na asma é um dos objetivos do tratamento e, por essa razão, o uso de corticoterapia inalatória (CI) tem sido endossado pelos consensos nacionais e internacionais sobre o manejo da asma<sup>(1)</sup>. A adesão adequada ao tratamento é reconhecida como um dos mais importantes fatores de redução da morbidade, da mortalidade e dos gastos com recursos do sistema de saúde<sup>(2,3)</sup>. Nos países emergentes, a maioria da população não tem amplo acesso à CI, e os estudos sobre adesão são raros<sup>(4)</sup>.

A adesão foi definida inicialmente como a extensão na qual o paciente segue a orientação médica. Posteriormente, o conceito foi ampliado para extensão na qual a atitude de uma pessoa (tomar medicação, etc), corresponde com a prescrição entendida e aceita, fornecida pelo médico ou serviço de saúde. O termo adesão é o de concordância, consentimento do paciente ao tratamento proposto e leva em consideração a relação médico-paciente.

Pode-se classificar a adesão em adequada e inadequada, e essa última, em intencional e não intencional. A adesão inadequada intencional é aquela em que a medicação ou não é administrada ou é de uma maneira diferente daquela recomendada, seja pela diminuição da frequência das doses, seja por tomá-las de forma descontínua. A prescrição é compreendida, mas não é seguida. A adesão inadequada de caráter não intencional ocorre quando há falha de entendimento, esquecimento, pouca compreensão do que foi prescrito, ou incapacidade de se usar a via inalatória<sup>(5)</sup>. Às vezes, por haver fatores dos dois grupos, é difícil classificar se a adesão inadequada é de ordem intencional ou não. Entretanto, a não intencional está relacionada à memória e a outras habilidades, e a intencional leva em consideração a motivação ou não do paciente para persistir no tratamento da asma<sup>(6,7)</sup>.

As taxas de adesão ao tratamento inalatório da asma estão documentadas em vários estudos em crianças e adolescentes e os mesmos relatam taxas entre 30% e 70%<sup>(8)</sup>. Do ponto

de vista quantitativo, há uma tendência em classificar as taxas de adesão em adequadas e inadequadas, quando as taxas são superiores ou inferiores a 70%, respectivamente<sup>(9)</sup>.

A adesão inadequada pode levar a um controle parcial da doença com presença de sintomas persistentes, absenteísmo escolar, procura de serviços de urgências e aumento do risco de uma exacerbação fatal. O entendimento dos fatores que interferem na adesão ao tratamento da asma pode ajudar as famílias a tratar melhor a criança e diminuir a morbidade da doença. Características do paciente como sexo, raça, classificação sócio-econômica e personalidade não são preditores confiáveis de adesão<sup>(10)</sup>. Este artigo tem o objetivo de fazer uma revisão de literatura, nas publicações científicas, no período de 1992 a 2008, sobre os métodos disponíveis para verificação da adesão à CI no tratamento da asma em crianças e adolescentes, as características desses métodos e as taxas neles encontradas, através de levantamento bibliográfico em banco de dados MEDLINE, HIGHWIRE, LILACS e pesquisa direta.

### **Estudos de revisão e meta-análises sobre adesão**

Haynes *et al* (1987)<sup>(11)</sup> avaliaram 17 estudos publicados na literatura, no período de 1977 a 1987 e chamaram a atenção para os parâmetros ideais de um estudo adequado em adesão, acompanhamento mínimo de seis meses, randomizado, verificação da adesão por vários métodos simultaneamente e presença de pelo menos 50 participantes, para que os resultados fossem significativos. Nos dez dos 17 estudos por eles analisados, os fatores que aumentaram a taxa de adesão foram: instruções claras por parte do profissional de saúde, suporte social, grupos de discussão para aumentar o conhecimento do paciente sobre a doença e procura ativa dos pacientes.

Roter *et al*<sup>(12)</sup>, em 1998, realizaram meta-análise que incluiu 153 estudos de adesão em doenças variadas e 15 estudos em asma, publicados entre 1979 e 1994, e adotaram os seguintes critérios de inclusão: grupo-controle com pelo menos 10 participantes, medida de

adesão através de métodos diretos (como dosagem bioquímica) e indiretos (como relato próprio, dispensação e pesagem do *spray*). Os autores verificaram que a adesão aumentou, quando houve enfoque educacional e comportamental.

Oliveira *et al*(2002) avaliariam o custo e efetividade de um programa nacional de educação para adultos asmáticos em instituição pública e concluíram que o programa foi economicamente atrativo, pois houve redução dos gastos com hospitalizações e procura de serviços de urgências<sup>(13)</sup>.

Peterson *et al*(2003), em uma meta-análise de intervenções para aumentar a adesão, incluíram 66 artigos e verificaram aumento de 4 a 11% de adesão, avaliada por relato próprio, e contagem de doses restantes. As intervenções educacionais realizadas tinham objetivo de melhorar o conhecimento sobre a doença e seu tratamento. As intervenções comportamentais eram para modificar rotinas e adquirir habilidades para manejo da asma<sup>(14)</sup>.

Bender *et al* (2003) avaliaram 205 estudos sobre adesão à CI e concluíram que, em metade dos estudos revisados, não houve alteração na adesão após intervenções como telefonemas e procura de faltosos, e naqueles em que houve mudança comportamental, não houve mudança no sucesso do tratamento da asma<sup>(15)</sup>.

Guevara *et al* (2003) avaliaram a efetividade de programas educacionais em 32 estudos com 3.706 participantes, com faixa etária de dois a 18 anos. Concluíram que intervenção educacional diminuiu a morbidade da asma, com redução do absenteísmo escolar, das alterações do sono e das visitas a serviço de urgência. Houve também melhora da função pulmonar e da atividade física<sup>(16)</sup>.

Holgate *et al* (2006) avaliaram a perspectiva do paciente quanto ao manejo da asma em 24 estudos. Concluíram que o conhecimento do paciente sobre a doença era insuficiente, e as opções de tratamento, assim como a adesão, eram inadequadas<sup>(17)</sup>.

### **Métodos disponíveis para verificação da adesão**

Os métodos mais comumente utilizados para avaliar adesão estão citados em ordem crescente de sua objetividade e são eles, a saber: 1) julgamento clínico, 2) relato do próprio paciente e seus familiares, 3) pesagem do *spray*, 4) registro e controle da dispensação da medicação, 5) monitores eletrônicos e 6) monitoramento bioquímico. O monitoramento bioquímico pode ser considerado um método direto; os demais são indiretos e inferem a utilização da medicação com diferentes graus de confiabilidade.

A seguir, é apresentada a tabela 1 com as características gerais dos métodos disponíveis, para se avaliar adesão no tratamento da asma.

Tabela 1- Características dos métodos disponíveis para verificação de adesão ao tratamento da asma

<b>Método</b>	<b>Descrição</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Julgamento clínico	Consulta e exame clínico	Rápido, baixo custo	Adesão geralmente é superestimada
Registro do paciente ou familiares	Entrevista clínica e anotações paciente e/ou familiares	Rápido, simples, de baixo custo	Limitado pelo viés de memória, superestima a adesão
Pesagem do <i>spray</i>	Pesagem em balança digital	Simples e fácil	Suscetível a esvaziamento intencional, compartilhamento e oneroso
Dispensação da medicação pela farmácia	Registro do farmacêutico em planilhas	Simples, fácil, de baixo custo	Suscetível a esvaziamento intencional, compartilhamento
Monitores eletrônicos	Registram data e horário em que a medicação foi administrada	Fornecer dados diários do uso da medicação	Não asseguram que a medicação tenha sido efetivamente administrada, oneroso

### **Monitoramento bioquímico**

O monitoramento bioquímico pode ser classificado como método direto e tem a vantagem de confirmar a presença da medicação no sangue, urina ou saliva. Ele, porém,

apresenta algumas desvantagens, tais como a necessidade de dosagens repetidas, custos elevados e dificuldade de detecção da droga pela absorção sistêmica rápida ou limitada de substâncias utilizadas, como é o caso dos corticóides inalatórios.

### **Julgamento clínico**

Talvez seja o método mais empregado e menos confiável para avaliar adesão. É realizado durante a consulta médica. Diversos estudos mostraram que esse método superestima a adesão, com taxas variando de 75% a 95,4%<sup>(18,19)</sup>. Apesar disso, é muito utilizado, por ser rápido e de baixíssimo custo. Idealmente, deve ser associado a outros métodos, como a pesagem do *spray*, dispensação da medicação pela farmácia ou monitores eletrônicos, com o objetivo de incrementar a sua confiabilidade. A habilidade médica nas consultas e a interação médico-paciente são fatores importantes para se obterem dados mais confiáveis. Lembrar sempre que as taxas reais são menores do que percebe o médico<sup>(20)</sup>. Uma razão para a falsa e exagerada taxa relatada pelo paciente e/ou familiares é que não se pergunta ao mesmo e à sua família, de forma sistemática e rigorosa, como e com que frequência é administrada a medicação, qual é sua expectativa de eficácia do tratamento e quais são as barreiras que podem existir, sejam elas financeiras, culturais (corticofobia, por exemplo) ou psico-sociais. Se o clínico sempre se lembrar do descompasso entre a adesão relatada e a real, evitar-se-á o aumento da dose da CI, o acréscimo de beta 2 de ação prolongada, a elevação desnecessária dos custos do tratamento e a maior complexidade do regime terapêutico. A estimativa exagerada de adesão pode ocorrer devido a viés de memória e ao desejo do paciente de agradar a seu médico. Por outro lado, se a asma está controlada, o médico, muitas vezes, não se preocupa em indagar se a medicação foi ou não administrada.

### **O registro formal do consumo de medicamentos pelo paciente ou familiares.**

O registro formal do consumo de medicamentos pelo paciente ou familiares pode ser através de questionários, entrevistas ou diários. É um método rápido para o médico e não

dispendioso, bastante utilizado e, além da medicação, pode-se fazer o registro das frequências dos sintomas, da utilização de medicação de resgate, da variação de pico do fluxo expiratório, da ocorrência de alteração do sono e das faltas escolares. A anotação diária da administração da droga, usualmente, está sujeita a uma estimativa exagerada da adesão, quando comparada a outros métodos, tais como o uso concomitante de monitores eletrônicos<sup>(21,22)</sup>. Em dois estudos, por exemplo, os autores encontraram adesão relatada de 90% e 95,4% ao passo que ela foi apenas de 34% e 13,7% com o monitor eletrônico<sup>(23,24)</sup>.

O relato próprio mostrou uma grande variação na acurácia; entretanto, quando coletada com cuidado, é um método que pode ajudar a identificar a taxa e os problemas associados à adesão parcial.

### **Registro e controle da dispensação de medicação pela farmácia**

É um método objetivo, prático, de baixo custo e válido. A partir dele, podem-se obter informações sobre a quantidade de medicação dispensada e a posologia, bem como a data em que o inalador deve ser repostado. Pode-se calcular a porcentagem diária da dose utilizada, e a data da dispensação pode ser comparada com outros métodos, entre eles, o monitor eletrônico. O registro e controle da dispensação da medicação e a pesagem do *spray* são estratégias que estão sujeitas ao esvaziamento deliberado, por descarregamento ou compartilhamento da medicação com outro paciente, sem a correspondente administração do medicamento. Por isso, também falseiam a taxa de adesão. Esta variou de 41% a 61%, quando foi avaliada pela dispensação da farmácia<sup>(25,26)</sup>, ao passo que, nos estudos com pesagem do *spray*, ela foi de 44% a 69%<sup>(33,37)</sup>.

Sherman *et al* estudaram a taxa de adesão em 116 crianças, a partir da dispensação da medicação, através de telefonemas para 55 farmácias, e obtiveram taxa média de adesão de 61%. A informação prestada pela farmácia teve acurácia de 92% e foi confirmada pelo reembolso do paciente pelo seguro de saúde<sup>(36)</sup>.

Entretanto, os dados da farmácia só informam as datas da dispensação e da devolução do *spray*, as quais podem não refletir o consumo real. Os dados se complicam se mais de um serviço ou instituição foi utilizado na dispensação e, portanto é recomendável que cada paciente tenha sua atenção farmacêutica num serviço específico<sup>(27-29)</sup>.

### **Pesagem do *spray***

A pesagem do *spray* é um método simples, porém de custo mais elevado, pela necessidade de aquisição de balança eletrônica. Ele requer dados exatos sobre a data da dispensação farmacêutica e o número de *sprays* fornecidos ao paciente. Por exemplo: o *spray* de Clenil® de 250µg/dose pesa 25g, sendo 10g de vasilhame e as 15 g restantes correspondendo a, 200 doses. Portanto, cada jato pesa em média 75 mg. A taxa de adesão é calculada pela média diária usada, que pode ser verificada pelas pesagens sucessivas do *spray*. Há limitações, entre elas a necessidade de pessoal familiarizado com a manipulação e uso do equipamento, no caso, a balança digital. A medicação também pode ser compartilhada com outros membros da família que tenham a doença, e pode haver um acionamento intencional do *spray* sem correspondente administração da droga. Nos estudos de Rand *et al* envolvendo crianças e adolescentes, os autores encontraram adesão de 70% pela pesagem, e de 72% pelo relato do próprio paciente, no primeiro estudo. No segundo, a adesão foi de 70% no relato do próprio paciente, de 62% na pesagem do *spray* e de 15% no dosador eletrônico<sup>(30,31)</sup>.

A conclusão desses estudos é que a taxa de adesão é sempre superior a taxa encontrada com dos monitores eletrônicos devido à interferência do compartilhamento e esvaziamento intencional do *spray*.

### **Monitores eletrônicos**

Nos últimos 20 anos, a tecnologia computadorizada permitiu a introdução de um método adicional de monitorar adesão, constituído pelos monitores eletrônicos. Eles

registram e retêm em sua memória, a data e hora da administração da droga e são considerados padrão de referência. Uma vez conectado ao *spray*, o registro ocorre quando este é acionado. Alguns monitores têm um mecanismo de alarme, que informa ao paciente um número crítico de doses restantes e o alerta para isso. A utilização de monitores eletrônicos permite a avaliação da adesão com maior acurácia, por se obter dados por períodos contínuos e prolongados; porém é de custo elevado. Com esse método, as taxas variaram de 13,7% a 50%<sup>(32,34,35,37,40)</sup>.

A sua utilização pode aumentar a acurácia na avaliação da adesão, por aferir de forma contínua as doses usadas por períodos longos. Como a maioria dos monitores detecta 200 acionamentos, se se prescrevem duas doses diárias, o registro cobrirá um período de 100 dias, de um dado corticóide inalatório.

Alguns monitores registram até um ano de seguimento. Naqueles pacientes em que a adesão não é adequada, o problema pode ser diagnosticado e um plano de intervenção, realizado. A grande desvantagem dos monitores eletrônicos é que eles são dispendiosos e não estão amplamente disponíveis nos países emergentes (cada aparelho custa em média de US\$ 33.00 dólares mais taxas de importação). Portanto sua utilização em larga escala fica impedida e seu emprego, basicamente restrito à pesquisa clínica. Os produtos comerciais mais conhecidos são de origem americana: Chronolog® (Medtrack Technologies, Lakewood, Colorado), Doser® (Meditrack Products, Hudson, Massachussetts) e Smartinhaler® (Nexus6 Ltd, Dayton, Ohio).

Milgrom *et al*<sup>(32)</sup> compararam a adesão do uso do CI, em 24 crianças de oito a 12 anos, acompanhadas por 13 semanas, através do relato do paciente e do monitor eletrônico e encontraram adesão média de 95,4 % e 13,7 %, respectivamente. Utilizando o Chronolog®, Jonasson *et al* acompanharam, durante 27 meses, 122 crianças de sete a 16 anos de idade, e a adesão media, aos três meses, foi de 76,7 %, e a do final do estudo situou-se em torno de

44%<sup>(34)</sup>. Bender *et al* avaliaram 27 crianças em uso do CI, seguidas por seis meses, e encontraram uma taxa média de adesão de 80% segundo relato do responsável, de 69% através da pesagem do spray e de 50% no Doser®<sup>(37)</sup>.

Na tabela 2 são apresentados os artigos que preencheram os critérios de inclusão, com diferentes métodos de se avaliar adesão, indicando o autor, o ano da publicação, o número de participantes (n), a duração do estudo (em meses) e a taxa de adesão encontrada. Nove estudos foram conduzidos por autores americanos<sup>(32,33,35-41)</sup> e um por autores noruegueses<sup>(34)</sup> e um por brasileiros<sup>(42)</sup>.

Tabela 2- Trabalhos realizados com diferentes métodos, em crianças e adolescentes e as respectivas taxas de adesão, (em %).

Autor e ano	Número de participantes	Duração (meses)	Relato do paciente ou responsável	Dispensação pelo farmacêutico	Pesagem do spray	Dosador eletrônico
Milgrom <i>et al</i> , 1996	24	4	95,4	----	----	13,7
Celano <i>et al</i> , 1998	55	5	75,0	----	44,0	----
Jonasson <i>et al</i> , 2000	122	27		----	----	43,7
Butz <i>et al</i> , 2000	221	6	75,0	----	----	27,0
Shermann <i>et al</i> , 2000	116	8	----	61,0	----	----
Bender <i>et al</i> , 2000	27	6	80,0	----	69,0	50,0
Carter <i>et al</i> , 2003	141	6	----	41,0	----	----
Bollinger <i>et al</i> , 2006	53	18	64,5	49,1	----	----
Bender <i>et al</i> , 2006	131	4		----	----	45,0
Mudd <i>et al</i> , 2007	221	12	----	57,2	----	----
Lasmar <i>et al</i> , 2007	106	12	93,2	61,0	----	----

Em quatro estudos, quando se comparou o relato do paciente com os monitores eletrônicos a adesão relatada foi de 95,4%, 75,0%, 80% e 100%, enquanto que, no monitor eletrônico, ela foi de 13,7%, 27,0%, 50%, e 45,0%<sup>(32,35,37,40)</sup>. Quando se comparou o relato do paciente com a pesagem do *spray*, foram encontradas, respectivamente, adesão relatada de

75,0% e 80,0% e, na pesagem, adesão de 44,0%, e 69,0%<sup>(33,37)</sup>. Na comparação do relato do paciente com a dispensação de medicação, a adesão relatada foi de 64,5% e 93,2%, enquanto que a adesão da dispensação foi de 49,1% e 61%<sup>(39,42)</sup>. Quando se utilizou o relato do próprio paciente e/ou familiares e os monitores eletrônicos, a adesão encontrada foi de respectivamente 61,0% e 27,0%<sup>(37)</sup>. Duas pesquisas que analisaram a dispensação da medicação, sem comparação com outros métodos, mostraram taxa de 57,2% a 61,0%<sup>(38,41)</sup>.

Conclui-se então que as maiores taxas de adesão foram encontradas no registro do paciente; taxas intermediárias nos métodos que utilizaram a dispensação de medicação e pesagem do *spray* e as taxas menores foram encontradas com os monitores eletrônicos.

Apesar do aumento da percepção da importância da educação do paciente e sua família, a adesão ao tratamento da asma ainda é um problema reconhecido na assistência a esses doentes. A tabela 2 mostra que, em média, menos da metade da medicação prescrita é corretamente aplicada.

Apesar de vários estudos terem tempo curto de duração, geralmente de um a seis meses, é amplamente reconhecido que a adesão diminui com o decorrer do tempo, e estudos mais prolongados, apesar de serem necessários, tornariam as pesquisas onerosas e mesmo impraticáveis. Relato próprio exagerado e esvaziamento deliberado do *spray* antes das consultas médicas refletem a característica presente na maioria dos estudos de adesão<sup>(43,44)</sup>.

A compreensão correta da terapia inalatória, o modo e o momento de administrar a medicação são fatores que interferem na adesão. Ademais, muitas vezes, o entendimento dos pais é diferente do da equipe de saúde.

A adesão pode variar de acordo com o número de doses prescritas, frequência de administração e número de drogas que constituem o regime terapêutico. Outros fatores interferem na adesão, tais como a complexidade do regime terapêutico, via de administração,

tempo de uso da medicação inalatória, fatores sócio-culturais e psicológicos<sup>(45-47)</sup>. Estudos associam a melhora da adesão a uma boa organização familiar e à qualidade de vida<sup>(48-50)</sup>.

Todos os fatores acima citados deveriam ser levados em consideração pelos médicos, com o objetivo de elevar as taxas na adesão.

Para melhorar a adesão é necessária uma análise das causas específicas de cada criança e sua família, e também educar, negociar, racionalizar e personalizar o tratamento.

### **Comentários finais**

O método mais indicado para avaliar a adesão dependerá da disponibilidade de tempo, equipamentos e recursos humanos e financeiros da equipe de saúde ou do profissional médico. O julgamento clínico e o registro do paciente e seus familiares são métodos não onerosos, e ainda que superdimensionem a adesão, são aplicáveis no cotidiano da prática clínica e deveriam ser utilizados de rotina. O médico deverá ter em mente que a adesão relatada por seu paciente e/ou familiares é sempre superestimada e isso deve ser considerado, quando não se conseguir um bom controle clínico da doença. Antes de substituir ou aumentar a dose da CI, ou mesmo acrescentar broncodilatadores beta 2 agonistas de ação prolongada, deve-se assegurar que os problemas de adesão inadequada tenham sido corrigidos.

A pesagem dos *sprays* e o uso de monitores eletrônicos são onerosos e fora do alcance da maioria da nossa população, no entanto mais pesquisas deveriam ser utilizadas em nosso meio, principalmente com monitores eletrônicos, pois eles podem revelar um retrato mais fiel da realidade da adesão.

Em termos de saúde pública, o controle da dispensação de medicação pela farmácia poderia ser mais freqüentemente utilizado na prática clínica por ser um procedimento simples

que não acarretaria custos adicionais ao manejo dos pacientes. Para ser confiável, o registro dessa dispensação deve ser bem rigoroso.

Nas cidades brasileiras que contam com o programa de asma, os dados de dispensação têm aplicação prática, pois poderiam servir para monitorar as taxas de adesão. É um método que, além de facilitar a busca ativa dos faltosos, pode melhorar a qualidade da assistência ao asmático. A adesão medida pela dispensação do *spray* pela farmácia é possível de ser feita na maioria dos serviços de saúde, é de fácil operacionalidade, aperfeiçoa a assistência e deveria se incorporar nas rotinas de atendimento, como instrumento na busca da qualidade do manejo do asmático. O médico, em seu consultório ou ambulatório, mesmo sem o profissional farmacêutico do seu lado, também poderia fazer o controle da data da compra e cálculo das doses restantes, promover a adesão de forma individualizada e melhorar o vínculo médico-paciente.

A implicação de um programa de avaliação da adesão através do controle de dispensação de medicação aos pacientes asmáticos teria como benefícios a obtenção de dados confiáveis e reprodutíveis e a promoção da integração da atenção multiprofissional (equipes médica, farmacêutica e enfermagem) ao paciente asmático na rede pública de atendimento. Em termos de saúde pública e nos lugares onde se disponibiliza o corticóide inalatório, o controle da dispensação da medicação é um método que deve ser incentivado para monitorizar a adesão.

**Referências bibliográficas**

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. The Global Initiative for Asthma 2006. <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp>; accessed 7 November 2007.
2. Bender BG, Bartlett SJ, Rand CS, Turner C, Wamboldt FS, Zhang L. Impact of interview mode on accuracy of child and parent report of adherence with asthma-controller medication. *Pediatrics*. 2007;120(3):471-7.
3. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. *Respir Care*. 2005; 50(10):1346-56.
4. Chatkin JM, Blanco DC, Seaglia N, Wagner MB, Fritscher CC. Impact of a low-cost and simple intervention in enhancing treatment adherence in a Brazilian asthma sample. *J Asthma*. 2006;43(4):263-6.
5. Horne R. Compliance, adherence and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*. 2006;130 Suppl 1:S65-72.
6. Strunk RC, Bender B, Young DA. Predictors of protocol adherence in a pediatric asthma clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(4):596-602.
7. Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child*. 1992; 679(3):332-3.
8. Milgrom H, Wamboldt F, Bender B. Monitoring adherence to the therapy of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(3):201-5.
9. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149 Supl 1:S69-76.
10. DiMatteo MR. Enhancing patient adherence to medical recommendations. *JAMA*. 1994;271(1):79-83.

11. Haynes RB, Wang E, Gomes MM. A critical review of interventions to improve compliance with prescribed medications. *Patient Educ Counsel.* 1987;10:155-65.
12. Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care.* 1998;36(8): 1138-61.
13. Oliveira MA, Muniz MT, Santos LA, Faresin SM, Fernandes ALG. Custo-efetividade de programa de educação para adultos asmáticos atendidos em hospital-escola de instituição pública. *J Pneumo* 2002;28:71-6.
14. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Helth-Sys Pharm.* 2003;60(7):657-65.
15. Bender B, Milgrom H, Apter A. Adherence intervention research: what have we learned and what do we do next? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(3):489-94.
16. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326(7402): 1308–9.
17. Holgate ST, Price D, Valovirta E. Asthma out of control? A structures review of recent patient surveys. *BMC Pul Med.* 2006;30 Supl 6:S2
18. Mushin AL, Appel FA. Diagnosing potential non-compliance physician's ability in a behavioral dimension of medical care. *Arch Inter Med.* 1977;137:318-21.
19. Cochrane GM, Horne R, Chanez P. Compliance in asthma. *Respir Med.* 1999;93(11): 763-9.
20. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK, *et al.* Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: a study of primary nonadherence. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1153-9.

21. Kinsman RA, Dirks JF, Dahlem NW. Noncompliance to prescribed as needed (PRN) medication use in asthma: usage patterns and patient characteristics. *J Psychosom Res.* 1980;24(2):97-107.
22. Winkelstein L, Huss K, Butz A, Eggleston P, Vargas P, Rand C. Factors associated with medication self administration in children with asthma. *Clin Pediatr.* 2000;39(6): 337-45.
23. Bender BG. Overcoming barriers to nonadherence in asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2002. 109(S6):554-9.
24. Szeffler SJ. Advances in pediatric asthma. 2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):558-62.
25. Kelloway JS, Wyatt R, De Marco J, Adlis S. Effect of salmeterol on patients' adherence to their prescribed refills for inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(3):324-8.
26. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Titus C, Mitchell WD, *et al.* The natural history of medication compliance in drug trial: limitations of pill counts. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(2):169-76.
27. McQuaid LE, Kopel SJ, Klein RB, Fritz GK. Medication Adherence in Pediatric Asthma: Reasoning, Responsibility, and Behavior. *J Pediatric Psychol.* 2003;28(5):323-33.
28. Steiner JF, Prochaska AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and application. *J Clin Epidemiol.* 1997;509(1):105-16.
29. Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR, Ribisl PM, Sevick MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials.* 2000;21(5)( Sup11):S188-94.
30. Rand CS. Adherence to asthma therapy in the preschool child. *Allergy.* 2002;57(74): 48-57.
31. Rand CS. Non-adherence with asthma therapy: more than just forgetting. *J Pediatric.* 2005;146(2):157-9.

32. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(6):1051-7.
33. Celano M, Geller RJ, Phillips KM, Ziman R. Treatment adherence among low-income children with asthma. *J Pediatr Psychol.* 1998;13(4):345-9.
34. Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child.* 2000;83(4):330-3.
35. Butz AM, Donithan M, Bollinger ME, Rand C, Thompson RE. Monitoring nebulizer use in children: comparison of electronic and asthma diary data. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(3):360-5.
36. Sherman J, Hutson A, Baumstein S, Hendeles L. Telephoning the patient's pharmacy to assess adherence with asthma medications by measuring refill rate for prescriptions. *J Pediatr.* 2000;136:532-6.
37. Bender B, Wamboldt FS, O'Connor SL, Rand C, Szeffler S, Milgrom H, *et al.* Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight, and Doser. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(5):416-21.
38. Carter ER, Ananthakrishnan M. Adherence to montelukast versus inhaled corticosteroids in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(4):301-4.
39. Bollinger ME, Boldt A, Mudd KE, Manning A, Hsu VD, Tsoukleris MG *et al.* Prescription fill patterns in underserved children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006, 117(Supl 2):S265.
40. Mudd KE, Bollinger ME, Hsu VD, Manning A, Tsoukleris MG, Butz AM. Concordance of Medicaid and pharmacy record data in inner- city children with asthma. *Comtemp Clin Trials.* 2008; 29(1):13-20.
41. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79(3):177-85.

42. Lasmar LM, Camargos PA, Costa LF, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina CC, *et al.* Adesão ao uso do corticóide inalatório na asma: taxas relatadas pelos responsáveis e mensuradas pela farmácia. *J Pediatr.* 2007;83(5):471-6.
43. Spector S. Noncompliance with asthma therapy- are there solutions? *J Asthma.* 2000; 37(5):381-8.
44. Weiner P, Weiner M, Azgad Y. Long term clinical comparison of single versus twice daily administration of inhaled budesonide in moderate asthma. *Thorax.* 1995;50:1270-3.
45. O'Connor SL, Bender BG, Gavin-Devitt LA, Wamboldt MZ, Milgron H, Szeffler S *et al.* Measuring adherence with the Doser in children with asthma. *J Asthma.* 2004(6);41: 663-70.
46. Bartlett SJ, Lukk P, Butz A, Lampros-Klein F, Rand CS. Enhancing medication adherence among inner-city children with asthma: results from pilot studies. *J Asthma.* 2002;39(1):47-54.
47. Butz AM, Tsoukleris M, Donithan M, Hsu VD, Mudd K, Zuckerman IK, Bollinger MK. Patterns of inhaled antiinflammatory medication use in young underserved children with asthma. *Pediatrics.* 2006;118(6):2504-13.

Primeiro artigo original

**Aplicabilidade de vários métodos para se avaliar adesão à corticoterapia inalatória em crianças e adolescentes asmáticos**

**Resumo do primeiro artigo original:****Aplicabilidade de vários métodos para se avaliar adesão à corticoterapia inalatória em crianças e adolescentes asmáticos.**

Adesão inadequada ao tratamento com corticoterapia inalatória em pacientes asmáticos são comuns, e contribuem para o descontrole clínico e aumento significativo dos custos destinados à saúde.

**Objetivo:** o estudo foi realizado para verificar a adesão a partir de quatro métodos e propor aplicabilidade de cada um.

**Metodologia:** Durante 12 meses, um estudo de intervenção/adesão foi realizado com 102 crianças e adolescentes asmáticos, de três a 14 anos, selecionados aleatoriamente. A taxa de adesão foi verificada a cada dois meses, simultaneamente, pelo relato do próprio paciente e/ou seus familiares, dispensação de medicação pela farmácia, pesagem do *spray* e monitor eletrônico.

**Resultados:** A média de adesão à DBP pelo relato próprio do paciente e/ou seus familiares, dispensação da medicação pela farmácia, monitor eletrônico e pesagem do *spray* foi, respectivamente: 97,9% (IC95%, 97,4-98,4%), 70,0% (IC95%, 67,6-72,4%), 51,5 (IC95%, 48,3-54,6%) e 46,3% (IC95%, 44,1%-48,4%). O IC variou de 1,5 a 6,3%, revelando que o tamanho da amostra foi adequado. A correlação de Spearman foi de 0,81 (IC 95%, 0,77-0,85, (p<0,001) para a adesão média mensal entre o Doser® e a pesagem do *spray*.

**Conclusão:** A adesão foi um evento dinâmico e as taxas decresceram progressivamente no decorrer dos 12 meses de estudo, em todos os métodos. A pesagem do *spray* e a aferição pelo monitor eletrônico apresentaram percentuais inferiores às obtidas pelo relato próprio do paciente e seus familiares, e pelo controle da dispensação de medicação pela farmácia. As taxas médias obtidas pelo Doser® e a pesagem do *spray* foram

semelhantes e com boa correlação, o que credencia este último como método apropriado para avaliação da adesão ao tratamento.

**Descritores:** Adesão; adolescentes; asma; corticoterapia inalatória; crianças.

**Abstract from first original article****Applicability of methods to measure adherence to inhaled corticosteroid in non-affluent asthmatic children and adolescents.**

**Background:** Partial or non-adherence with prescribed inhaled corticosteroid in asthmatic patients is common, and leads to poor clinical outcomes and increased health care system utilization costs.

**Objective:** The study was designed to evaluate the adherence to beclomethasone dipropionate (DPB) by four currently available methods.

**Methods:** During 12 months a prospective cohort study was carried out, enrolling 102 asthmatic children and adolescents, aged 3-14 years old, selected at random. Adherence rate was assessed every two months, simultaneously, by self and/or parent report, pharmacy records, canister weight and electronic device monitor.

**Results:** Mean adherence rates to DBP by self and/or parent report, pharmacy record, Doser<sup>®</sup> and canister weight were 97,9% (95% CI, 97,4-98,4%), 70,0% (95% CI, 67,6-72,4%), 51,5 (95% CI, 48,3-54,6%) e 46,3% (95% CI, 44,1%-48,4%), respectively. 95% confidence intervals ranged from 1,0% to 6,3%, revealing the appropriateness of the sample size. The Spearman correlation was 0.81 (95 CI%, 0,77-0,85, (p<0,001) for monthly mean adherence between canister weight and Doser<sup>®</sup>.

**Conclusions:** Adherence was a dynamic event and the rates decreased progressively with all methods over the 12-months follow up period. Canister weight and electronic monitoring measures were more accurate than self/parent report and pharmacy records. As mean adherence rate obtained for both electronic monitor and canister weight were very close, this allows a reduced cost in assessing adherence in clinical research and/or clinical practice revealing its appropriateness in measuring adherence.

**Keywords:** Adherence; adolescents; asthma; children; compliance; inhaled steroids.

## Introdução

A utilização da corticoterapia inalatória (CI) tem papel central no tratamento da asma e seu uso correto e regular propicia a redução da taxa de hospitalização e atendimentos em serviços de emergências bem como leva a melhoria da qualidade de vida<sup>(1)</sup>. Inversamente, a adesão inadequada associa-se ao aumento da morbidade, mortalidade e controle inadequado da doença<sup>(2)</sup>.

O uso regular de medicação inalatória tem características particulares que podem repercutir negativamente na adesão, devido à longa duração do tratamento, via de administração, número de jatos por dia e, às vezes, uso de mais de uma droga ou inaladores<sup>(3)</sup>.

A adesão pode ser verificada pelo relato do próprio paciente e/ou seus familiares, pelo controle da dispensação de medicação pela farmácia, pela pesagem do *spray* e pela utilização de monitores eletrônicos<sup>(4,5)</sup>.

As taxas de adesão à CI foram avaliadas em vários estudos, cujos participantes eram adultos, crianças e adolescentes. Entre esses dois últimos, as taxas situaram-se entre 30% a 90%, dependendo do método empregado para avaliá-las<sup>(6,7)</sup>.

O relato próprio do paciente e/ou seus familiares, especialmente quando se trata de criança, pode ser feito através de entrevista ou através de registros em diários. Vários estudos documentaram a limitação na validade do relato do próprio paciente e/ou seus familiares, pois a adesão é notoriamente maior quando comparada a outros métodos. Em dois estudos, os autores encontraram adesão relatada de 90% e 95,4%, ao passo que ela foi de 34,0% e 13,7% com monitor eletrônico<sup>(8,9)</sup>.

A dispensação de medicação pela farmácia é um método objetivo, prático e de baixo custo, que documenta a diferença entre o número de doses da medicação dispensado na data

de entrega e aquela consumida na data de devolução do *spray*. Esses dados podem ser usados para calcular a taxa média de doses por dia. Os dados armazenados de dispensação da farmácia não podem determinar se a medicação foi corretamente utilizada, se foi armazenada para uso futuro, esvaziada propositalmente, compartilhada ou doada a outras pessoas da família ou amigos. Entretanto, como cada vez mais os dados de dispensação da farmácia estão disponíveis e acessíveis eletronicamente, é uma estratégia de avaliar a adesão com grande potencial, por ser pouco dispendiosa, podendo acompanhar um grande número de pessoas. Taxas de adesão de 41% a 61% foram encontradas em estudos baseados em dados farmacêuticos<sup>(10-14)</sup>.

A pesagem do *spray* registra a variação de peso (em miligramas) do *spray* entre o início do tratamento e nas visitas clínicas subsequentes, até o esgotamento total da medicação nele existente. É um método simples e objetivo, porém há limitações econômicas, devido ao elevado custo da balança eletrônica digital. Bender *et al* em um estudo envolvendo 27 crianças e adolescentes de sete a 12 anos, acompanhados por seis meses, encontraram adesão maior que 80% no relato do próprio paciente, 69% na pesagem do *spray* e 50% no dosador eletrônico<sup>(15)</sup>.

Os monitores eletrônicos registram e retêm, em sua memória, a data e horário do uso da medicação. São considerados padrão de referência e seu uso pode aumentar a acurácia da verificação da adesão por medir, de forma contínua as doses utilizadas por um período de um ou mais meses<sup>(16)</sup>. Entretanto, por serem dispendiosos, eles não estão amplamente disponíveis nos países emergentes, o que impede sua utilização em larga escala e restringe seu emprego basicamente à pesquisa clínica. Em três estudos que avaliaram adesão em crianças e adolescentes através desse método, as taxas encontradas variaram de 13.7% a 55.0%<sup>(17-19)</sup>.

Nossa revisão de literatura não encontrou nenhum estudo, na população pediátrica, em que as taxas de adesão tivessem sido avaliadas simultaneamente com os quatro métodos, com amostra randomizada e período de acompanhamento de 12 meses.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a taxa de adesão ao uso de dipropionato de beclometasona (DPB), através da aplicação de quatro métodos disponíveis, a saber: relato do próprio paciente e/ou seus familiares, dados de dispensação da medicação pela farmácia, pesagem do *spray* e monitor eletrônico.

### **Metodologia**

#### **Período de realização, delineamento e população estudada.**

O estudo foi realizado entre janeiro de 2004 e dezembro de 2006, e dele participaram 102 pacientes asmáticos, selecionados aleatoriamente. Todos eles pertenciam à clientela do Serviço de Pneumologia da Unidade de Referência Secundária Campos Sales, vinculada ao Sistema Público Municipal de Saúde, que atende exclusivamente famílias carentes. Trata-se de um estudo de intervenção/adesão, no qual foi feita uma avaliação inicial na admissão e seis outras avaliações a cada dois meses, ao longo de um ano.

O *spray* de Dipropionato de Beclometasona (DPB) com 200 jatos (Clenil<sup>®</sup>, Chiesi, Brasil, 250µg/puff) foi o corticóide inalatório escolhido para tratamento profilático dos asmáticos pertencentes ao Programa de Asma da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, juntamente com o espaçador (Flumax<sup>®</sup>, Flumax Medical Equipamentos, Belo Horizonte, Brasil). A todos os participantes foram fornecidos, gratuitamente, ao longo de todo o estudo, o DPB e o Flumax<sup>®</sup>. Os responsáveis pelos pacientes sabiam que o *spray* seria pesado a cada consulta.

#### **Critérios de inclusão e exclusão**

Foram admitidas crianças e adolescentes de 3 a 14 anos com asma persistente leve, moderada e grave, classificados segundo os critérios do GINA<sup>(2)</sup>, sem doenças subjacentes,

sem nunca ter usado medicação antiasmática profilática prévia, cujos pais ou responsáveis eram alfabetizados, e com renda familiar média mensal igual ou superior a um salário mínimo.

A exigência de renda mínima de um salário se deveu pela necessidade de comparecimento em retornos regulares (a cada dois meses).

### **Medidas de adesão**

O relato do próprio paciente e/ou seus familiares, dados da dispensação da farmácia, pesagem do *spray* e monitor eletrônico foram coletados, a cada dois meses, para todos os participantes.

O relato do próprio paciente e/ou seus familiares foi realizado através do preenchimento escrito de formulário, onde os pais ou parentes anotavam a data e a hora do uso da medicação.

Os dados de dispensação de medicação foram registrados pela farmácia da Unidade de Referência Secundária Campos Sales. Através desses dados, foi calculada a taxa de adesão, através da diferença das datas entre as avaliações e a seguinte fórmula foi utilizada: número de doses utilizadas / número de doses prescritas entre a data em que a medicação foi dispensada e a data atual de retorno / x 100. Ao paciente só foi liberado um frasco novo quando foi devolvido o antigo vazio.

A variação da perda de peso do *spray* foi registrada em uma balança calibrada digital (Marte AS1000; Marte Balanças e Aparelhos de Precisão, carga mínima de 0,25g, São Paulo, Brasil), e realizada antes de cada consulta. Tal método permite o registro da quantidade exata de medicação dispensada ao paciente e o número de jatos utilizados pelo paciente foi estimado através do peso do *spray* levado por ele em cada consulta. O peso encontrado foi convertido em jatos restantes no *spray*. A subtração das doses restantes das 200 doses do

total dá o número de jatos utilizados. A taxa de adesão foi calculada pelo número de jatos utilizados no período / número de jatos prescritos  $\times 100^{(1,20,21)}$ .

Cada *spray* de DPB foi inserido dentro do monitor eletrônico (Doser®, Meditrack Products, Hudson, USA). O Doser® é um pequeno aparelho, facilmente conectável ao *spray* de DPB e contém um *chip* de computador, que emite um sinal sonoro e grava a data e o horário e modificação do número de jatos a cada acionamento do *spray*.

### **Análise estatística**

Como já se havia realizado um estudo prévio de adesão na mesma clínica<sup>(14)</sup> onde as taxas de adesão e os dados da farmácia são similares àqueles obtidos em estudos em países desenvolvidos, nós, arbitrariamente, tomamos uma taxa de adesão intermediária, obtida com monitor eletrônico em estudos conduzidos naqueles países para calcular o tamanho da amostra<sup>(19,20)</sup>. Considerando que havia 300 pacientes elegíveis e presumindo que a adesão seria de 45% pelo monitor eletrônico, erro  $\alpha$  de 5%, margem de erro de  $\pm 7\%$ , concluímos que o tamanho da amostra necessária para o estudo seria de 119 pacientes.

Testes estatísticos descritivos foram empregados para caracterizar o conjunto de pacientes estudados e calcular as taxas de adesão a cada 2 meses após a admissão no estudo. Foram também calculados os intervalos de confiança a 95% para as médias de adesão obtidas pelo próprio paciente e/ou seus familiares, dados da farmácia, Doser® e pesagem do *spray*. Para comparar os valores das medidas de adesão pela pesagem do *spray* e o Doser®, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman e calculada sua significância. O nível de significância foi  $p < 0,05$ .

### **Aspectos éticos**

O protocolo de estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. A

Unidade de Referência Secundária Campos Sales apoiou o projeto e assinou o termo de anuência.

## Resultados

Concluíram o estudo 102 crianças e adolescentes (85,7%) das 119 previamente selecionadas.

As características descritivas desses pacientes são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características descritivas das 102 crianças e adolescentes estudadas

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	60	58,8
Feminino	42	41,2
Faixa etária (anos)		
3 a 4	48	47,1
5 a 9	34	33,3
9 a 12	16	15,7
> 12	4	3,9
Gravidade da asma persistente		
Leve	43	42,2
Moderada	50	49,0
Grave	9	8,8
História prévia de internações		
Sim	88	86,3
Não	14	13,7
História prévia de procura de serviço de urgência		
Sim	60	58,8
Não	42	41,2
Dose de DPB à admissão( $\mu$ g/dia)		
500	97	96,1
750	5	4,9

A maioria era do sexo masculino (58,8%) e eram portadores de asma persistente leve e moderada (91,2%). A média e a mediana da idade na admissão foi 6,2 ( $\pm$  3,1) anos. Como se tratava de pacientes sem utilização prévia de CI, a maioria já havia se internado antes da entrada no estudo (86,3%) e necessitado de atendimento em urgências (58,8%). Em 97 das

102 crianças (95,1%), na admissão, a dose inicial de DPB foi de 500 $\mu$ g/dia (ou seja, dois jatos/dia).

Na tabela 2 são apresentadas as taxas de médias de adesão, obtidas a cada dois meses,.

Tabela 2- Taxa média de adesão (%) a cada dois meses, segundo os métodos de avaliação empregados.

<b>Método</b>	2 meses	4 meses	6 meses	8 meses	10 meses	12 meses
Anotação diária	100,0	99,5	98,4	97,5	96,1	96,4
Dispensação farmácia	—	77,7	73,1	67,4	66,2	65,7
Peso do <i>spray</i>	52,0	46,7	45,1	46,1	44,7	42,8
Doser®	58,3	56,9	54,9	52,9	50,8	34,9

A tabela 3 apresenta as taxas médias de adesão obtidas com a comparação entre os quatro métodos empregados e seus intervalos de confiança, ao longo do acompanhamento.

Tabela 3- Taxa média de adesão obtida com a comparação entre os quatro métodos empregados, ao longo do acompanhamento (meses).

<b>Método</b>	<b>Média (%)</b>	<b>95% CI</b>
Relato do próprio paciente e/ou familiar	97.9	97.4 to 98.4
Dados de dispensação da farmácia	70.0	67.6 to 72.4
Doser®	51.5	48.3 to 54.6
Pesagem do <i>spray</i>	46.3	44.1 to 48.4

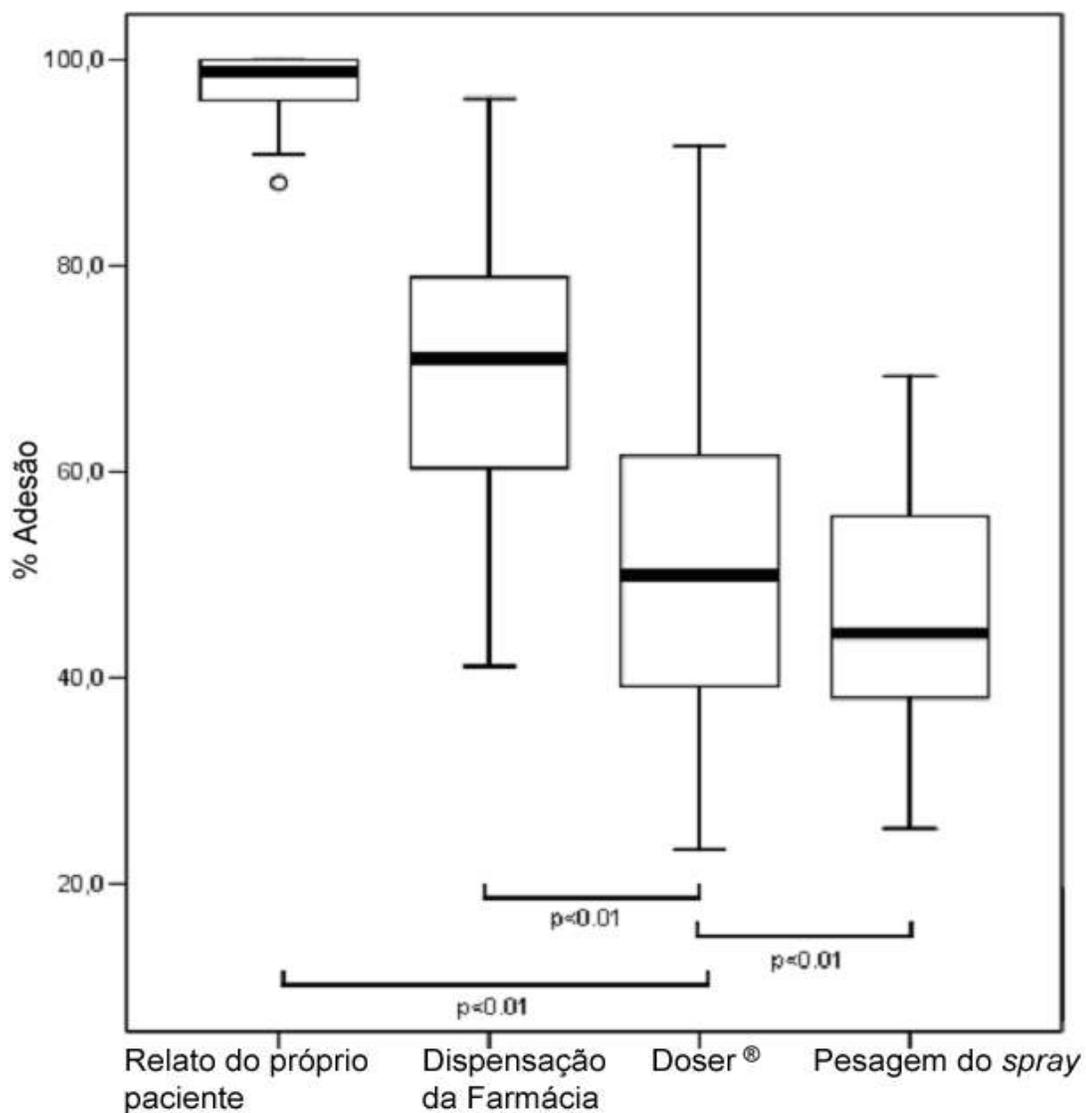
Observou-se que a taxa de adesão diminuiu progressiva e consistentemente durante o período de acompanhamento com todos quatro métodos, mas de forma menos pronunciada com o relato do próprio paciente e seus familiares, que atingiu 100% (IC95%, 97,4%-98,4%)

no 2<sup>o</sup> mês e permaneceu elevada até o 12<sup>o</sup> mês, quando foi de 96,4%, com média de 97,9% para todo o período de estudo (IC95%, 88,0%- 98,6%).

Como cada frasco de DPB continha 200 doses e a dose predominante foi de 2 jatos/dia, a dispensação da farmácia foi verificada, em média, a cada 100 dias e, por isso, não foi possível obter esse dado no 2<sup>o</sup> mês, já que após 60 dias o consumo seria de 120 jatos se a adesão fosse de 100%. Com esse método, a porcentagem de adesão variou de 77,7% a 65,7%, com média de 70,0% (IC95%; 67,6-72,4).

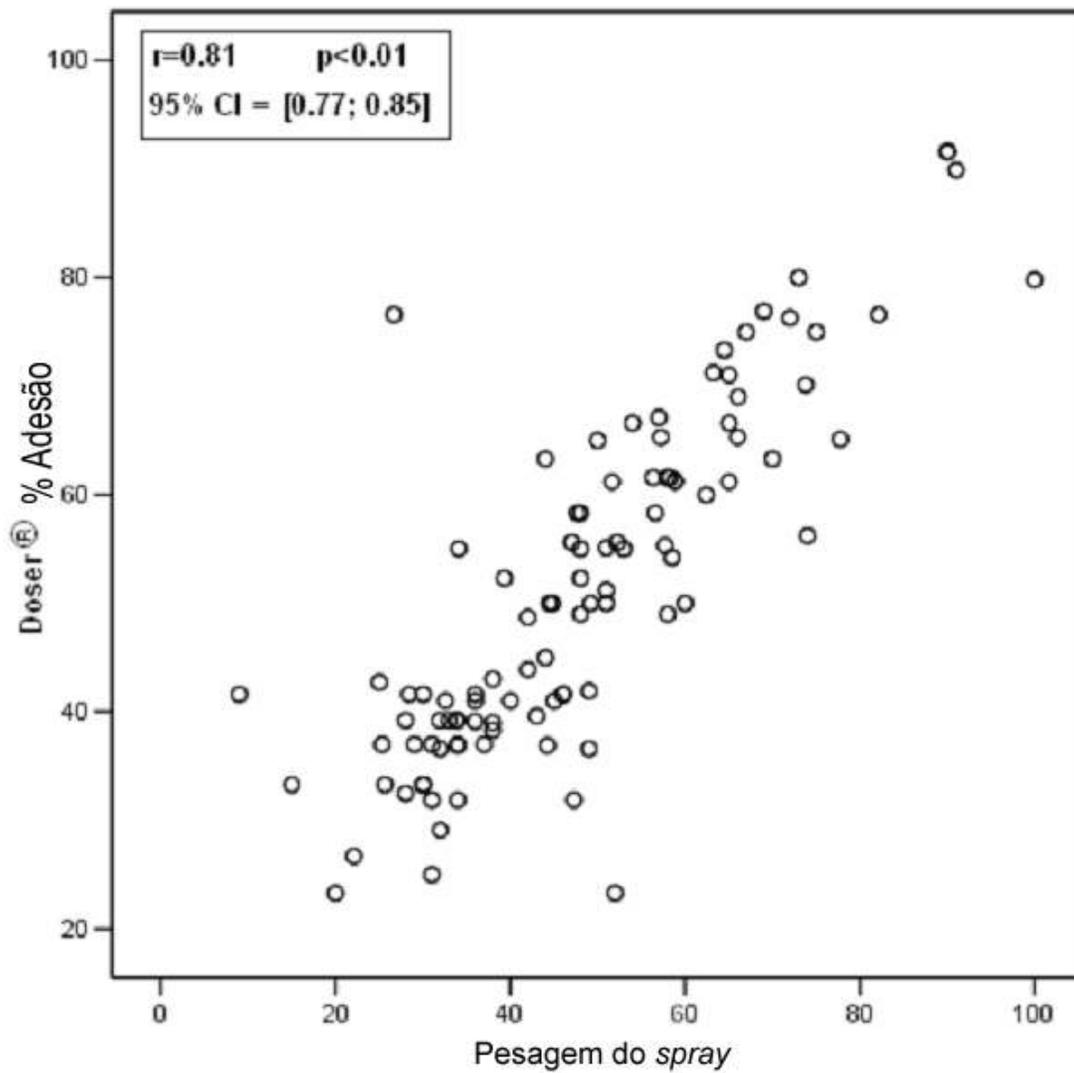
Na adesão verificada através do Doser<sup>®</sup>, a variação foi de 58,3% a 34,9%, com média de 51,5% (IC95%, 48,3-54,6) e a pesagem do *spray* mostrou variação de 52,0% a 42,8%, com média de 46,3% (IC95%, 44,1- 48,4), valor muito próximo daquele em que nos baseamos (monitor eletrônico) para calcular o tamanho amostral do presente estudo. A variação do intervalo de confiança de todos os métodos foi de 1,0% a 6,3%.

Figura 1- Comparação das taxas de adesão obtidas através do relato do paciente e/ou familiares, dispensação de medicação, Doser® e pesagem do *spray*.



A Figura 1 mostra que a comparação entre as médias de adesão com cada um dos quatro métodos revelou diferença estatisticamente significativa.

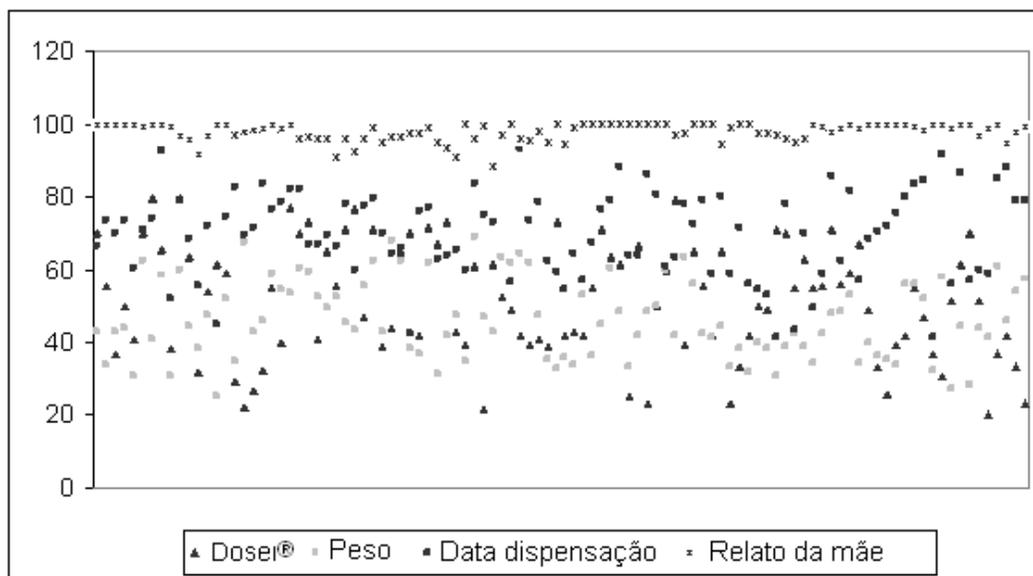
Figura 2- Correlação de Spearman entre pesagem do spray (média mês) e Doser®.



A correlação entre pesagem do spray e o Doser® apresentada na Figura 2, mostra uma correlação alta e estatisticamente significativa entre os dois métodos.

O figura 3 mostra a distribuição da taxa de adesão pelo quatro métodos no decorrer do estudo.

Figura 3 - Distribuição da taxa de adesão pelos quatro métodos no decorrer do estudo.



## Discussão

Embora uma taxa elevada de adesão à medicação da asma seja necessária, obter adesão ótima pode ser difícil pelas características do tratamento inalatório. A ausência de adesão ou adesão parcial é um problema conhecido em crianças e adolescentes, mesmo quando a medicação é administrada e supervisionada pelos pais.

O presente estudo comparou os dados da adesão a DPB através do relato do próprio paciente e/ou seus familiares, da pesagem do *spray*, dos dados obtidos pela dispensação de medicação pela farmácia e Doser®; demonstramos a alta discrepância entre o relato do próprio paciente e/ou familiares e os outros três métodos.

Mais que com o relato do próprio paciente e/ou familiares, as medidas com as três outras estratégias mostraram que a adesão foi um evento dinâmico e que as taxas diminuíram progressivamente ao longo dos 12 meses de acompanhamento, como verificado em outros estudos<sup>(14,19,20)</sup>. Esses resultados sugerem que o médico deve ser tão mais rigoroso na verificação da adesão quanto maior for a duração do tratamento.

O relato exagerado do próprio paciente e/ou seus familiares pode estar associado a viés de memória, ao desejo dos pais de agradar ao médico, ou de não reconhecer abertamente a sua omissão na administração do medicamento<sup>(21)</sup>.

A adesão obtida através dos dados da farmácia foi superior àquela obtida através do Doser® e a pesagem do *spray* e poderia ser explicada pelo esvaziamento propositalmente voluntário e pelo compartilhamento do mesmo inalador com outros pacientes asmáticos. Ademais, a comparação de taxas em estudos que empregaram esse método mostrou variação de 57,2% a 61%, em estudos conduzidos por autores americanos<sup>(10,13)</sup>, e de 61% em um estudo brasileiro<sup>(14)</sup>, ao passo que no presente estudo, foi encontrada taxa média de 70% (IC 95%, 67,6- 72,4%).

As medidas da pesagem do spray e do Doser® revelaram-se como os métodos com menores taxas de adesão. Um estudo demonstrou taxa de adesão verificada pela pesagem do spray de 72% e a do Doser de 68%<sup>(22)</sup>. De forma semelhante nós também encontramos médias de adesão muito próximas para esses dois métodos, porém mais baixas, ou seja, 46,3% e 51,5%, respectivamente. Ademais, os limites superiores e inferiores do intervalo de confiança de 95% para a pesagem do spray e do Doser®, foram respectivamente idênticos.

Coutts *et al*<sup>(17)</sup> verificaram em 14 crianças acompanhadas por um período de dois a seis meses, que a adesão relatada pelos pais e pelo monitor eletrônico foi respectivamente de 90% e 52%. Entretanto, foi observado que em 55% dos dias de estudo, a dose utilizada de CI foi menor que a prescrita e essa taxa foi relativamente próxima da taxa média de adesão que obtivemos pela pesagem do *spray* e Doser®.

Milgrom *et al* conduziram um estudo de verificação de adesão à CI através de monitor eletrônico em 24 crianças em idade escolar. Os dados de relato diário mostraram que os pacientes citados estavam utilizando todas as doses numa média de 95,4%, enquanto o monitor eletrônico mostrou média de adesão de 13,7 %<sup>(18)</sup>. Jonasson *et al*<sup>(19)</sup> avaliaram a adesão ao uso de budesonida em 163 crianças com asma leve, (7 a 16 anos de idade), num ensaio clínico randomizado. A média diária de adesão através do monitor eletrônico foi de 43,7%, valores também próximos àqueles obtidos no presente estudo.

Celano *et al* encontraram taxa de adesão pela pesagem do spray de 44%, avaliando 55 crianças e adolescentes de seis a 17 anos, por um período de até 20 semanas<sup>(20)</sup>. No presente estudo, a adesão pela pesagem do spray foi de 52% aos 2 meses e, ao final de 12 meses, ela diminuiu para 42,8%, com média de 46,3%, valores esses muito próximos aos 44% encontrados pelos pesquisadores citados acima.

O fato de ser um estudo unicêntrico, com amostra de um extrato da população e ausência de um protocolo de redução de doses que poderia interferir na adesão, são as limitações do estudo.

Diferentemente dos demais trabalhos publicados sobre esse tema, no presente estudo, a metodologia e os resultados foram mais abrangentes, ou seja, foram usados simultaneamente os quatro métodos disponíveis para verificação da adesão, por um período longo de acompanhamento (12 meses) e com expressivo número de participantes (n=102).

A diferença de apenas 5,2% entre as taxas médias verificadas com o monitor eletrônico e a pesagem do spray foi relativamente baixa e clinicamente pouco relevante, e ambos os métodos mostraram-se igualmente mais confiáveis que os demais. A elevada e estatisticamente significativa correlação verificada entre os dois métodos ( $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ) sugere a possibilidade de usar mais frequentemente a pesagem do spray em práticas clínicas e pesquisas, especialmente em países em desenvolvimento. Diferentemente dos monitores eletrônicos que são mais caros e têm uma única finalidade, as balanças analíticas têm múltiplas utilidades e, por isso, além do seu emprego em triagem clínica, sua utilidade poderia ser ampliada para a verificação da adesão. Na impossibilidade de verificá-la rotineiramente, elas poderiam ser úteis na verificação em algum momento do tratamento, especialmente em pacientes com controle parcial da doença, ou na asma de difícil controle, para confirmar ou descartar a adesão inadequada.

Os resultados do presente estudo têm outras implicações para a prática clínica cotidiana. Como as taxas de adesão tendem a se reduzir com o tempo, além de verificá-las através de um dos métodos aqui estudados, o clínico deve estar atento para verificar, a cada visita, o grau de controle clínico (por exemplo, vida quase normal), funcional (espirometria quase normal ou melhor valor do PFE) da asma e, se possível monitorar a fração exalada do óxido nítrico (FeNO) a cada consulta. Idealmente, além do controle clínico convencional,

devem ainda ser acrescidos alguns dos questionários de qualidade de vida disponíveis. Entretanto, a adesão pode aumentar com estratégias educacionais, se o paciente acreditar que o tratamento é seguro e se houver boa comunicação entre o paciente e seu médico e/ou equipe de tratamento<sup>(21-23)</sup> e verificar a possibilidade de diminuir ou cessar o tratamento.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem às equipes de enfermagem e da farmácia da Unidade de Referência Secundária Campos Sales, sem as quais este trabalho não poderia ter sido realizado. Também agradecem a Lívia Rodrigues Pereira e Mery Natali Silva Abreu, que auxiliaram na análise estatística.

### Referências Bibliográficas

1. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:177-185.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. The Global Initiative for Asthma 2006. <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp>; accessed 7 November 2007.
3. Rand CS. Adherence to asthma therapy in the preschool child. *Allergy* 2002;57:48-57.
4. Graves MM, Adams CD, Portnoy JM. Adherence in young children with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:124-127.
5. Butz AM, Tsoukleris M, Donithan M, Hsu VD, Mudd K, Zuckerman IK, Bollinger MK. Patterns of inhaled antiinflammatory medication use in young underserved children with asthma. *Pediatrics* 2006;118:2504-2513
6. Simmons MS, Nides MA, Kleerup EC, Chapman KR, Milgrom H, Rand CS, Spector SL, Tashkin DP. Validation of the Doser, a new device for monitoring metered-dose inhaler use. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:409-413.
7. Berg J, Dunbar-Jacob J, Rohay JM. Compliance with inhaled medications: the relationship between diary and electronic monitor. *Ann Behav Med* 1998;20:36-38.
8. Bender BG. Overcoming barriers to nonadherence in asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(S6):554-9.
9. Hindi-Alexander MC, Thromm J. Compliance or Noncompliance: That's the question! *Am J Health Promo*.1987;1:5-11.
10. Mudd KE, Bollinger ME, Hsu VD, Manning A, Tsoukleris MG, Butz AM. Concordance of medicaid and pharmacy record data in inner-city children with asthma. *Contemp Clin Trials* 2008;29:13-20

11. Bender B, Bartlett S, Rand C, Turner C, Wamboldt F, Zhang L. Objective measurement of adherence with asthma medications. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: S265.
12. Mudd K, Bollinger ME, Hsu VD, Donithan M, Butz A. Pharmacy fill patterns in young urban children with persistent asthma. *J Asthma* 2006;43:597-600.
13. Sherman J, Hutson A, Baumstein S, Hendeles L. Telephoning the patient's pharmacy to assess adherence with asthma medications by measuring refill rate for prescriptions. *J Pediatr* 2000;136:532-536.
14. Lasmar LMLBF, Camargos PAM, Costa LF, Fonseca MTM, Fontes MJF, Ibiapina CC, *et al.* Compliance with inhaled corticosteroid treatment: rates reported by guardians and measured by the pharmacy. *J Pediatr (Rio J)*2007;83:471-476.
15. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:s69-s76
16. Apter AJ, Tor M, Feldman HI. Testing the reliability of old and new features of a new electronic monitor for metered dose inhalers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:421-424.
17. Coutts JA, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992;67:332-333.
18. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1051-1057.
19. Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child* 2000;83:330-333.
20. Celano M, Geller RJ, Phillips KM, Ziman R. Treatment adherence among low-income children with asthma. *J Pediatr Psychol* 1998;23:345-349.

21. Bender B, Wamboldt FS, O'Connor SL, Rand C, Szeffler S, Milgrom H, Wamboldt MZ. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight, and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:416-421.
22. O'Connor SL, Bender BG, Gavin-Devitt LA, Wamboldt MZ, Milgrom H, Szeffler S *et al.* Measuring adherence with the Doser CT in children with asthma. *J Asthma* 2004;41:663-670.
23. Haynes RB, Wang E, Gomes MM. A critical review of interventions to improve compliance with prescribed medications. *Patient Educ Counsel* 1987;10:155-165.

Segundo artigo original

**Taxa de adesão à corticoterapia inalatória e nível de controle da asma**

**Resumo do segundo artigo original****Taxa de adesão à corticoterapia inalatória e nível de controle da asma**

Embora haja tratamento efetivo para a asma com a utilização prolongada e consistente da corticoterapia inalatória, a adesão a esse tratamento nem sempre é satisfatória, prejudicando assim o controle clínico da doença.

**Objetivo:** O estudo foi conduzido para comparar as taxas de adesão mensuradas pela pesagem do inalador com o nível de controle clínico e funcional da asma.

**Metodologia:** Trata-se de um estudo de coorte prospectiva com 102 asmáticos de três a 14 anos, acompanhados por um período de 12 meses. No 4<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup> e 12<sup>o</sup> meses de estudo, a taxa de adesão pela pesagem do *spray* foi realizada e classificaram-se em <40%, 40 a 50% e maior de 50%. O nível de controle da asma foi definido em asma controlada, parcialmente controlada e descontrolada, utilizando-se os critérios do GINA.

**Resultados:** O modelo final da regressão logística multinomial mostrou que as variáveis associadas com o controle da asma foram sexo (significativo apenas quando houve a comparação da asma parcialmente controlada com a controlada) e taxa de adesão. Ao final do estudo, 62 (60,8%) tinham asma controlada, 30 (29,4%) asma parcialmente controlada e 10 (9,2%) tinham asma descontrolada. Os participantes com taxa de adesão menor de 40% tinham risco 21 vezes maior de ter asma descontrolada (OR, 2,0-214,1) e 14 vezes (OR, 3,4-60,2), asma parcialmente controlada do que controlada.

**Conclusão:** Ao final do estudo apenas 9,2% tinham asma descontrolada e o controle da doença foi inversamente proporcional ao grau de adesão.

**Descritores:** adesão, adolescentes, asma, controle clínico, criança, pesagem do *spray*.

## **Abstract from second original article**

### **Adherence rate to inhaled corticotherapy and level of asthma control**

**Background:** Although the importance of effective asthma management has been well established, in many patients asthma control remains inadequate. Accurate assessment of medication adherence to corticotherapy inhaled and respective rates are essential to compare with clinical control of asthma.

**Objective:** the study was conducted to compare adherence assessed by inhaler weight to clinical and functional outcome.

**Methods:** A prospective cohort with 102 asthmatic children and adolescents aged 3 to 14 years old, who were followed prospectively for 12 months. At 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> follow-up visit, canister weight data were recorded and the classification of adherence rate in <40%, 40-50% and >50%. The level of asthma control was defined in controlled, partly controlled and uncontrolled. The univariate and multivariate (multinomial logistic regression) analysis was used.

**Results:** The final model of multinomial regression show that the associate varieties with the asthma control are sex (only significant when compared partial controlled with controlled) and rate of adherence. At the end of the study, 62 (60,8%) show controlled asthma, 30 (29,4%) partial controlled asthma and only 10 (9,8%) uncontrolled asthma. The patients with adherence rate <40% had 21 times more risk of uncontrolled asthma (OR,2.0-214,1) and 14 times more risk of partially controlled asthma (OR, 3,4-60,2) when compared to patients with controlled asthma.

**Conclusion:** After 12 months only 9,8% have uncontrolled asthma and the control of disease was inversely proportional to the adherence degree.

**Keywords:** Asthma; adherence; compliance; inhaled steroids; adolescents; children.

## Introdução

A asma é uma doença crônica cujo tratamento de primeira linha é a utilização de corticoterapia inalatória (CI); porém, pesquisas demonstraram consistentemente que a adesão a esse tratamento é menor que a esperada, situando-se em torno de 50% em estudos com crianças asmáticas em países desenvolvidos, e com taxas menores em países em desenvolvimento<sup>(1-4)</sup>.

Os marcadores de controle adequado da asma, segundo o GINA<sup>(5)</sup> são a ausência de sintomas diurnos e noturnos, sem episódios que necessitem medicação de resgate, sem procura de serviços de urgência ou hospitalizações, sem limitação da atividade física e com função pulmonar normal ou quase normal. Baseado nesses critérios, o GINA<sup>(5)</sup>, classificou o nível de controle da asma em controlada, parcialmente controlada e descontrolada.

Alguns estudos relacionam taxas baixas de adesão com o controle clínico insatisfatório da doença. Cochrane *et al* avaliaram 405 adultos asmáticos e a metade deles apresentava taxa de adesão menor de 50%. Nesse grupo, havia aumento das visitas a serviços de urgência, hospitalizações e necessidade de corticoterapia oral, ao contrário dos pacientes que tinham adesão superior a 50%<sup>(6)</sup>. Em trabalho semelhante, Spector encontrou taxas de adesão variando de 10 a 46% e relacionou as menores taxas com a persistência dos sintomas e a exacerbações da doença<sup>(7)</sup>. Halterman *et al* avaliaram através de informações fornecidas pelo telefone, 975 pacientes menores de 18 anos, que não conseguiam controlar os sintomas da asma, e tal descontrole foi atribuído à taxa de adesão de 35% encontrada no estudo<sup>(8)</sup>.

A literatura é escassa em artigos que analisem adesão avaliada pela pesagem do spray e repercussão clínica em estudos na faixa etária pediátrica, e que tenham tido acompanhamento de longo prazo.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre o grau de adesão pela pesagem do *spray* com o controle clínico-funcional da asma.

## **Metodologia**

### **População estudada, delineamento e duração do estudo**

O estudo foi realizado entre janeiro de 2004 e dezembro de 2006 e dele participaram 102 pacientes asmáticos selecionados aleatoriamente entre 300 pacientes elegíveis. Os participantes foram divididos quanto ao sexo, quanto à faixa etária (em pré-escolar e escolar), pais com oito anos de estudos ou mais, renda menor e maior de dois salários mínimos (SM), tempo de duração da asma até três ou mais anos. Todos eles pertenciam à clientela da Unidade de Referência Secundária em Pneumologia Pediátrica, vinculada à Secretaria Municipal de Saúde. Os participantes receberam gratuitamente dipropionato de beclometasona (DPB) *spray* (Clenil®, Chiesi, Brasil, 250µg/jato com 200 doses) como medicação profilática, juntamente com um espaçador valvulado Flumax® (Flumax® Equipamentos Médicos, Belo Horizonte, Brasil). Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, com duração de 12 meses. Os pais ou responsáveis sabiam que o *spray* seria pesado em cada consulta. No 4º, 8º e 12º meses, foram verificadas a taxa de adesão pela pesagem do *spray* e o nível de classificação da asma em controlada, parcialmente controlada e descontrolada, segundo critérios do GINA<sup>(5)</sup>.

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Foram admitidas crianças e adolescentes de três a 14 anos, com asma persistente leve, moderada e grave, classificados segundo os critérios do GINA<sup>(5)</sup>, sem doenças subjacentes, cujos pais ou responsáveis eram alfabetizados e com renda familiar média mensal igual ou superior a um salário mínimo. A renda de um SM se deveu à necessidade de comparecimento em retornos regulares. Os critérios de exclusão foram asma intermitente e uso prévio de CI ou outra medicação profilática.

### **Dados de taxa de adesão**

Os dados foram coletados simultaneamente no 4<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup> e 12<sup>o</sup> meses pela pesagem do *spray*, realizada em balança digital (Marte AS1000; Marte Balanças e Aparelhos de Precisão, carga mínima de 0,25g, São Paulo-Brasil), antes de cada consulta, a variação do peso foi anotada e convertida em número de jatos restantes (cada jato pesa em média 75 mg). Se do total de 200 jatos se subtrair o número de jatos restantes, obtém-se o número de jatos utilizados. A taxa de adesão foi calculada pelo número de jatos utilizados / número de jatos prescritos x 100.

### **Avaliação do grau de controle clínico-funcional**

O protocolo da pesquisa registrou, na admissão e a cada retorno, a presença de tosse, chiado, cansaço, dor torácica, sintomas noturnos e diurnos, e se houve a necessidade de se utilizar medicação de resgate, procura de serviço de urgências ou hospitalizações e limitação da atividade física. As crianças que mostraram aptidão realizaram testes de avaliação da função pulmonar.

O GINA<sup>(5)</sup> utiliza alguns desses critérios (sintomas diurnos e noturnos, necessidade de medicação de resgate, limitação da atividade física, função pulmonar e presença de exacerbação) para classificar o nível de controle da asma em controlada, parcialmente controlada e descontrolada. A asma considerada controlada foi definida pela ausência desses critérios (exceção de sintomas diurnos e uso de medicação de resgate duas vezes ou menos por semana) e com avaliação da função pulmonar normal. Quando houve a presença de algum desses critérios (presença de sintomas diurnos ou medicação de resgate mais que duas vezes por semana e  $VEF_1 < 80\%$  do valor previsto) a asma foi considerada parcialmente controlada e na presença de três ou mais critérios, asma descontrolada.

A utilização incorreta dos dispositivos inalatórios é um fator que interfere na adesão, dificultando o controle da asma. Aplicação correta da técnica inalatória e do uso do espaçador foram avaliados a cada consulta.

### **Análise estatística**

Algumas variáveis utilizadas no estudo foram categorizadas e uma análise descritiva foi realizada utilizando-se a distribuição de frequências. A variável adesão pela pesagem do inalador utilizou valores categorizados em três níveis <40%, 40 a 50% e >50% de taxa de adesão, juntamente com o VEF1. Optou-se por utilizar testes não-paramétricos, devido ao caráter assimétrico das variáveis analisadas.

Cada sintoma foi analisado aos 4, 8 e 12 meses. Nessa análise, utilizou-se o teste de Cochran para comparação de três variáveis binárias e pareadas, ou teste de Friedman, na comparação de três variáveis contínuas e pareadas (VEF1). O nível de significância considerado foi de 5%.

Para as comparações múltiplas (dois a dois) foram utilizados os testes de McNemar e Wilcoxon, além de utilizada a correção de Bonferroni, passando a ser considerado como significativo um valor-p menor que 0,03. A variável resposta analisada foi o controle da asma dividido em três categorias: descontrolada, parcialmente controlada e controlada. Na análise univariada foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções ou o teste exato de Fisher. Na análise multivariada foi utilizada a regressão logística multinomial, por envolver três variáveis. Ela foi utilizada para descrever a relação entre as variáveis preditoras como adesão pela pesagem e sexo, e uma variável resposta que foi a repercussão clínica (grau de controle da asma).

Para entrada das variáveis preditoras no modelo logístico foi utilizado um valor de p de 0,25. Cada variável não significativa foi eliminada do modelo uma por uma e para

permanência da variável no modelo final foi adotado um nível de significância de 5%. Foi estimada a *odds ratio* (OR) com seu intervalo de 95%.

Para avaliar o ajuste do modelo foi utilizado o p do teste de *deviance* (quanto mais próximo do um mais ajustado é o modelo).

### **Aspectos éticos**

O protocolo do estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. A Unidade de Referência Secundária Campos Sales aprovou o projeto de pesquisa e assinou o termo de anuência.

## **Resultados**

A tabela 1 mostra as características descritivas das variáveis categorizadas.

Tabela 1: Características descritivas das variáveis categorizadas (n=102)

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	60	58,8
Feminino	42	41,2
<b>Idade (anos)</b>		
até 5	58	56,9
6 ou mais	44	43,1
<b>Escolaridade da mãe (anos de estudo)</b>		
até 8	68	66,7
Maior que 8	34	33,3
<b>Escolaridade do pai (anos de estudo)</b>		
até 8	64	66,7
Maior que 8	32	33,3
<b>Número pessoas na residência</b>		
até 3	21	20,6
4 ou mais	81	79,4
<b>Renda (SM)</b>		
até 2 SM	59	63,4
3 ou mais SM	34	36,6
<b>Classificação da asma no início do estudo</b>		
Leve	43	42,2
moderada/grave	59	57,8
<b>Dose de beclometasona à admissão(µg/dia)</b>		
500	97	96,1
755	5	4,9
<b>Duração da asma (anos)</b>		
até 3	55	55,0
4 ou mais	45	45,0
<b>Adesão pelo peso</b>		
< 40	33	32,4
40 a 50	34	33,3
> 50	35	34,3
<b>Nível de controle da asma aos 12 meses de estudo</b>		
Controlada	62	60,8
Parcialmente controlada	30	29,4
Descontrolada	10	9,8

A tabela 1 mostra que 58,8% dos pacientes eram do sexo masculino, quase 57% eram pré-escolares. A escolaridade dos pais e das mães em 66,7% era menor ou igual a 8 anos, aproximadamente. Quanto ao número de pessoas na residência, 79% dos pacientes tinham 4

pessoas ou mais, e 63% tinham renda de até 2 SM. A classificação da asma moderada ou grave ocorreu em 57,8% dos casos, a dose inicial de DPB foi de 500µg/dia em 97 (96,1%) e a duração de diagnóstico de asma até 3 anos foi verificada em 55% dos casos. Ao final do estudo, 62 (60,8%) apresentaram asma controlada 30 (29,4%) tinham asma parcialmente controlada e 10 (9,8%) tinham asma descontrolada.

Tabela 2: Média de ocorrência de sintomas (%), utilização de broncodilatador de resgate (%) e mediana de VEF1 (%) à admissão e aos 4, 8 e 12 meses

	% ocorrência				P
	admissão	4 meses	8 meses	12 meses	
Uso de bronco dilatador de resgate	34,2	12,7	11,8	1,0	<0,01
Limitação atividade física	36,9	23,5	16,7	5,9	<0,01
Sintomas noturnos	57,4	41,2	12,7	5,9	<0,01
Sintomas diurnos	55,6	36,3	14,7	4,9	<0,01
VEF1 ( % do valor previsto)	74,9	82	85	90	<0,01

De acordo com a Tabela 2, houve diferença estatisticamente significativa nos períodos analisados quanto à ocorrência de utilização de medicação de resgate, limitação atividade física, sintomas noturnos, e diurnos. Em todos os casos, a ocorrência dos sintomas foi menor na última avaliação (12 meses), se comparada aos outros períodos. Além disso, a mediana da porcentagem do valor previsto do VEF<sub>1</sub>, medida na primeira avaliação e nas subsequentes, mostrou aumento significativo. Por sua vez, a taxa de adesão que era de 52% ao início do estudo e se reduziu para 42% aos 12 meses.

Tabela 3: Variáveis sócio-demográficas e nível de controle da asma (n=102)

Variáveis	Controle da asma			P
	Descontrolada	Parcialmente controlada	Controlada	
<b>Sexo</b>				
Masculino	7 11,7%	23 38,3%	30 50,0%	0,03
Feminino	3 7,1%	7 16,7%	32 76,2%	
<b>Idade (anos)</b>				
até 5	8 13,8%	18 31,0%	32 55,2%	0,26
6 ou mais	2 4,5%	12 27,3%	30 68,2%	
<b>Escolaridade da mãe (anos de estudo)</b>				
até 8	6 8,8%	19 27,9%	43 63,2%	0,77
Maior que 8	4 11,8%	11 32,4%	19 55,9%	
<b>Escolaridade do pai (anos de estudo)</b>				
até 8	7 10,9%	16 25,0%	41 64,1%	0,65
Maior que 8	3 9,4%	11 34,4%	18 56,3%	
<b>Número pessoas na residência</b>				
até 3	5 23,8%	4 19,0%	12 57,1%	0,06
4 ou mais	5 6,2%	26 32,1%	50 61,7%	
<b>Renda média mensal (SM)</b>				
até 2	3 5,1%	19 32,2%	37 62,7%	0,33
3 ou mais	5 14,7%	10 29,4%	19 55,9%	
<b>Classificação da asma</b>				
Leve	5 11,6%	12 27,9%	26 60,5%	0,91
moderada/grave	5 8,5%	18 30,5%	36 61,0%	
<b>Duração de diagnóstico da asma (anos)</b>				
até 3	7 12,7%	17 30,9%	31 56,4%	0,63
4 ou mais	3 6,7%	13 28,9%	29 64,4%	

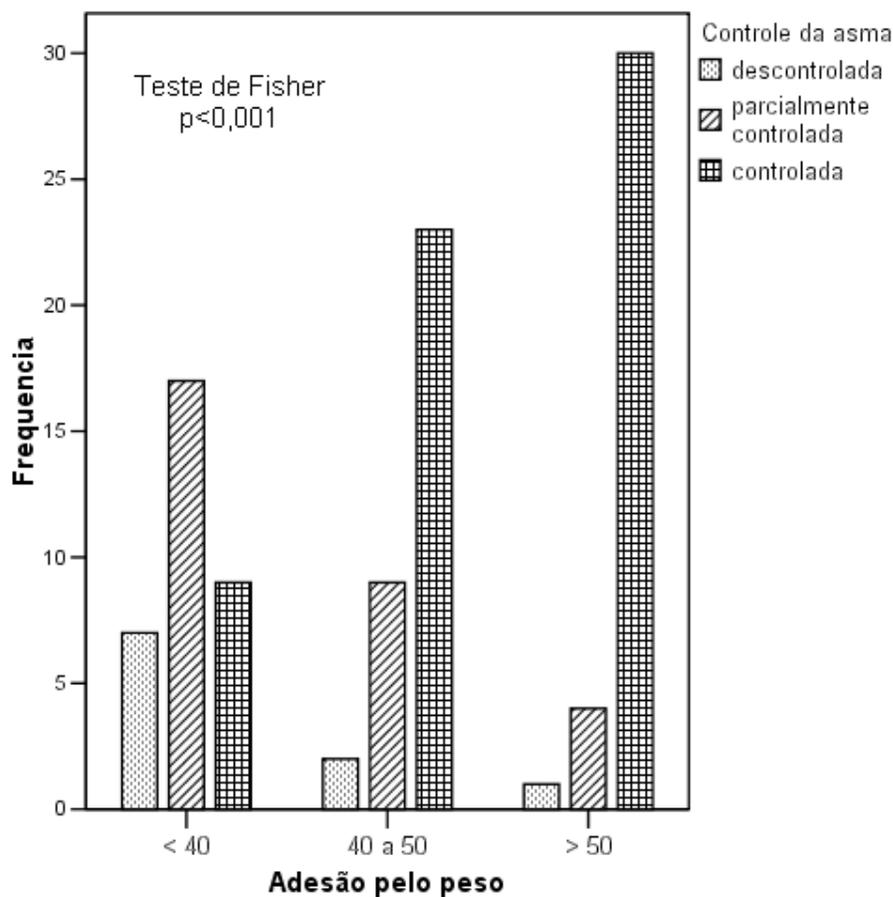
A Tabela 3 apresenta a análise univariada das diversas variáveis sócio-demográficas e clínicas apresentadas. O fator que se mostrou estatisticamente associado ao controle da asma foi sexo. Percebe-se que os percentuais de asma controlada foram maiores entre os pacientes do sexo feminino.

Tabela 4: Verificação da taxa média de adesão (%) pela pesagem do *spray*.

<b>Adesão pelo peso</b>	<b>&lt;40</b>	<b>40 a 50</b>	<b>&gt; 50</b>
Média	34,4	44,7	59,0
Mediana	34,5	44,2	59,4
Desvio-padrão	3,6	2,6	4,8
Mínimo	25,4	41,1	51,9
Máximo	39,9	49,7	69,3

A tabela 4 mostra que, no grupo com taxa de adesão menor de 40%, a taxa mínima foi de 25,4% e a máxima de 39,9% (média de 34,4 DP  $\pm$  3,6). Nos pacientes com taxa de adesão maior de 50%, a taxa mínima foi de 51,9% e a máxima de 69,3% (média de 59,0% DP  $\pm$  4,8). A taxa média geral ao longo do estudo foi de 46,3%.

Figura 1- Nível de controle da asma e taxa de adesão.



A figura 1 mostra que houve associação significativa ( $p < 0,01$ ) entre controle da asma e a taxa de adesão pelo peso. De acordo com o gráfico houve gradiente dose-resposta, isto é quanto maior a adesão, melhor o controle da asma.

As variáveis sócio-demográficas e clínicas significativas ao nível de 0,25 (sexo, número de pessoas na residência e adesão pelo peso) foram introduzidas na análise multivariada, e as variáveis que permaneceram no modelo final ( $p < 0,05$ ) são mostradas na Tabela 5.

Tabela 5: Regressão logística multinomial tendo com resposta o controle da asma, (ao final do estudo).

<b>Comparação do nível de controle da asma</b>	<b>Variáveis</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95% para OR</b>
<b>Descontrolada com Controlada</b>	<b>Adesão pelo peso</b>			
	< 40	0,01	23,9	2,5- 225,9
	40 a 50	0,50	2,3	0,2- 27,6
	> 50 (referência)		1,0	
<b>Parcialmente controlada com Controlada</b>	<b>Adesão pelo peso</b>			
	< 40	<0,001	14,6	3,7- 57,6
	40 a 50	0,17	2,5	0,7- 9,6
	> 50 (referência)		1,0	
	<b>Sexo</b>			
	Feminino (referência)		1,00	
	Masculino	0,02	3,8	1,3- 11,7

\*Teste de deviance (p=0,80).

De acordo com a tabela 5, o modelo final de regressão logística multinomial mostrou que as variáveis que estão associadas ao controle da asma são adesão pelo peso e sexo. Quando a taxa de adesão é menor de 40%, os participantes desse grupo têm risco 24 vezes maior de ter uma asma descontrolada quando comparadas com aqueles cuja adesão foi maior que 50% (OR, 2,5- 225,9).

Considerando agora a comparação entre crianças com asma parcialmente controlada e asma controlada, aquelas com taxa de adesão menor que 40% têm risco 14,6 vezes maior de ter uma asma parcialmente controlada que controlada (OR, 3,7- 57,6 (p<0,001).

O risco foi 4 vezes maior nos pacientes do sexo masculino de ter asma parcialmente controlada do que controlada (OR, 1,3-11,7(p=0,02).

Deve-se destacar que o modelo mostrou-se bem ajustado, de acordo com ao teste de deviance ( p=0,80).

## Discussão

No estudo, comparou-se a taxa de adesão ao tratamento da asma avaliada pela pesagem do *spray* com a repercussão clínico-funcional da doença. Sempre que não se consegue um bom nível de controle da asma, deve-se pensar que a adesão pode ser inadequada.

Trabalhos na literatura utilizando a pesagem do *spray* como método de verificação de adesão ao uso de CI e as taxas encontradas foram sempre superiores quando comparadas com os monitores eletrônicos<sup>(9-13)</sup>. Segundo Rand *et al* a pesagem é um método objetivo, prático e não dispendioso<sup>(9)</sup>. Dois autores, em um estudo com 27 e 16 participantes (faixa etária de 7 a 18 anos), com acompanhamento de seis meses e até 60 meses, relataram taxa de adesão de 69% e 72%, respectivamente, sem relatar o grau de controle da asma<sup>(10,11)</sup>.

Celano *et al* estudaram 55 crianças e adolescentes por um período de até 20 semanas e encontraram taxa de adesão pela pesagem do *spray* de 44%, valor muito próximo da taxa média encontrada na atual pesquisa, que foi de 46,3% e os autores acima não fazem referência da repercussão da taxa de adesão<sup>(12)</sup>.

Rand *et al* questionam, em um estudo de revisão, qual deveria ser a taxa de adesão adequada, pois nesse levantamento as taxas variaram de 30% a 70%. Os autores observaram que muitos pacientes não tinham o grau de controle afetado, mesmo tendo adesão de 40%<sup>(13)</sup>. Partindo-se do princípio que a adesão poderia ser baixa e a inflamação é o último parâmetro a ser controlado, o protocolo de estudo manteve a mesma dose de dois jatos/dia, durante todo o estudo, mesmo procedimento de Jonasson que manteve a mesma dose durante 27 meses<sup>(14)</sup>.

Bender *et al*, em um estudo com 200 adultos asmáticos reportaram taxa de adesão de 38%, bem menor que a preconizada de 75%. Os autores relacionam a taxa de adesão com a

necessidade de se utilizar medicação de resgate e isso ocorreu em 69% dos participantes que tinham taxa de adesão de 38%.<sup>(15)</sup>

Embora a falta de adesão aos esquemas de tratamento da asma seja um problema amplamente reconhecido, sua importância clínica não foi suficientemente avaliada<sup>(15)</sup>.

Nesse estudo constatou-se melhora progressiva e significativa no nível de controle da asma, principalmente nos participantes com taxa de adesão maior que 50% e nesse grupo, apenas 10 participantes (9,2%) tinham asma descontrolada ao final do estudo. Essa melhora no controle foi independente da classificação inicial da gravidade da asma que era moderada e grave em 69% dos participantes. Também não houve interferência com o tempo de duração de diagnóstico e número de habitantes na residência. Uma possível explicação da associação do grau de controle com o sexo nesta faixa etária, poderia ser por atitudes comportamentais e MacQuaid *et al*<sup>(16)</sup> terem encontrado resultado diverso no qual o sexo masculino teve maior adesão e portanto maior controle da doença..

Vale a pena observar que, embora os índices de adesão em diferentes estudos tenham alcançado a média de 50%, os participantes, na maioria das vezes, não manifestaram controle insuficiente dos sintomas<sup>(17-22)</sup>. Pedersen *et al* acompanharam por um período de quatro semanas, 19 crianças portadoras de asma moderada e grave em uso de CI e os autores mostraram que o uso da metade da dose preconizada foi suficiente para controle dos sintomas (100µg/dia de budesonida)<sup>(23)</sup>.

Papi *et al* encontraram melhora clínica com o uso de DPB 250µg/dia, em um estudo com 455 pacientes adultos com asma leve, por um período de seis meses de observação. Os autores relacionaram a melhora clínica com a dose cumulativa utilizada de DPB<sup>(24)</sup>.

Qual seria, então, a dose necessária de DPB para controle da asma, se nesse estudo ela foi de 250µg/dia, duas vezes ao dia e apenas 10 (9,2%) tinham asma descontrolada? Se

57,8% dos pacientes da nossa amostra eram portadores de moderada e grave, será que a dose foi adequada à gravidade inicial?

Será que as doses atualmente preconizadas são superiores àquelas efetivamente necessárias para se obter o controle clínico e funcional da asma? Seria interessante fazer mais estudos para responder essas questões, pois se outras pesquisas comprovarem que um jato/dia de DPB pode ser um tratamento eficaz, isso simplificaria muito o esquema terapêutico com reais chances de aumentar a taxa de adesão ao tratamento e conseqüentemente aumentar o número de pacientes com a doença sob controle.

### Referências Bibliográficas

1. Bender BD, Rand C. Medication non-adherence and asthma treatment cost. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(3):191-5.
2. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, et al. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:1051-7.
3. de Blic J, Boucot I, Pribil C, Huas D, Godard P. Asthma control level in asthmatic children followed in general practice medicine in France: results of ER'ASTHME study] *Arch Pediatr.* 2007;14(9):1069-75.
4. Szeffler SJ. Advances in pediatric asthma 2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(3): 558 -62.
5. Global Initiative for Asthma (homepage on the internet). 2005 Update: Global Strategy for Asthma Management and Prevention:c2005(updated 2005 Oct 17; cited 2006 Nov 20)Available from: <http://www.ginasthma.org>.
6. Cochrane MG, Bala MV, Downs K., Maukopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: Patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest.* 2000;117(2):542-50.
7. Spector S. Noncompliance with asthma therapy-are there solutions? *J Asthma* 2000;37(5):381-8.
8. Halterman JS, Auinger P, Conn KM, Lynch K, Yoos HL, Szilagyi PG. Inadequate therapy and poor symptom control among children with asthma: findings from a multistate sample. *Ambul Pediatr.* 2007;7:153-9.
9. Rand CS. Non-adherence with asthma therapy: more than just forgetting. *J Pediatric.* 2005;146(2):157-9.

10. Bender B, Wamboldt F, O'Connor S, Rand C, Szeffler S, Milgron H *et al.* Measurement of children's asthma medication adherence by self-report, mother report, canister weight, and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(5):416-21.
11. O'Connor SL, Bender BG, Gavin-Devitt LA, Wamboldt MZ, Milgron H, Szeffler S *et al.* Measuring adherence with the Doser CT in children with asthma. *J Asthma* 2004;41:663-70.
12. Celano M, Geller RJ, Phillips KM, Ziman R. Treatment adherence among low-income children with asthma. *J Pediatr Psychol* 1998;23:345-9.
13. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:s69-76.
14. Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child.* 2000;83(4):330-3.
15. Bender B, Milgrom H, Apter A. Adherence intervention research: what have we learned and what do we do next? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(3):489-94.
16. McQuaid EL, Kopel SJ, Klein RB, Fritz GK. Medication adherence in pediatric asthma: reasoning, responsibility, and behavior. *J Pediatric Psychol* 2003;28(5):323-33.
17. Milgron H, Wamboldt F, Bender B. Monitoring adherence to the therapy of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(3):201-5
18. Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67:332-3.
19. Kuehni CE, Frev U. Age-related differences in perceived asthma control in childhood: guidelines and reality. *Eu Respir J* 2002;20(4):880-9.
20. Milgron H, Bender B. Nonadherence with asthma regimen. *Pediatric Asthma, Allergy* 1997;11(1):3-8.
21. Bender BG, Long A, Parasuraman B, Tran ZV. Factors influencing patient decisions about the use of asthma controller medication. *Allergy Asthma Immunol* 2007;98(4):322-8.

22. Hodder R. The paradox of adult asthma control: "who's in control anyway?". *Can Respir J*. 2007;14(4):229-34.
23. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:29-33.
24. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E *et al*. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. *New England J Med* 2007; 356(20): 2040-2052.