

## A POLIFARMÁCIA E SUA INFLUÊNCIA NA ADESÃO AO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE.

### THE POLYPHARMACY AND ITS INFLUENCE ON TREATMENT ADHERENCE IN RHEUMATOID ARTHRITIS.

Alexandre Fávero **ZMIJEVSKI**<sup>1</sup>, Jaqueline Sayuri **MAKIYAMA**<sup>2</sup>,  
Lucas André **LAURANI**<sup>2</sup>, Thelma Larocca **SKARE**<sup>3</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1568

Zmijevski AF, Makiyama JS, Laurani LA, Skare TL. A polifarmácia e sua influência na adesão ao tratamento da artrite reumatóide. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2020;78(2):60-64.

**RESUMO** - INTRODUÇÃO: A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica autoimune com prevalência de 0,4 a 1,9% que vem sofrendo mudanças na estratégia terapêutica visando maior controle da atividade inflamatória. OBJETIVOS: Identificar a influência da polifarmácia e de fatores relacionados ao paciente na adesão ao tratamento da AR. MÉTODOS: Estudo transversal, observacional realizado no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Mackenzie com pacientes com AR, que foram questionados sobre dados epidemiológicos, medicamentos utilizados, adesão ao tratamento (questionário de Morisk-Green-Levine) e escala de depressão (CES-D). RESULTADOS: Dos 190 pacientes estudados, 28,9% se mostraram aderentes, 55,3% moderadamente aderentes e 15,8% baixa aderência. As variáveis associadas com baixa aderência foram: menor idade ( $p=0,04$ ); sexo feminino ( $p=0,03$ ); menor variedade de medicamentos de uso contínuo ( $p=0,05$ ) e depressão ( $p=0,001$ ). CONCLUSÃO: Menos de um terço dos pacientes com AR mostrou boa adesão ao tratamento; a polifarmácia influenciou positivamente e a sintomatologia depressiva, negativamente nesta adesão.

**DESCRITORES** - Polifarmácia, Artrite reumatóide, Adesão a tratamento, Atividade de doença, Depressão.

### INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma das doenças reumáticas mais comuns, com prevalência mundial de até 1,9% e, prevalência brasileira de até 1%, atingindo mais frequentemente o sexo feminino e tendo seu pico de incidência entre o 40-60 anos.<sup>(4)</sup> O plano terapêutico varia de acordo com a atividade da doença, visando sua remissão clínica e laboratorial utilizando medicamentos que atuam para controle dos sintomas e os modificadores do curso da doença.<sup>(5)</sup>

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o regime terapêutico é um grande influenciador da não adesão ao tratamento das doenças crônicas, além de outros fatores, que acabam elevando a morbidade, mortalidade e custos em saúde.<sup>(23)</sup>

A adesão depende da aceitação do tratamento

pelo paciente o que é responsabilidade tanto do médico como do próprio paciente. Muitos desses pacientes, no histórico de tratamento de uma doença crônica, se deparam com problemas que influenciam a adesão à terapêutica, como características do próprio tratamento, relacionamento com a equipe profissional, aspectos socioeconômicos e culturais, descrença no tratamento, sofrimento psíquico e outros.<sup>(13)</sup> Com isso, é importante reconhecer essas variações e entender como elas devem ser trabalhadas para que se possa atingir bons resultados, trazendo melhoria de qualidade de vida e alívio do sofrimento ao paciente reumático.

A AR quando não controlada de forma correta pode acarretar danos graves e progressivos às articulações com perda de função, aumento da morbidade e aumento de mortalidade.<sup>(7)</sup> Estudos recentes demonstraram que a intervenção precoce com drogas antirreumáticas modificadoras de doença

Trabalho realizado no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie.

1 - Médico formado pela Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

2 - Acadêmico(a) do 9 período da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

3 - Professora de Reumatologia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

(DMARD) e drogas biológicas melhoram os resultados funcionais da patologia em longo prazo.<sup>(8, 3, 11, 16)</sup>

A ineficácia de esquemas terapêuticos antigos da AR levou a mudança do paradigma de tratamento.<sup>(2)</sup> O tratamento ideal deve-se iniciar com a educação do paciente sobre a doença, sobre os riscos de deformidades articulares e perda de capacidade funcional além de orientação sobre os riscos e benefícios das opções terapêuticas disponíveis.<sup>(1)</sup> A medicação deve ser ajustada para que a atividade inflamatória seja reduzida ao mínimo possível (estratégia *treat to target*) sendo a mesma escalonada rapidamente para que isso seja conseguido, o que muitas vezes leva à polifarmácia.<sup>(1)</sup>

O presente trabalho tem por objetivo identificar os fatores associados com a adesão ao tratamento de artrite reumatoide; verificar a prevalência da não adesão ao tratamento, e a influência dos sintomas depressivos neste contexto.

## METODOLOGIA

Este é um trabalho transversal observacional realizado no ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Mackenzie de agosto de 2019 a março de 2020, no qual foram incluídos indivíduos acima de 18 anos, de ambos os sexos e com diagnóstico confirmado de artrite reumatoide. Foram excluídos os incapazes de responder os questionários ou que se negaram a assinar o termo de responsabilidade. A amostra foi de 190 pacientes.

Os pacientes foram entrevistados de forma presencial. Foram coletados dados epidemiológicos, de tratamento atual e aplicados dois questionários: o de adesão medicamentosa de Morisky Green-Levine e o CES-D para depressão.

O questionário de Morisky Green-Levine consta de quatro perguntas para categorização do paciente em aderente, moderada adesão e baixa adesão. O segundo (CES-D ou Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) consta de 20 perguntas que comportam a frequência de sintomas depressivos na semana anterior e os separa em depressão leve, moderada ou grave, tendo um valor de corte para início de tratamento da doença quando pontuação é  $\geq 16$  pontos.

Os dados tabulados em planilha eletrônica e compilados em tabelas de frequência e contingência. Foram aplicados o teste de Qui-quadrado para dados nominais, One Way ANOVA ou Kruskal Wallis para dados numéricos com análise post hoc pelo teste de Tukey. A significância adotada foi de 5%.

## RESULTADOS

A amostra do trabalho totalizou 190 pacientes, sendo que as variáveis descritivas estão dispostas na Tabela 1.

TABELA 1. VARIÁVEIS DESCRITIVAS DA AMOSTRA DA AMOSTRA ESTUDADA

Variável	N	(%) ou Tendência Central
Idade	22 - 82 anos	
Sexo	Masculino	30 15,80%
	Feminino	160 84,20%
Raça	Caucasianos	149 78,40%
	Afrodescendentes	35 18,40%
	Asiáticos	6 3,20%
Estado civil	Casados	113 59,50%
	Solteiros, viúvos, divorciados	77 40,50%
Ocupação	Trabalho externo	77 40,50%
	Aposentados	71 37,40%
	Do lar	42 22,10%
Cuidador/auxiliar	Sim	33 17,40%
Medicamentos não-diários	Sim	140 73,70%
CES-D	Depressão leve	103 54,20%
	Depressão moderada	27 14,20%
	Depressão grave	60 31,50%
Tempo de Diagnóstico (anos)	1 - 43	10 (6,0 - 18,0)
Comorbidades	1 - 7	1 (0,75 - 2,0)
Número de medicações de uso contínuo	1 - 17	6 (5,0 - 8,0)
Número de pessoas na casa	1 - 6	3(2,0 - 4,0)
Escolaridade (anos)	0 - 16	8(4,0 - 11,
Número de comprimidos por dia	0 - 20 ou mais	7(4,0 - 12,0)
Número de tomadas por dia	0 - 6 vezes	2(2,0 - 3,0)

CES-D = CENTER FOR EPIDEMIOLOGIC STUDIES DEPRESSION SCALE

No questionário de Morisky-Green-Levine, que mede a aderência ao tratamento, os pacientes pontuaram entre 0 (zero) a 4 (Gráfico 01), e foram divididos em 3 classes (Gráfico 02). Os 55 (28,9%) pacientes que pontuaram 0 (zero) foram chamados de "Aderentes"; os 105 (55,3%) que pontuaram 1 ou 2 pontos foram chamados de "Aderência moderada"; e os 30 (15,8%) que pontuaram 3 ou 4 foram chamados de "Aderência baixa".

GRÁFICO 01 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME RESULTADOS AO QUESTIONÁRIO DE MORISKY-GREEN-LEVINE.

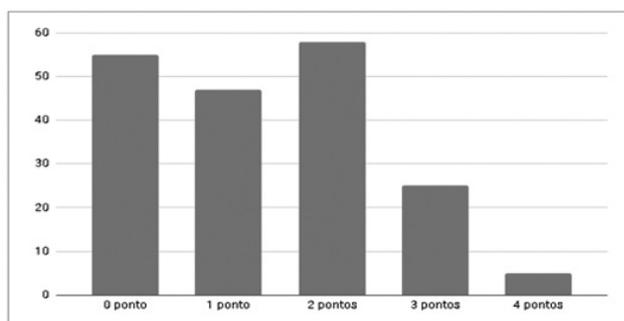
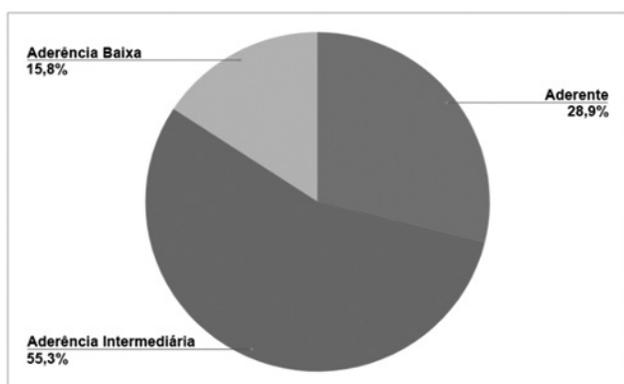


GRÁFICO 02 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES DE ARTRITE REUMATOIDE CONFORME ADERÊNCIA AO TRATAMENTO.



Os três grupos formados pelo resultado questionário de Morisky-Green-Levine: “Aderentes” ou “AA”; “aderência moderada” ou “AM”; e “aderência baixa” ou “AB”, foram comparados entre si, com o fim de levantar hipóteses e relações acerca das possíveis causas dos diferentes níveis de adesão ao tratamento. Os resultados dessa análise encontram-se na Tabela 2.

TABELA 2. INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS E RELACIONADAS AO TRATAMENTO NA ADERÊNCIA AO TRATAMENTO.

Variável	AA	AM	AB	p
Idade média	56,1±11,0	55,7±11,6	50,7±10,78	0,04
Sexo				
Masculino	15	13	3	0,03
Feminino	40	92	27	
Raça				
Caucasianos	43	85	21	0,37
Afrodescendentes	10	16	9	
Asiáticos	2	4	0	
Estado civil				
Casados	31	66	16	0,55
Solteiros, viúvos, divorciados	24	39	14	
Com cuidador/auxiliar (n)	7	22	4	0,34
Uso de medicamentos não-diários (n)	42	78	20	0,61
Tempo de Diagnóstico (anos)	8 (IIQ = 5 - 15)	10 (IIQ = 6 - 18)	12 (IIQ = 5,7- 21,2)	0,3
Comorbidades (mediana)	1 (IIQ = 1 - 2)	1 (IIQ=0,5 - 2)	1 (IIQ = 0 - 3)	0,81
Número de MUC (mediana)	7 (IIQ = 5 - 9)	6 (IIQ = 5 - 8)	6 (IIQ = 5 - 6,5)	0,05
Número de pessoas na casa	3 (IIQ = 2 - 4)	3 (IIQ = 2 - 4)	3 (IIQ = 2 - 4)	0,38
Escolaridade (anos)	4 (IIQ = 4 - 11)	8 (IIQ = 4 - 11)	6 (IIQ = 4 - 9,5)	0,58
Número de comprimidos por dia	7,5 (IIQ=4,0-12)	7,0 (IIQ=4, -12)	5 (IIQ=3,0-9,2)	0,09
Número de tomadas por dia	2 (IIQ = 2 - 3)	2 (IIQ = 2 - 3)	2 (IIQ = 2 - 3)	0,83

AA- GRUPO ADERENTE;AM=ADERÊNCIA MODERADA; AB= NÃO ADERENTES.; MUC= MEDICAÇÃO DE USO CONTINUO; IIQ= INTERVALO INTERQUARTIL

Dentre as variáveis que apresentaram diferença significativa, a idade foi menor nos pacientes do grupo Aderência Baixa em relação aos pacientes Aderentes; a variável sexo mostrou que proporcionalmente e significativamente há mais homens do que mulheres no grupo AA; a última variável com diferença significativa foi o número de medicamentos de uso contínuo, sendo que o grupo AA faz uso de mais medicamentos desse tipo do que o grupo AB. As demais variáveis não apresentaram diferença significativa entre os grupos.

## DISCUSSÃO

Cerca de 190 pacientes foram entrevistados à procura de fatores associados à adesão ao tratamento da artrite reumatoide. A amostra obtida reflete a epidemiologia da doença tendo sido predominantemente feminina (84%). Os dados de epidemiologia que mostraram associação com adesão (ou não) ao tratamento foram idade - sendo que os mais jovens se mostraram menos aderentes e sexo – sendo que os homens se mostraram mais aderentes do que as mulheres. O uso de múltiplos tipos de medicamentos de uso contínuo estava associado com aderência, mas o número total de comprimidos diários apenas apontou uma tendência para associação com maior aderência. A depressão estava associada com baixa aderência.

Reiterando a pesquisa de Smolen et al., os idosos aparecem como bons aderentes de tratamento.<sup>(17)</sup> Isto talvez aconteça por se preocuparem mais com sua saúde do que os mais jovens. Já os mais jovens, no presente estudo, apresentaram diferença significativa entre os grupos aderente e baixa aderência, sendo a maioria deste último grupo, o que corrobora autores Thurah et al., Muller et al., Tuncay et al. <sup>(18, 15, 19)</sup>

Poucos estudos fazem referência a etnicidades dos pacientes e sua adesão de tratamento. Dunbar-Jacob et al. e Garcia-Gonzalez et al. citam que hispânicos e afrodescentes apresentam redução significativa<sup>(6,10)</sup>. Entretanto, no presente estudo, não se observou diferença significativa, o que pode acontecer por conta de o Brasil possuir uma miscigenação racial muito grande.

Hetland et al. apontam que as mulheres possuem altas taxas de adesão ao tratamento<sup>(12)</sup> e Lobo et al. acharam que os homens possuem baixas taxas.<sup>(14)</sup> Surpreendentemente, neste trabalho, 28 dos 30 homens estavam nos grupos de alta e intermediária aderência. Acredita-se que talvez os cônjuges tenham tido papel essencial no auxílio a adesão. Por outro lado, o número de pacientes masculinos estudados foi pequeno, o que pode ter resultado num viés neste resultado.

Segundo Lobo et al.<sup>(14)</sup>, a polimedicação deve ser considerada como um fator de influência negativa na adesão de tratamento, o que se mostrou contrário aos nossos achados. A adesão melhorou quando paciente fazia uso de múltiplos medicamentos contínuos. Acreditamos que isto pode ter acontecido porque tais pacientes, ao possuírem uma saúde mais frágil, tomam maior cuidado com a sua terapêutica. As características do local de atendimento também podem ter influenciado nesta questão. Polifarmácia em reumatologia está associada a uma doença com maior atividade inflamatória – o que requer maior cuidado do médico, o qual acaba por marcar consultas mais frequentes e mais demoradas, conscientizando o paciente da necessidade de manter o tratamento adequado.

O CES-D aplicado apresentou uma mediana de 13,5 pontos e quase a metade dos entrevistados se en-

quadrava em depressão grave ou moderada. Foi observado que o grupo de adesão baixa foi o que obteve maior pontuação no questionário e valores significativos quando comparado aos outros grupos. Segundo Fleck et al., a depressão influencia na boa evolução, adesão ao tratamento, controle do sintomas e qualidade de vida.<sup>(9)</sup> Estes últimos autores observaram que a depressão produz um ciclo vicioso, no qual a piora do quadro causa um descrédito no tratamento e por consequência piora os sintomas da AR, deteriorando a qualidade de vida do paciente. Some-se a esta observação o fato de que múltiplos pesquisadores relacionaram a depressão com outras doenças autoimunes, como artropatias inflamatórias, artrite psoriática, doenças inflamatórias intestinais, alopecia areata, vitiligo, entre outras.<sup>(20, 21)</sup> Recentemente Vallerand et al. coloca que a depressão influencia significativamente no curso da AR além de que ela pode aumentar o risco de desenvolver a doença.<sup>(22)</sup> A conscientização, da relação bidirecional entre depressão e AR e uma atenção redobrada a aderência nas mulheres e indivíduos mais jovens pode ajudar a manter a doença sobre controle.

## CONCLUSÃO

Menos de um terço dos pacientes com AR da amostra estudada tem boa aderência ao tratamento. A relação da polifarmácia com a adesão ao tratamento se mostrou benéfica, ou seja, a polifarmácia influencia positivamente a adesão, assim como idade e sexo masculino. Quanto à depressão, essa se mostrou como uma variante negativa na adesão, chamando atenção também para sua intrínseca relação com a AR.

---

Zmijevski AF, Makiyama JS, Laurani LA, Skare TL. The polypharmacy and its influence on treatment adherence in rheumatoid arthritis. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2020;78(2):60-64.

**ABSTRACT** - INTRODUCTION: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune systemic inflammatory disease with a prevalence of 0.4 to 1.9% that has undergone changes in the therapeutic strategy aiming better control of inflammatory activity. OBJECTIVE: Identify the influence of polypharmacy and factors related to the patient in adherence to RA treatment. METHODS: Observational, cross-sectional study conducted at the Rheumatology Outpatient Clinic of Hospital Universitário Mackenzie with RA patients, who were asked about epidemiological data, data on the treatment of the disease, treatment adherence (Morisk-Green-Levine questionnaire) and depression scale (CES-D). RESULTS: One hundred and ninety patients were included: 28.9% were adherent, 55.3% moderately adherent and 15.8% showed low adherence to treatment. The variables associated with low adherence were: younger age ( $p=0.04$ ); female gender ( $p=0.003$ ); less variety of medications use ( $p=0.05$ ) and depression ( $p=0.001$ ). CONCLUSION: Less than one third of RA patients had good adherence to treatment; polypharmacy influenced positively and depressive symptoms negatively on this adherence.

**KEYWORDS** - Polypharmacy, Rheumatoid Arthritis, Treatment adherence, Disease activity, Depression.

---

## REFERÊNCIAS

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002;46:328–46.
2. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:627–33.
3. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34–45.
4. Costa JO, Almeida AM, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Acurcio FA. Tratamento da artrite reumatóide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. *Cad. Saúde Pública* 2016 ; 30: 283-95.
5. Dabés CGA, Almeida AM, Acurcio FA. Não adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2015; 31: 2599-609.
6. Dunbar-Jacob J, Holmes JL, Sereika S, Kwok CK, Burke LE, Starz TW, et al. Factors associated with attrition of African Americans during the recruitment phase of a clinical trial examining adherence among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2004; 51: 422–8.
7. Elliott RA. Poor adherence to medication in adults with rheumatoid arthritis: Reasons and solutions. *Dis Manag Heal Outcomes.* 2008;16:13–29.
8. Escalas C, Dalichamp M, Combe B, Fautrel B, Guillemin F, Durieux P, et al. Effect of adherence to European treatment recommendations on early arthritis outcome: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1803–8.
9. Fleck MPA, Lima AFBS, Louzada S, Schestasky G, Henriques A, Borges VR et al. Associação entre sintomas depressivos e funcionamento social em cuidados primários à saúde. *Rev. Saúde Pública* 2002; 36: 431-8.
10. Garcia-Gonzalez A, Richardson M, Garcia Popa-Lisseanu M, Cox V, Kallen MA, Janssen N, et al. Treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2008;27:883–9.
11. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJS, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381–90.
12. Hetland ML, Lindegaard HM, Hansen A, Pødenphant J, Unkerskov J, Ringsdal VS, et al. Do changes in prescription practice in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents affect treatment response and adherence to therapy? Results from the nationwide Danish DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(7): 1023–6.
13. Kurita GP, Pimenta CAM. Adesão ao tratamento da dor crônica: estudo de variáveis demográficas, terapêuticas e psicossociais. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2003 ; 61( 2B ): 416-25
14. Lobo G, Francisca M. Polifarmácia no idoso – Consequências, Desafios e Estratégias de Abordagem. (tese) 2019. Repositório Aberto da Universidade do Porto ICBAS - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.
15. Müller R, Kallikorm R, Pölluste K, Lember M. Compliance with treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32: 3131–5.
16. Saunders SA, Capell HA, Stirling A, Vallance R, Kincaid W, McMahon AD, et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: A randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:1310–7.
17. Smolen JS, Gladman D, McNeil HP, Mease PJ, Sieper J, Hojnik M, et al. Predicting adherence to therapy in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: A large cross-sectional study. *RMD Open.* 2019;5:1–13.
18. Thurah A, Nørgaard M, Harder I, Stengaard-Pedersen K. Compliance with methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis: Influence of patients' beliefs about the medicine. A prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2010;30:1441–8.
19. Tuncay R, Eksioğlu E, Cakir B, Gurcay E, Cakci A. Factors affecting drug treatment compliance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007;27: 743–6.
20. Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, et al. Assessment of a bidirectional association between major depressive disorder and alopecia areata. *JAMA Dermatology.* 2019;155:475–9.
21. Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, et al. Vitiligo and major depressive disorder: A bidirectional population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2019;80:1371–9.
22. Vallerand IA, Patten SB, Barnabe C. Depression and the risk of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31:279–84.
23. Von Diemen T. Fatores determinantes da não-adesão ao tratamento farmacológico: a visão do usuário do sistema único de saúde, [tese doutorado] Porto Alegre (RS): Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011 Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.