

# Adesão ao tratamento de doenças crônicas em pediatria: uma revisão crítica da literatura

## *Adherence to treatment of chronic diseases in pediatrics: a critical literature review*

Sílvia Aparecida Steiner<sup>1</sup>, Marcia Regina Fantoni Torres<sup>2</sup>, Francisco José Penna<sup>3</sup>, Maria do Carmo Barros de Melo<sup>2</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.2013S002

### RESUMO

O objetivo do estudo é apresentar revisão da literatura sobre os fatores relacionados à adesão e à não adesão a medicamentos prescritos para pacientes portadores de doenças crônicas prevalentes na faixa etária pediátrica. Foi realizada revisão crítica da literatura, tendo sido selecionados artigos referentes à não adesão, publicados nas bases de dados Medline e Lilacs, no período de 1999 a 2011. A porcentagem de adesão a diversos tipos de tratamento é variável, sendo encontrados dados na literatura, em relação a doenças crônicas, de 4,6 a 100% de adesão, podendo ser atribuída à dificuldade de padronização da definição de critérios utilizados para a avaliação, bem como a diversidade das amostras dos estudos. Vale destacar que a resposta a um tratamento vai além da sua eficácia clínica, o que impõe o conceito de não adesão. Adesão ao tratamento medicamentoso em doenças crônicas é tema complexo. Os profissionais de saúde devem estar atentos aos pacientes que não estão respondendo ao tratamento, reduzindo, desta forma, sequelas e comorbidades, assim como custos adicionais em saúde.

**Palavras-chave:** Pediatria; Doença Crônica; Criança; Adesão à Medicação.

### ABSTRACT

*The aims of this study was to present a review of the literature on the factors related to adherence and no adherence to medications prescribed to patients with chronic diseases prevalent in the pediatric population. We performed a critical review of the literature, having been selected articles from non-compliance, published in Medline and Lilacs in the period 1999 to 2011. The percentages of adherence to various types of treatment is variable, and find data in the literature in relation to chronic diseases from 4.6 to 100% compliance, which can be attributed to the difficulty in standardizing the definition of criteria used for evaluation, and the diversity of the study samples. Note that the response to treatment goes beyond the clinical efficacy, which imposes the concept of non-compliance. Adherence in chronic diseases is a complex issue. Health professionals should be alert to patients who are not responding to treatment, thus reducing sequel and comorbidities, as well as additional costs in health.*

**Key words:** Pediatrics; Chronic Disease; Medication Adherence.

## INTRODUÇÃO

Os termos utilizados para definir a adesão ao tratamento medicamentoso são bastante diversos, bem como os critérios para mensurá-la. Atualmente é considerada um processo ativo, intencional e responsável, no qual o indivíduo trabalha para manter sua saúde, tendo como colaboradores próximos os profissionais da área da saúde.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mestre em Pediatria. Pediatra da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Doutora. Professora Associada e membro do Grupo de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>3</sup> Doutor. Professor Titular e chefe do Grupo de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria e Diretor da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

**Instituição:**  
Depto. Clínica e Cirurgia, Escola de Veterinária da UFMG  
Belo Horizonte, MG – Brasil

**Endereço para correspondência:**  
Maria do Carmo Barros de Melo  
E-mail: mcbmelo@gmail.com; mcbmelo@medicina.ufmg.br

A adesão ao tratamento tem sido alvo de estudo desde Hipócrates, que questionava a confiabilidade das informações prestadas pelo paciente ao seu médico.<sup>2</sup>

A adesão ao tratamento de pacientes portadores de doenças crônicas é bastante variável, bem como os fatores a ela relacionados. Na literatura existem poucas publicações, mas não menos importante é o impacto sobre a resposta ao tratamento proposto. É preciso diferenciar pacientes que não aderem daqueles não responsivos.<sup>3</sup>

A não adesão pode trazer graves consequências individuais e coletivas, como mais morbimortalidade, controle parcial das doenças, resistência ao medicamento (como exemplo, nos casos de HIV/AIDS e tuberculose), além de gastos adicionais, tanto para a família quanto para o Estado.<sup>4,6</sup> O processo de aceitação do medicamento prescrito depende geralmente da eficácia, tolerabilidade e segurança do produto.<sup>7</sup>

O presente artigo apresenta revisão crítica dos fatores relacionados à adesão ao tratamento em pacientes portadores de doenças crônicas na faixa etária pediátrica. O principal objetivo é identificar fatores que possam interferir nos resultados dos tratamentos desses pacientes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão crítica da literatura. Foram pesquisados periódicos indexados nas bases de dados Medline e Lilacs no período de 1999 a 2011. Os seguintes termos de busca foram utilizados: *chronic disease, medication adherence, child, adherence, child*. Foram incluídos outros artigos relevantes de períodos anteriores e capítulos de livro. Após leitura, foram selecionados: 48 artigos completos, um artigo publicado em jornal e dois capítulos de livro.

## REVISÃO E DISCUSSÃO

Reportagem publicada no Washington Post, em 2011, abordando a não adesão ao tratamento de doenças crônicas registrou o alto custo econômico para a sociedade. A eficácia de determinado tratamento fundamenta-se no diagnóstico correto, na adequação do tratamento escolhido para o paciente de acordo com sua faixa etária e condição sociocultural, bem como na utilização de medicação em doses terapêuticas adequadas, conforme sua farmacodinâmica e farmacocinética.<sup>7</sup>

Por outro lado, uma mesma doença pode ser tratada de maneiras distintas, o que dificulta ainda mais a avaliação dos resultados.<sup>8</sup> Nesse contexto, é importante também verificar a aceitação e adesão dos pacientes e familiares a essas diferentes formas de tratamento.

Diversas são as formas de não adesão ao tratamento. As mais comuns são: omissões de doses, uso de doses incorretas, intervalos inadequados entre as doses, resistência por parte da criança em ingerir os medicamentos, interrupção precoce, não aquisição de medicamentos, recusa a participar de programas de cuidados de saúde, demora ao retornar à consulta e não compreensão do que foi dito pelo profissional de saúde.<sup>9-12</sup>

Os profissionais de saúde precisam estar atentos para identificar tais falhas, procurando diferenciar aquelas intencionais, relacionadas à dificuldade de aceitação, por parte da família, da doença da criança, das falhas não intencionais, relacionadas a outros fatores como esquecimento e modificação da rotina diária, entre outros.<sup>13</sup>

A avaliação da adesão do paciente ao tratamento pode ser feita utilizando-se diversos métodos objetivos ou subjetivos, diretos ou indiretos, entre eles: monitorização de nível terapêutico medicamentoso em fluidos corporais (dosagem sérica, fecal ou urinária); contagem de comprimidos, envelopes ou ampolas; uso de monitores eletrônicos ou código de barras inserido na embalagem; uso de câmaras para supervisão da tomada dos medicamentos; autorrelatos (entrevista, questionário); registro de dispensação de medicação na farmácia; registros de prontuário e de diários de medicamentos; êxito do tratamento e estimativa subjetiva da adesão pelos profissionais de saúde.<sup>14</sup> Cada um desses métodos tem suas particularidades, vantagens e desvantagens de acordo com os objetivos propostos.

Wei *et al.*<sup>15</sup> revisaram as publicações referentes ao uso de mensagens de texto por telefone celular, em intervenções comportamentais em saúde, e demonstraram resultado promissor na avaliação da adesão ao tratamento, sendo uma ferramenta eficaz, de baixo custo e possível de ser utilizada em larga escala como iniciativa pública em atividades relacionadas à promoção da saúde. A validade de uma medida da adesão aumenta quando se utiliza mais de um método. No entanto, estudo de metanálise mostrou que somente 9,8% das publicações teriam usado mais de um método para medir a adesão.<sup>16</sup>

Autores argumentam que elevado número de pesquisas publicadas é de qualidade metodológica

duvidosa, pois não definem com clareza qual comportamento foi adotado como critério de não adesão e nem sempre usam metodologia adequada para avaliar os objetivos propostos.<sup>17-19</sup>

Estudos estabelecem que a ingestão de 70% da droga prescrita é representativa de boa adesão ao tratamento medicamentoso.<sup>9,10,20</sup> Por outro lado, é difícil definir a real quantidade mínima para se obter efetividade terapêutica aceitável para tratamento de determinada condição clínica. Tudo indica que existe variabilidade entre as diversas doenças e seus tratamentos, não havendo consenso na literatura. Outros autores consideram boa adesão por parte do paciente a ingestão de 80% ou mais da droga<sup>21,22</sup>. E outros relatam preferir situar a adesão numa escala contínua, da não adesão à adesão completa, evitando-se o uso de pontos arbitrários de corte.<sup>3-8</sup>

Estudo de revisão<sup>23</sup> demonstrou taxa média de adesão de 50% ao tratamento de doenças crônicas em países desenvolvidos, sendo essa taxa mais baixa naqueles em desenvolvimento. Os custos estimados para tratamento de doenças crônicas são muito altos e os valores variam com o período e o local de estudo, entre outras variáveis. O Conselho Federal de Farmácia dos Estados Unidos, em 2005, constatou que a não adesão ao tratamento custa, anualmente, 8,5 bilhões de dólares em consultas médicas e hospitalizações desnecessárias.<sup>24</sup> Dados, também de 2005, da Organização Mundial de Saúde demonstram que as perdas com doenças crônicas (como diabetes, acidente vascular encefálico – AVE – e doenças cardíacas) variaram em diferentes países: 18 bilhões de dólares na China, 11 bilhões de dólares na Rússia, 9 bilhões de dólares na Índia e 3 bilhões de dólares no Brasil. No Brasil, os custos com doenças crônicas são estimados por meio de dados diretos (gastos ambulatoriais, hospitalares e de procedimentos médicos), não se dispondo de estudos que quantifiquem os custos indiretos decorrentes de outros fatores, tais como absenteísmo laboral e escolar, entre outros.<sup>25</sup> Dados publicados em 2011 ressaltam gasto anual de 290 bilhões de dólares com cuidados de saúde desnecessários devido à não adesão, além de ocasionarem 20% de todas as internações e 125 mil mortes estimadas, por ano, nas Américas.<sup>7</sup> Trabalhos de pesquisa sobre a adesão ao tratamento em Pediatria são mais comuns quando se estudam as seguintes doenças crônicas: asma, HIV/AIDS, epilepsia, diabetes, doença inflamatória intestinal, tuberculose e dermatite atópica.<sup>14,22</sup>

A não adesão ao tratamento não é um fenômeno simples, estando associada a múltiplos aspectos

sociais, demográficos, comportamentais, culturais, incluindo a relação do paciente e familiar com os profissionais da área de saúde.<sup>26</sup> Fatores relacionados à complexidade da doença, da terapia proposta e do sistema de saúde adotado (distribuição de medicamentos, remuneração dos profissionais de saúde, tempo das consultas, treinamento profissional, entre outros) também podem estar relacionados.<sup>27</sup> A não adesão é a forma mais comum de comportamento nos pacientes submetidos a tratamento de longa duração.<sup>21</sup>

Estudo retrospectivo de 550 casos de febre reumática na Índia encontrou taxa de 42,18% de profilaxia secundária regular no período de 1971 a 2001. Os autores relatam que a baixa taxa de adesão pode ser devida à reduzida conscientização sobre a saúde em geral, ao baixo nível de escolaridade, bem como às grandes distâncias entre a residência dos pacientes e os centros especializados de saúde, mostrando que fatores socioeconômicos, demográficos e culturais podem influenciar nos resultados.<sup>28</sup> Estudo envolvendo mulheres colombianas com HIV/AIDS também reforça a questão social: mulheres mais pobres, com filhos HIV positivo e com cargas virais mais elevadas cumprem menos o tratamento proposto.<sup>29</sup>

O modelo de atenção à saúde é fator que influencia a resposta ao tratamento. Estudo realizado no Brasil comprova tal fato ao demonstrar alta taxa de adesão ao tratamento da hipertensão arterial, embora ainda ineficaz, em uma cidade do estado do Pará, após a implementação do Programa de Saúde da Família.<sup>30</sup>

Grande parte dos estudos pressupõe a centralização da relação profissional de saúde e paciente como principal variável envolvida na adesão.<sup>20,31</sup> Entretanto, pesquisa adverte que os profissionais de saúde não controlam a administração dos medicamentos, a não ser nos casos em que eles mesmos os administram.<sup>13</sup>

Em estudo envolvendo 997 pacientes HIV positivo em uso de terapia antirretroviral, avaliados por meio de questionários, concluiu-se que melhor compreensão sobre a doença está associada à melhor adesão.<sup>32</sup> Observou-se que a abordagem de crenças individuais e do estado psíquico do paciente, pelo profissional de saúde, pode aumentar a adesão.<sup>16</sup>

Em análise de modelo comportamental para prever a adesão a regimes terapêuticos pediátricos inferiu-se que as mães que seguiram adequadamente as orientações médicas eram relativamente mais preocupadas com a saúde de seu filho, mostrando que a dinâmica familiar, incluindo as relações afetivas estabelecidas entre pais e filhos, são fatores importantes na adesão.<sup>33</sup>

Estudo prospectivo que avaliou os fatores preditivos de boa adesão ao tratamento de 75 crianças obesas com idade entre sete e 15 anos encontrou tendência à melhor realização da dieta e da atividade física proposta como forma de terapêutica, quando os pacientes moravam e eram criados pelos pais.<sup>34</sup>

Tratamentos medicamentosos de longa duração apresentam diminuição gradativa da adesão ao longo do tempo, pois podem trazer estigma de doente crônico ao indivíduo, levando-o a alterar as doses ou mesmo interromper o tratamento por negação.<sup>20</sup> Quando os pacientes percebem que há necessidade de “sacrifícios” para realizarem o tratamento e que os efeitos colaterais dos medicamentos são mais perturbadores que a própria doença, eles invariavelmente não seguem as recomendações.<sup>35</sup> Outro fator interveniente é que pacientes tendem a interromper o tratamento quando os sintomas melhoram ou desaparecem.<sup>36</sup>

Estudo relativo à adesão terapêutica a três tuberculostáticos distintos em grupo de 277 crianças e seus controles registra taxa de adesão de 67%, avaliada por meio da dosagem das drogas na urina dos pacientes. Alguns dos fatores que contribuíram para a baixa taxa de adesão foram o número de medicamentos prescritos e o longo tempo de tratamento.<sup>37</sup>

A via de administração da medicação parece influenciar na adesão. A análise de nível sérico em crianças com impetigo comprova melhor taxa de adesão à penicilina benzatina G intramuscular quando comparada à penicilina oral.<sup>38</sup> Outro estudo demonstrou taxa de 44 e 100%, respectivamente, no uso da penicilina oral *versus* intramuscular em crianças com hemoglobinopatias e esplenectomizadas.<sup>39</sup>

Problemas relacionados à adesão são reconhecidamente mais frequentes quando a medicação é administrada em regime ambulatorial. Já foi demonstrado que 50% das orientações médicas são esquecidos quase que imediatamente após a consulta.<sup>10,11</sup> O custo dos medicamentos é uma barreira ao tratamento ambulatorial, sendo a dispensação gratuita do medicamento considerada um fator facilitador.<sup>24,40</sup> A respeito dos regimes terapêuticos, os estudos evidenciam a necessidade de prescrições simplificadas, de dosagens de fácil lembrança e com menos efeitos colaterais possíveis.<sup>41</sup>

A adesão em Pediatria varia com a idade do paciente, sendo pior em crianças maiores e adolescentes.<sup>9</sup> Embora os adolescentes tenham mais capacidade de conhecimento e manejo da sua doença, os mesmos tornam-se menos complacentes ao tra-

tamento à medida que crescem; paralelamente, os pais geralmente não se preocupam com a administração da medicação.<sup>42</sup>

A aceitação da medicação é fator importante, principalmente em crianças, devendo-se considerar a facilidade de administração e o paladar. Fatores relacionados a textura, aparência e paladar desempenham papel importante. Estudo realizado no ambulatório de gastroenterologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais comparando o hidróxido de magnésio com o polietilenoglicol sem eletrólitos, em crianças com constipação intestinal, apurou elevada taxa de aceitabilidade nos pacientes utilizando a segunda medicação. Os autores concluíram que o resultado encontrado foi devido à falta de sabor e de cheiro, o que facilitaria a adesão ao tratamento.<sup>43</sup> A expressão facial é um método utilizado para avaliar a aceitabilidade de determinada medicação, entretanto, estudo com cinco formulações pediátricas diferentes de penicilina mostrou que crianças abaixo de seis anos de idade mostram reações similares independentemente da formulação utilizada.<sup>9,44</sup>

Alguns artifícios comumente utilizados pelos cuidadores para a administração de medicamentos por via oral podem influenciar a biodisponibilidade da droga, como, por exemplo, a trituração de comprimidos<sup>24</sup> e a utilização de medicamentos com determinados líquidos.<sup>45</sup>

A gravidade da doença parece influenciar na adesão ao tratamento. Investigação entre pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca revelou que apenas 42% deles tomavam corretamente seus medicamentos.<sup>35</sup> Resultados semelhantes foram encontrados em outro trabalho, que mostrou frequência de falhas na adesão em mais de 50% das crianças portadoras de leucemia linfoblástica.<sup>46</sup> Os dados da literatura são escassos quanto à adesão em doenças gastrintestinais pediátricas. Trabalho de revisão notou variação da adesão de 16 a 62% em crianças com doenças ‘inflamatórias intestinais e de 5 a 70% em crianças com doença celíaca.<sup>47</sup>

As implicações da não adesão são, obviamente, de grande importância no curso e no sucesso do tratamento e, principalmente, no impacto sobre a saúde do paciente, sem deixar de mencionar os aspectos financeiros gerados pela repetição desnecessária de exames, alteração de esquemas terapêuticos, recidivas, sequelas e até aumento das taxas de morbimortalidade.<sup>24</sup> Algumas revisões sistemáticas e metanálises relevantes dos últimos 10 anos abordando adesão ao tratamento de doenças crônicas encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1** - Metanálises e revisões sistemáticas relevantes: sumário de estudos sobre adesão em doenças crônicas

Estudo	Objetivos	Número de artigos revisados (Tipo estudo)	Resultados /Conclusões
DiMatteo, 2004a <sup>16</sup>	Verificar taxas de adesão em estudos publicados de 1948 a 1998 correlacionados a: idade, sexo, nível sociocultural, região demográfica e educação.	569 (metanálise)	Média de não adesão de 24,8%. Adesão de 4,6 a 100% (mediana 76%, média 75,2%). A gravidade da doença, a região demográfica e o uso de registros médicos têm pouca interferência. As mais altas taxas de adesão foram verificadas em: AIDS, artrite, doenças gastrointestinais e câncer. As mais baixas em: pacientes com doenças pulmonares, diabetes e doença do sono.
DiMatteo, 2004b <sup>48</sup>	Estabelecer correlação entre adesão e suporte social após revisão da literatura de 1948 a 2001.	122 (metanálise)	Houve significância estatística entre adesão e suporte social e emocional. A adesão é 1,74 vez maior nas famílias sem problemas.
Quittner <i>et al.</i> , 2008 <sup>49</sup>	Analisar métodos de avaliação de adesão (entrevistas estruturadas, diários de anotação e uso de monitores eletrônicos) nos diversos estudos.	18 (Revisão sistemática)	Houve correlação entre adesão e métodos de avaliação em 10 estudos, mostrando a recomendação dos mesmos. A taxa de adesão varia conforme a doença, a complexidade do tratamento e dos medicamentos utilizados. Sugere-se triangulação de dois ou mais métodos de avaliação.
Kahana, Drotar e Frazier, 2008 <sup>50</sup>	Avaliar a adesão pré e pós-intervenções psicológicas.	70 (metanálise)	Intervenções comportamentais e educacionais mostraram correlação média e fraca, respectivamente, com a adesão.
Graves <i>et al.</i> , 2010 <sup>14</sup>	Correlacionar a efetividade de intervenções no aumento da adesão.	71 (metanálise)	As intervenções em saúde (organizacionais, educacionais e comportamentais) aumentam a taxa de adesão. As correlações se mostraram moderadas a altas nos diversos estudos.
Pai e Drotar, 2010 <sup>51</sup>	Avaliar a adesão sob o ponto de vista clínico e emocional, assim como as ferramentas utilizadas para verificar as taxas.	... (revisão sistemática)	Vários métodos de avaliação e diferentes taxas de adesão foram encontrados. Os resultados demonstram aspectos multifatoriais, considerando-se: a doença estudada, o grupo analisado e o método estatístico a ser utilizado.
Dean, Walters e Hall, 2010 <sup>52</sup>	Revisão de estudos controlados que avaliaram as intervenções relacionadas ao aumento da adesão ao tratamento.	17 (revisão sistemática)	Revisão de estudos de avaliação quanto às intervenções: comportamentais (7), educacionais (7) e educacionais combinadas com psicoterapia (3). Conclui-se que intervenções educacionais são insuficientes para aumentar a adesão, porém são eficazes se associadas às comportamentais.

## CONCLUSÕES

A não adesão aos regimes terapêuticos é um dos maiores problemas de saúde pública mundial e métodos de avaliação confiáveis são ainda limitados. O profissional da área da saúde deve estar atento para tal questão, principalmente nos pacientes que não estão respondendo ao tratamento, buscando estratégias eficazes para a resolução do problema. Pacientes citados na literatura como de comportamento de risco, como adolescentes, portadores de doenças graves, de tratamento de curso prolongado, que moram separados dos pais ou em regiões de difícil acesso ao sistema de saúde, devem ser identificados e acompanhados mais cuidadosamente.

Métodos de avaliação, embora ainda pouco sensíveis, têm se mostrado úteis para a identificação da não adesão ao tratamento em questão, como questionários semiestruturados, que são respondidos pelo próprio paciente ou pelos responsáveis pela administração. Recomenda-se que os instrumentos de avaliação da adesão devam conter perguntas que abordem questões tais como: se o paciente entende o que está acontecendo com sua saúde, se está enfrentando dificuldades para seguir a terapia proposta, qual é o seu

comportamento em relação à adesão ao tratamento. Outros métodos para avaliação também podem ser utilizados, embora mais sujeitos a erros ou com alto custo, tais como contagem do medicamento ou dosagem dos mesmos em líquidos corporais.

Os principais fatores de não adesão registrados na literatura científica estão relacionados ao comportamento do paciente e de sua família, à interação dos mesmos com os profissionais de saúde e a diversos problemas socioeconômicos. Tais problemas muitas vezes podem ser contornados após identificação precoce dos mesmos, a boa relação com o paciente e sua família, realização de consultas mais prolongadas e talvez mais frequentes e o fornecimento de informação detalhada sobre os principais aspectos da doença, de maneira que o paciente possa compreender melhor as orientações terapêuticas e se responsabilizar.

Outra proposta para aumento da adesão é a disponibilização, por parte do governo brasileiro, de medicamentos que ainda não são fornecidos gratuitamente pelas farmácias do Sistema Único de Saúde, tendo como base a prevalência, importância, chance de agudização e complicações da doença crônica. O des-



fecho favorável reduz as comorbidades, mortalidade e custos finais para o paciente e para os cofres públicos.

## REFERÊNCIAS

- Kyngäs HA, Skaar-Chandler CA, Duffy ME. The development of an instrument to measure the compliance of adolescents with a chronic disease. *J Adv Nurs*. 2000; 32(6):1499-506.
- Rakel RE. *Tratado de Medicina da Família*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.
- Zeller A, Schroeder K, Peters TJ. An adherence self-report questionnaire facilitated the differentiation between nonadherence and nonresponse to antihypertensive treatment. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61:282-8.
- O'Carroll R, Dennis M, Johnston M, Sudlow C. Improving adherence to medication in stroke survivors (IAMSS): a randomised controlled trial: study protocol. *BMC Neurol*. 2010; 10:15.
- Easton KL, Parsons BJ, Starr M, Brien JE. The incidence of drug-related problems as a cause of hospital admissions in children. *Med J Aust*. 1988; 169:356-9.
- Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006; 333:15.
- Mediaplanet. Medication non-adherence: fixing America's other drug problem. [Citado em 2013 jun 20]. Disponível em: <http://www.talkaboutrx.org/assocdocs/TASK/531/MedicationNonAdherenceFINALREPORT.pdf>.
- La Greca AM. Issues in adherence with pediatric regimens. *J Pediatr Psychol*. 1990; 15(4):423-436.
- Matsui DM. Drug compliance in pediatrics. *Clin Res Issues. Pediatr Clin North Am*. 1997; 44(1):1-14.
- Shope JT. Medication compliance. *Pediatr Clin North Am*. 1981; 28(1):5-21.
- Tebbi CK. Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer*. 1993; 71(10):3441-9.
- Dawson A, Newell R. The extent of parental compliance with timing of administration of their children's antibiotics. *J Adv Nurs*. 1994; 20(3):483-90.
- Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Ann Intern Med*. 2000; 132(11):926-30.
- Graves MM, Roberts MC, Rapoff M, Boyer A. The efficacy of adherence interventions for chronically ill children: a meta-analytic review. *J Pediatr Psychol*. 2010; 35(4):368-82.
- Wei J, Hollin I, Kachnowski S. A review of the use of mobile phone text messaging in clinical and healthy behaviour interventions. *J Telemed Telecare*. 2011; 17(1):41-8.
- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004; 42(3):200-209.
- Blackwell, B. Drug Therapy: patient compliance. *N Engl J Med*. 1973; 289(5):249-252.
- Litt IF, Cuskey WR. Satisfaction with health care. A predictor of adolescents' appointment keeping. *J Adolesc Health Care*. 1984; 5(3):196-200.
- Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26(5):331-42.
- Conrad P. The meaning of medications: another look at compliance. *Soc Sci Med*. 1985; 20(1):29-37.
- Jordan MS. Aderência ao tratamento anti-retroviral em AIDS: revisão da literatura médica. In: PR Teixeira, Paiva RT, Shimma E, editors. *Ta difícil de engolir?* São Paulo: Nepaids; 2000.
- Zelikovsky N, Schast AP. Eliciting accurate reports of adherence in a clinical interview: development of the Medical Adherence Measure. *Pediatr Nurs*. 2008; 34(2):141-6.
- Poor adherence to long-term treatment of chronic diseases is a worldwide problem. *Rev Panam Salud Publica*. 2003; 14(3):218-21.
- Winnick S, Lucas DO, Hartman AL, Toll D. How do you improve compliance? *Pediatrics*. 2005; 115(6):718-24.
- World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. Geneva: WHO; 2003.
- Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Cien Saude Colet*. 2003; 8(3):775-82.
- Machado M, O'Brodovich R, Krahn M, Einarson TR. International drug price comparisons: quality assessment. *Rev Panam Salud Publica*. 2011; 29(1):46-51.
- Ravisha MS, Tullu MS, Kamat R. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: clinical profile of 550 cases in India. *Arch Med Res*. 2003; 34:382-7.
- Arrivillaga M, Ross M, Useche B, Alzate ML, Correa D. Social position, gender role, and treatment adherence among Colombian women living with HIV/AIDS: social determinants of health approach. *Rev Panam Salud Publica*. 2009; 26(6):502-10.
- Lima TM, Meiners MMA, Soler O. Perfil de adesão ao tratamento de pacientes hipertensos atendidos na Unidade Municipal de Saúde de Fátima, em Belém, Pará, Amazônia, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2010; 1(2):113-20.
- Oliveira VZ, Gomes WB. Comunicação médico-paciente e adesão ao tratamento em adolescentes portadores de doenças orgânicas crônicas. *Est Psicol*. 2004; 9(3):459-69.
- Weiss L, French T, Finkelstein R, Waters M, Mukherjee R, Agins B. HIV-related knowledge and adherence to HAART. *AIDS Care*. 2003; 15(5):673-9.
- Becker MH, Drachman, RH, Kirscht, J. Predicting mothers compliance with pediatric medical regimens. *J Pediatr*. 1972; 81(4):843-54.
- Reinehr T, Brylk K, Alexy U, Kersting M, Andler W. Predictors to success in outpatient training in obese children and adolescents. *Int J Obes*. 2003; 27:1087-92.
- Wright EC. Non-compliance-or how many aunts has Matilda? *Lancet*. 1993; 342(8876):909-13.
- Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet*. 2002; 360(9336):835-41.

37. Palanduz A, Gultekin D, Erdem E, Kayaalp N. Low level of compliance with tuberculosis treatment in children: monitoring by urine tests. *Ann Trop Paediatr.* 2003;23(1):47-50.
38. Ginsburg CM, McCracken GH Jr, Zweighaft TC. Serum penicillin concentrations after intramuscular administration of benzathine penicillin G in children. *Pediatrics.* 1982;69(4):452-4.
39. Babiker MA. Compliance with penicillin prophylaxis by children with impaired splenic function. *Trop Geogr Med.* 1986;38(2):119-22.
40. Lasmar LM, Camargos PA, Costa LF, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina CC, *et al.* Compliance with inhaled corticosteroid treatment: rates report by guardians and measured by the pharmacy. *J Pediatr.* 2007;83(5):471-6.
41. Nemes MI, Castanheira ER, Helena ET, Melchior R, Caraciolo JM, Basso CR, *et al.* Adesão ao tratamento, acesso e qualidade da assistência em Aids no Brasil. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(2):207-12.
42. Ou HT, Feldman SR, Balkrishnan R. Understanding and improving treatment adherence in pediatric patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(2):137-40.
43. Boechat PG, Melo MCB, Duarte MA. Comparação da efetividade do polietilenoglicol e hidróxido de magnésio no tratamento da constipação crônica funcional em crianças. *J Pediatr.* 2011;87(1):24-8.
44. Dagan R, Shvartzman P, Liss Z. Variation in acceptance of common oral antibiotic suspensions. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13(8):686-90.
45. Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, Schwarz UI, Dawson PA, Freeman DJ, Kim RB. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(1):11-20.
46. Oliveira BM, Viana MB, de Mattos Arruda L, Ybarra MI, Romanha AJ. Evaluation of compliance through specific interviews: a prospective study of 73 children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 2005;81(3):245-50.
47. Hommel KA, Mackner LM, Denson LA, Crandall WV. Treatment Regimen Adherence in Pediatric Gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(5):526-43.
48. DiMatteo MR. The role of effective communication with children and their families in fostering adherence to pediatric regimens. *Patient Educ Couns.* 2004;55:339-44.
49. Quittner AL, Modi AC, Lemanek KL, Ievers-Landis CE, Rapoff MA. Evidence-based assessment of adherence to medical treatments in pediatric psychology. *J Pediatr Psychol.* 2008;33(9):916-38.
50. Kahana S, Drotar D, Frazier T. Meta-analysis of psychological interventions to promote adherence to treatment in pediatric chronic health conditions. *J Pediatr Psychol.* 2008;33(6):590-611.
51. Pai AL, Drotar D. Treatment adherence impact: the systematic assessment and quantification of the impact of treatment adherence on pediatric medical and psychological outcomes. *J Pediatr Psychol.* 2010;35(4):383-93.
52. Dean AJ, Walters J, Hall A. A systematic review of interventions to enhance medication adherence in children and adolescents with chronic illness. *Arch Dis Child.* 2010;95(9):717-23.