

Fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C: revisão integrativa

Factors associated with hepatitis C treatment adherence:
an integrative review

Layla Tatiane Côco (<https://orcid.org/0000-0002-0885-249X>)¹

Giovanni Faria Silva (<https://orcid.org/0000-0001-6129-7045>)²

Fernando Gomes Romeiro (<https://orcid.org/0000-0002-9394-6895>)²

Ana Teresa de Abreu Ramos Cerqueira (<https://orcid.org/0000-0003-2374-8890>)¹

Abstract *This integrative review examined factors associated with hepatitis C treatment adherence. The articles included were published in English, Spanish and Portuguese in the Lilacs, Medline, PsycINFO, Web of Science, Scopus and CINAHL databases, between 2000 and 2019. Initially, 540 publications were found and, after applying the study inclusion criteria, 22 articles were selected. Percentage non-adherence to treatment ranged from 12% to 32%. The variables identified as facilitating adherence were: receiving treatment for psychiatric disorders identified during treatment; knowing about medications and disease; receiving less complex treatment with greater likelihood of cure; fewer adverse events; social support; doctor-patient communication; and/or being in relationships. Barriers to adherence identified were: presence of depressive symptoms and other mental disorders; abuse of alcohol and psychoactive substances; education; age; ethnicity; unemployment; not having a steady partner; stigma; distance from health services; and the complexity and adverse effects of treatment. This review identified gaps in research on adherence.*

Key words *Treatment adherence; Hepatitis C, Review*

Resumo *Esta revisão integrativa propôs-se a analisar na literatura da área estudos sobre fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C. Foram pesquisados artigos, publicados em inglês, espanhol e português, nas bases de dados Lilacs, Medline, PsycINFO, Web of Science, Scopus e CINAHL, entre os anos 2000 a 2019. Foram obtidas, inicialmente, 540 publicações e, posteriormente, aplicando-se os critérios de inclusão estabelecidos, foram selecionados 22 artigos. Constatou-se nos artigos analisados que a porcentagem de não adesão ao tratamento variou de 12% a 32%. Foram identificados como facilitadores da adesão: receber tratamento para transtornos psiquiátricos identificados durante o tratamento, ter conhecimento sobre os medicamentos e doença, receber tratamento menos complexo e com maior possibilidade de cura, apresentar menor número de eventos adversos, ter apoio social e bom vínculo com o médico. Foram identificadas como barreiras à adesão: presença de sintomas depressivos e de outros transtornos mentais, uso abusivo de álcool e substâncias psicoativas, baixa escolaridade, idade (ser mais jovem); etnia (afro-americanos), desemprego, não ter parceiro fixo, relatar estigma, distância do serviço de saúde, complexidade e eventos adversos do tratamento. Foram também identificadas lacunas nas pesquisas sobre adesão.*

Palavras-chave *Adesão ao tratamento, Hepatite C, Revisão*

¹ Departamento de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Av. Prof. Mário Rubens Guimaraes Montenegro s/n, Distrito de Rubião Júnior. 18618-970 Botucatu SP Brasil. layla.coco@unesp.br

² Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Botucatu SP Brasil.

Introdução

Com o desenvolvimento de proposta terapêutica efetiva, que utiliza agentes antivirais de ação direta para a cura da infecção pelo vírus da hepatite C, tornou-se ainda mais importante garantir a adesão ao tratamento¹. A hepatite C, com prevalência mundial de aproximadamente 1%, atinge mais de 71 milhões de indivíduos², sendo responsável por 400 mil óbitos anuais, devido as suas principais complicações: cirrose hepática (CH) e carcinoma hepatocelular (CHC)³.

O tratamento para hepatite C com os agentes antivirais de ação direta de segunda geração como sofosbuvir, simeprevir, ledipasvir/sofosbuvir, velpatasvir/sofosbuvir, ombitasvir/paritraprevir/ritonavir e glecaprevir/pibrentasvir com ou sem ribavirina (RBV) tornaram-se disponíveis a partir de 2014 e substituíram o tratamento até então existente para hepatite C, que preconizava o uso de interferon peguilhado (PEG-IFN) associado à ribavirina (PEG-IFN+RBV) em diversos esquemas, a depender do genótipo do vírus⁴⁻⁶.

O acesso ao tratamento com os agentes antivirais de ação direta no Brasil está disponível desde 2015 no Sistema Único de Saúde (SUS), no entanto, em muitos países e regiões, é ainda um obstáculo devido ao alto custo dos medicamentos, tendo sido estabelecidos critérios para este acesso^{5,6}.

O esquema deste novo tratamento consta de um a dois comprimidos via oral, em contraposição ao tratamento anterior, em que o paciente necessitava de injeção subcutânea, Interferon Peguilhado, semanalmente, e exigia-se ainda a ingestão de comprimidos de Ribavirina. Além das mudanças nos medicamentos e na forma de administrá-los, o tratamento atual tem menor duração – 8 a 24 semanas em relação às até 72 semanas nos esquemas anteriores – com possibilidade de menor número de eventos adversos.

A taxa de resposta virológica sustentada (RVS), que significa a cura da infecção pelo vírus da hepatite C, com este novo tratamento, é de 90-95%^{4,7}. Como assinalam Buti e Esteban⁸ e Campos Fernández de Sevilla *et al.*¹, a eficácia do tratamento pode variar de acordo com diversos fatores como genótipo do vírus, gravidade da doença e a adesão ao tratamento. Estudos com esses novos medicamentos sugerem que um alto nível de adesão é essencial para atingir a resposta virológica sustentada e reduzir o desenvolvimento de resistência aos medicamentos, prejudicando possíveis tratamentos futuros^{9,10}.

Torna-se importante, portanto, considerar que a adesão ao tratamento é um processo dinâ-

mico e multifatorial¹¹ que precisa ser analisado, avaliado e compreendido para ser estimulado no tratamento da hepatite C com os agentes antivirais de ação direta.

O estudo da adesão ao tratamento é permeado por muita diversidade, devido à falta de uniformidade na literatura com relação ao conceito, à terminologia empregada e diferentes medidas de avaliação da adesão^{11,12}. Essa ausência de padronização tem impedido comparações entre resultados de pesquisas e limitado a implementação de procedimentos e ações eficazes para se aumentar a adesão às práticas em saúde^{11,12}.

Adotou-se, neste estudo, como definição de adesão “a medida em que o comportamento de uma pessoa – tomar o medicamento, seguir a dieta recomendada e/ou implementar mudanças de estilo de vida – corresponde às recomendações fornecidas por um profissional da saúde”¹¹(p.3).

A complexidade desse fenômeno advém do fato de que o comportamento de aderir resulta da interação de fatores de diferentes naturezas, que podem ser agrupados em: a) fatores individuais; b) fatores socioeconômicos; c) fatores relacionados ao serviço e aos profissionais de saúde; d) fatores relacionados à doença; e e) fatores relacionados ao próprio tratamento^{11,13-15}.

No contexto clínico, bem como no contexto de pesquisa, há discussões e divergências relativas à melhor forma de se avaliar a adesão, visto que nenhum método pode ser considerado padrão-ouro^{14,16}. Os principais métodos são conhecidos como métodos diretos e indiretos. São consideradas medidas indiretas de avaliação da adesão ao tratamento: autorrelato, contagem de pílulas, registros de farmácia e prontuários, dispositivos eletrônicos e o diário do paciente. As medidas diretas são: detecção do medicamento no sangue e nível sérico terapêutico^{11,13-16}. Uma alternativa para se aprimorar avaliação da adesão tem sido a utilização de métodos combinados^{14,15}.

Além das diferentes formas de monitoramento, há diferentes padrões para considerar, nos estudos quantitativos^{13,16}, uma pessoa como aderente ou não ao tratamento. Pesquisas de natureza qualitativa sobre esse tema também são importantes e serão incluídas na presente revisão por possibilitarem aprofundar a compreensão de fenômenos relativos à adesão, pela perspectiva do paciente, como fatores sociais, culturais, psicológicos, relacionados ao serviço de saúde, ao relacionamento entre pacientes e profissionais de saúde e os relativos ao tratamento¹⁶.

Considerando a insuficiência do conhecimento sistematizado sobre fatores que podem favore-

cer o comportamento de adesão aos tratamentos da hepatite C, a complexidade que perpassa a compreensão de tal comportamento e sua fundamental importância para o sucesso do tratamento com os agentes antivirais de ação direta, é relevante identificar e analisar estudos com vistas a identificar variáveis associadas à adesão ao tratamento da hepatite C, o que é de extrema importância, seja pela gravidade da doença, pela complexidade e custo do tratamento, pela exigência da adesão completa para se obter a RVS e impacto pessoal e social da doença e de seu tratamento, que faz dela um problema de saúde pública.

Assim sendo, foram estabelecidos como objetivos dessa revisão integrativa: identificar, descrever e analisar, em pesquisas publicadas de janeiro de 2000 a outubro de 2019, fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C.

Método

Para atender a esses objetivos, utilizou-se a revisão integrativa^{17,18}, para que pudessem ser incluídos na análise estudos com diferentes delineamentos metodológicos, possibilitando identificar e analisar os múltiplos fatores que podem se associar ao comportamento de aderir ao tratamento: estudos observacionais, estudos transversais e estudos de delineamento qualitativo.

A revisão integrativa exige a realização de seis passos: (1) seleção do tema e elaboração da pergunta de pesquisa; (2) estabelecimento de critérios de inclusão de estudos da literatura; (3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; (4) avaliação dos estudos; (5) interpretação dos resultados e (6) apresentação da revisão^{17,18}.

A presente revisão integrativa teve como pergunta norteadora: “Quais fatores associam-se à adesão ao tratamento da hepatite C?”. Para realizar esta revisão, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Palavras-chave não indexadas foram também incluídas, com intuito de abranger maior número de publicações, a partir de três grupos de palavras-chaves, combinadas pelo método boleano OR e AND: (“hepatitis C” [MeSH Terms] OR “hep C”[Title/Abstract] OR HCV[-Title/Abstract] OR “hepatitis c, chronic”[MeSH Terms]) AND Adherence[Title/Abstract] OR “medication adherence”[MeSH Terms] OR “treatment adherence”[All Fields] OR “treatment compliance”[All Fields] OR nonadherence[Title/Abstract] OR nonadherent[Title/Abstract]

OR Compliance[Title/Abstract] OR “patient compliance”[MeSH Terms] OR noncompliance[Title/Abstract] OR noncompliant[Title/Abstract]) AND (“psychological factor”[TIAB] OR “psychological predictor”[TIAB] OR “psychological influence”[TIAB] OR “facilitators”[TIAB] OR “psychological barriers”[TIAB] OR “psychosocial factors”[All Fields] OR “psychosocial barriers”[All Fields] OR “psychosocial influence”[All Fields] OR “socioeconomic factors”[-MeSH Terms] OR barriers [All Fields])).

A busca de dados foi realizada em outubro de 2019 e os artigos foram selecionados das bases de dados eletrônicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *PsycINFO*, *Web of Science*, *Scopus* e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL).

Adotaram-se como critérios de inclusão para presente revisão artigos com a temática da adesão ao tratamento da hepatite C em pacientes adultos publicados entre janeiro de 2000 e outubro de 2019 em português, inglês ou espanhol. Foram critérios de exclusão teses, artigos oriundos de revisões, estudos de intervenção e artigos duplicados. As publicações indexadas em mais de um banco de dados foram extraídas do banco em que foram primeiramente identificadas, eliminando-se assim as ocorrências duplicadas.

Para definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados, foi desenvolvido pelos autores um instrumento de coleta de dados para sistematização dos artigos referentes a ano de publicação, autoria, periódico, delineamento, tamanho amostral, país de origem do artigo, objetivo do estudo, tipo de tratamento medicamentoso, método utilizado para avaliar adesão e resultados significativos.

A etapa inicial deste estudo para busca das referências foi realizada pelo primeiro revisor por meio da leitura dos títulos dos artigos encontrados nas bases de dados. Na segunda etapa, foi realizada leitura dos resumos dos artigos. Já na terceira e última etapa, houve a leitura na íntegra dos estudos para confirmar todos os critérios estabelecidos. Na segunda e terceira etapa, a leitura e análise dos artigos foram realizadas por dois pesquisadores independentes visando evitar vieses de seleção. As discordâncias foram discutidas e avaliadas conjuntamente.

Os estudos foram agrupados a partir dos cinco fatores que poderiam estar associados ao comportamento de adesão^{11,12}: *Fatores individuais* - mudanças de hábito de vida, sintomas psicológi-

cos, abuso de álcool e outras substâncias e presença de transtornos psiquiátricos; *Fatores socioeconômicos* - idade, sexo, etnia, nível de escolaridade, situação profissional, situação conjugal condições habitacionais, apoio social e estigma; *Fatores relacionados ao serviço e aos profissionais de saúde* - relação e comunicação entre paciente e profissional da saúde, limitações do serviço de saúde, acesso aos serviços e medicamentos; *Fatores relacionados à doença* - genótipo, sintomatologia, comorbidade; *Fatores relacionados ao tratamento* - número de comprimidos a ser tomado por dia, tipo de tratamento, tratamentos prévios e eventos adversos.

A análise dos fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C foi realizada de forma detalhada e crítica, explorando as relações entre os temas, procurando explicações para os resultados diferentes ou conflitantes nos diferentes estudos. Os artigos foram classificados de acordo com o nível de evidência, adotando a proposta de Melnyk e Fineout-Overholt¹⁹.

Resultados e discussão

A busca nos bancos de dados encontrou 540 artigos, e, na etapa inicial, a partir da leitura dos títulos foram selecionados 80 artigos para leitura dos resumos, excluindo artigos com outras temáticas. Após leitura e discussão conjunta dos resumos, realizadas pelos dois revisores, foram excluídas as referências que não avaliavam fatores associados à adesão, estudos de intervenção e artigos de revisão, selecionando-se com este procedimento 48 pesquisas para leitura na íntegra. Feita a leitura na íntegra, pelos dois revisores, mais 24 estudos foram excluídos por não terem investigado fatores associados à adesão (16) e outros (8) por serem estudos de intervenção (Figura 1).

Conforme Quadro 1, compuseram o *corpus* de análise 22 artigos, que apresentavam as seguintes características: escritos em língua inglesa, publicados nos anos de 2001 a 2019, predominantemente desenvolvidos nos Estados Unidos (54%), na Austrália (18%) e no continente Europeu – Espanha, Alemanha e França (18%) –, além de uma pesquisa realizada no Paquistão (5%) e outra no Brasil (5%). O fato de encontrar apenas um estudo na América do Sul parece indicar que os estudos sobre fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C são ainda raros nos países latino-americanos.

Os artigos foram localizados em 18 periódicos, apresentados no Quadro 2. As revistas *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *Digestive Diseases and Sciences* e *Journal of Clinical*

Gastroenterology foram as que apresentaram a maior parte dos artigos incluídos nessa revisão (32%).

Em relação à distribuição temporal dos estudos, 46% haviam sido publicados nos últimos cinco anos, três em 2019, dois em 2018, dois em 2017 e três em 2015, outros três datam o ano de 2013, quatro em 2011 e um nos anos de 2014, 2010, 2008, 2007 e 2001. Considerando-se as datas de publicação dos estudos, nota-se que investigações de fatores associados à adesão ao tratamento são relativamente recentes na literatura.

Em relação aos desenhos metodológicos, sete pesquisas (32%) tinham delineamento qualitativo e 15 pesquisas (68%) delineamento quantitativo, predominando entre essas os estudos observacionais do tipo coorte (87%) – três coortes retrospectivas – e dois estudos de corte transversal (13%). O tamanho amostral apresentou variação nos estudos quantitativos, variando de estudos com 71 a 5706 participantes, sendo cinco estudos multicêntricos¹³⁻¹⁷.

Avaliação dos resultados obtidos em relação à adesão ao tratamento nos estudos selecionados

Observando-se as publicações inseridas nesta revisão, foi possível constatar que a maioria delas utilizou, predominantemente, como critério para avaliar adesão, a proporção de doses tomadas em relação às doses prescritas. A porcentagem de não adesão ao tratamento, segundo os critérios estabelecidos em cada uma das pesquisas aqui analisadas, variou de 12% a 32%.

O autorrelato foi utilizado em 23% dos estudos²⁰⁻²⁴, 14% utilizaram registros de farmácia²⁵⁻²⁷, 14% métodos combinados²⁸⁻³⁰, 9% monitoramento eletrônico^{31,32}, 4% utilizaram registro da enfermagem sobre administração semanal da injeção de PEG-IFN³³, 4% utilizaram dados do prontuário (comparecimento para iniciar o tratamento, comparecimento nos retornos médicos, ausência de recaída no uso de drogas injetáveis ou álcool e ausência de abandono de tratamento)³⁴, 9% utilizaram o registro em prontuário da conclusão do tratamento^{35,36} e 23%, os estudos qualitativos³⁷⁻⁴¹, não mediram objetivamente a adesão.

Foram ainda utilizados diferentes critérios para se considerar a adesão como satisfatória: 80% a 100% do uso adequado dos medicamentos prescritos. Portanto, chama-se atenção para o fato de que, como os estudos utilizaram diferentes padrões e formas de monitoramento da adesão, torna-se difícil estabelecer comparações de resultados entre as pesquisas.

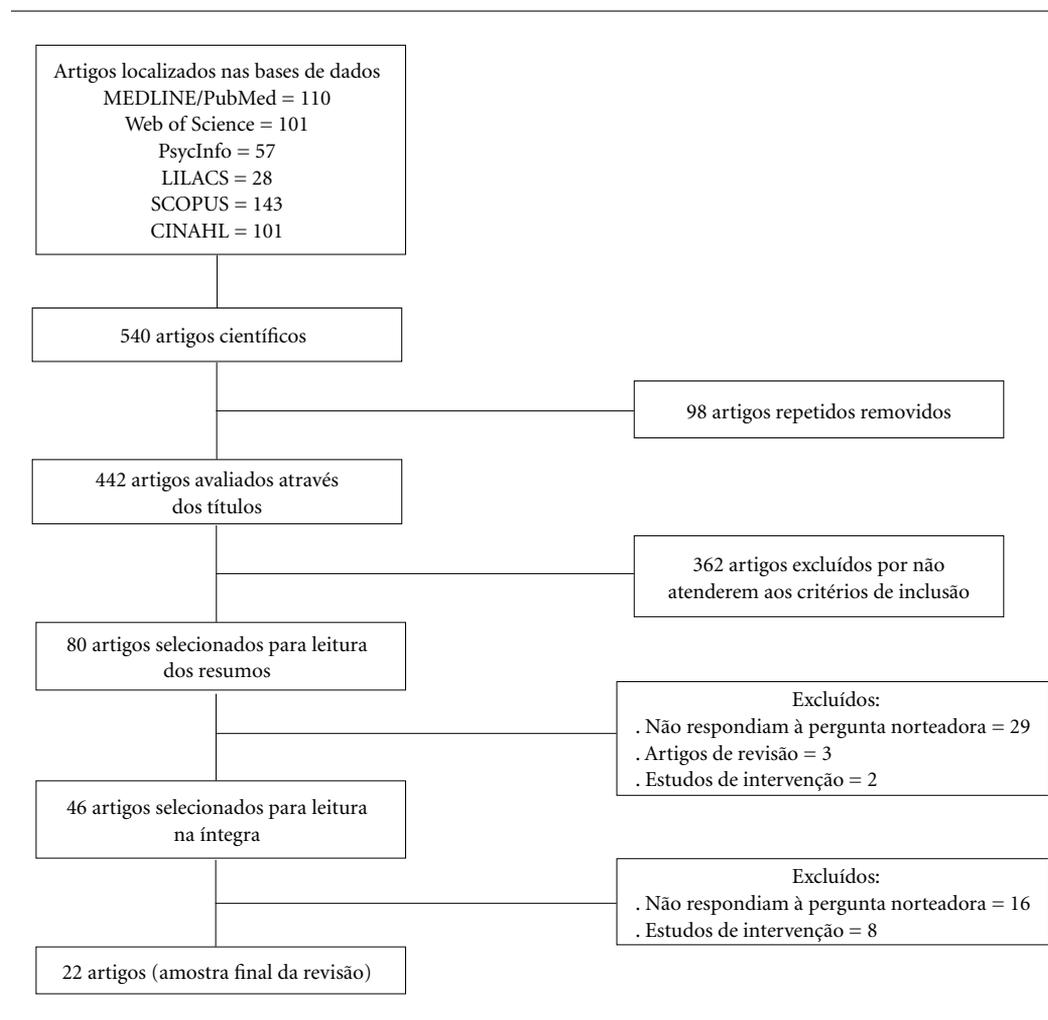


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos trabalhos avaliados.

Fonte: Autores.

Assim, pode-se concluir que os padrões para avaliar a adesão e aperfeiçoamento das formas de medida da mesma ainda carecem de aprimoramento. Vale ressaltar que até o presente momento, não existe um método que possa ser considerado “padrão ouro” para avaliar o comportamento de adesão^{14,15}, mas o autorrelato ainda tem sido o mais utilizado, já que se trata de um método rápido, de baixo custo, flexível, de fácil aplicação, entretanto, há que se apontar suas limitações: seu caráter subjetivo, e assim, a possível superestimação da adesão por parte do paciente^{12,15}.

Adesão e fatores relacionados ao tratamento

A adesão ao tratamento com interferon associado à ribavirina foi avaliada em 13 estudos (59%), outros cinco (23%) avaliaram adesão aos agentes antivirais de ação direta, um estudo (4%) avaliou adesão em pacientes que estavam em tratamento com interferon associado à ribavirina ou pacientes que participaram de ensaio clínico de fase II que avaliou a combinação de antivirais de ação direta com ribavirina e interferon. Três (13%) não especificaram o tratamento realizado.

Quadro 1. Características dos estudos selecionados sobre fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C.

Ano	Autores	Delineamento	N	País	Objetivo	Tipo de tratamento	Medida para avaliação da adesão	Resultados
2001	Kraus et al. ³⁴	Coorte	74	Alemanha	Investigar sintomas psiquiátricos, problemas interpessoais, diferentes modos de aquisição da hepatite C e fatores socio-demográficos como possíveis variáveis associadas a adesão	Interferon (IFN)-a-2b com ou sem Ribavirina	Comparecer para iniciar o tratamento; Comparecer aos retornos médicos; Manter abstinência e não abandonar o tratamento	<i>Preditores de não adesão:</i> Ansiedade fóbica (p=0.04); depressão (p=0.01); hostilidade (p<0.01); intrusividade (p=0.01).
2007	Sylvestre e Clements ²⁹	Coorte	71	Estados Unidos	Avaliar o tratamento da hepatite C em usuários de heroína em tratamento de manutenção com metadona	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina	Método Combinado: Autorrelato + Registros de dispensação de medicamentos	<i>Preditores de não adesão:</i> Uso regular de substância (p=0.03); transtorno psiquiátrico preexistente (p=0.04). <i>Preditor de adesão:</i> Iniciar medicação psiquiátrica durante o tratamento (p=0.02). Associação significativa entre adesão e RVS
2008	Martín-Santos et al. ³⁵	Coorte	176	Espanha	Investigar incidência de ansiedade e depressão, tratamento dos sintomas e associação com adesão ao tratamento da hepatite C	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina	Tomar >80% do medicamento	Incidência de 36% de transtorno depressivo e ansioso, maior nas quatro primeiras semanas de tratamento. Imigrantes em comparação com não imigrantes mostraram maior incidência de transtorno depressivo e ansioso (p=0.005). <i>Preditor de não adesão:</i> Transtorno depressivo e ansioso (p<0.04).
2010	Melin et al. ²¹	Coorte (multicêntrico)	1.860	França	Investigar RVS, adesão e qualidade de vida em dependentes químicos e em pacientes sem histórico de dependência	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina	Autorrelato	Adesão, RVS e qualidade de vida em dependentes semelhantes à de pacientes sem dependência.
2011	Grebely et al. ³³	Coorte (multicêntrico)	163	Austrália	Avaliar adesão ao tratamento em pessoas com diagnóstico recente de hepatite C	Interferon (IFN)-a-2b com ou sem Ribavirina	Registro da administração de PEG-IFN	<i>Preditor de adesão:</i> Escolaridade (possuir ensino superior) (p=0.02).

continua

Quadro 1. Características dos estudos selecionados sobre fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C.

Ano	Autores	Delineamento	N	País	Objetivo	Tipo de tratamento	Medida para avaliação da adesão	Resultados
2011	Marcellin et al. ²⁰	Coorte (multicêntrico)	1.860	França	Avaliar adesão ao tratamento, identificar fatores associados e coerência da adesão entre o relato do paciente e do médico	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina	Autorrelato do paciente + Autorrelato do médico	Autorrelato do paciente e médico foram discordantes, com uma superestimação da adesão de 20% a 30% por parte dos médicos. <i>Preditores de adesão:</i> Vírus genótipo 3 (p=0.02); coinfecção HIV (p=0.003); primeiro tratamento (p=0.03), distância do centro de referência (p=0.024) e abstinência durante o tratamento (p<0.01).
2011	Re et al. ²⁶	Coorte retrospectiva	5.706	Estados Unidos	Avaliar a relação entre adesão e resposta virológica precoce (RVP), mudanças na adesão ao longo do tratamento e fatores de risco para não adesão	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina	Registro de dispensação de medicamento	RVP foi maior em pacientes com maiores taxas de adesão ao tratamento. Em relação à resposta virológica sustentada (RVS) foi maior em indivíduos com níveis mais altos de adesão ao interferon e ribavirina durante o segundo, terceiro e quarto intervalos de avaliação da adesão para pacientes genótipos 1 e 4.
2011	Wagner et al. ²²	Coorte	72	Estados Unidos	Avaliar características de pacientes coinfectados com HIV associadas à adesão, conclusão do tratamento e RVS	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina	Autorrelato (Escala visual analógica)	<i>Preditor de não adesão:</i> Transtorno psiquiátrico (p=0.04).
2015	Bonner et al. ³¹	Coorte (multicêntrico)	401	Estados Unidos	Identificar associação entre características do paciente e expectativa de autoeficácia antes e durante o tratamento e associação entre expectativa de autoeficácia e adesão ao tratamento	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina	Monitoramento eletrônico	Expectativa de autoeficácia associou-se a estar em um relacionamento, escolaridade, possuir plano de saúde e estar menos deprimido. Maior comunicação na semana 24 reduziu o risco de doses perdidas entre a semana 24 a 48 de tratamento.

continua

Quadro 1. Características dos estudos selecionados sobre fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C.

Ano	Autores	Delineamento	N	País	Objetivo	Tipo de tratamento	Medida para avaliação da adesão	Resultados
2013	Evon et al. ³²	Coorte	48	Estados Unidos	Identificar características do paciente associadas à prevalência, doses perdidas e parar o tratamento	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina	Monitoramento eletrônico	<i>Preditores de não adesão:</i> Idade (ser mais jovem) ($p<0.001$); etnia (afro-americanos) ($p<0.001$); desemprego ($p<0.001$); não estar em relacionamento conjugal ($p=0.029$).
2013	Re et al. ²⁵	Coorte retrospectiva	333	Estados Unidos	Avaliar a presença de transtorno depressivo, transtorno bipolar, esquizofrenia, tratamento de manutenção com metadona da dependência química como possíveis barreiras à adesão em pacientes coinfectados com HIV	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina	Registro de dispensação de medicamento	<i>Preditor de não adesão:</i> Tratamento com metadona para dependência ($p=0.04$).
2015	Batool e Kausar ²³	Transversal	100	Paquistão	Examinar mudanças nos comportamentos relacionados à saúde antes e depois do diagnóstico e a relação entre estes comportamentos e adesão	Não informado	Autorrelato (Escala de Morisky)	<i>Preditores de adesão:</i> Dieta saudável; mudança de o comportamento alimentar ($p<0.01$). <i>Preditor de não adesão:</i> Cansaço ($p<0.05$).
2017	Vieira-Castro e Oliveira ²⁷	Transversal	121	Brasil	Avaliar o impacto do consumo de álcool em pacientes em tratamento para hepatite C	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina	Registro de dispensação de medicamento	<i>Preditor de não adesão:</i> Descontinuidade do tratamento foi maior entre pacientes que consumiam álcool durante o tratamento (66,7% vs 21,4%) e entre os não abstinentes por pelo menos 6 meses (72,7% vs 15,4%).
2018	Cunningham et al. ²⁸	Coorte (multicêntrico)	103	Austrália	Estudar associação entre adesão ao tratamento e uso recente de drogas injetáveis	Sofosbuvir e velpatasvir	Método Combinado: Monitoramento eletrônico + Contagem de comprimidos + Autorrelato	<i>Preditor de não adesão na baseline:</i> Uso de drogas injetáveis (cocaína e anfetaminas) no último mês ($p=0.019$). <i>Preditores de não adesão durante o tratamento:</i> não abstinente ($p=0.023$); desvio no horário da administração ($p<0.001$).

continua

Quadro 1. Características dos estudos selecionados sobre fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C.

Ano	Autores	Delineamento	N	País	Objetivo	Tipo de tratamento	Medida para avaliação da adesão	Resultados
2019	Chehl et al. ³⁶	Coorte retrospectiva	1.328	Estados Unidos	Avaliar se pacientes tratados em ambulatório estruturado de hepatite C apresentaram maior adesão ao tratamento comparados àqueles tratados em clínica geral de hepatologia	sofosbuvir, sofosbuvir/daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/simeprevir, elbasvir/grazoprevir ou dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina	Apresentar RVS	<i>Preditores de adesão:</i> Pacientes em tratamento em serviço estruturado de hepatite C apresentaram maior adesão ao tratamento comparado com aqueles em tratamento em serviço geral de hepatologia (p<0001) Outros achados: idade (ser mais velho) (p=0.0001); sexo feminino (p=0.05).
2014	North et al. ³⁷	Qualitativo	48	Estados Unidos	Examinar barreiras e facilitadores percebidos pelos pacientes para o tratamento da hepatite C	Não informado	Não avaliou a adesão	<i>Facilitadores para o tratamento:</i> Apoio social. <i>Barreiras para o tratamento:</i> Estigma; não receber informações adequadas; problemas de comunicação com o médico; dificuldades financeiras; dificuldades logísticas; o curso assintomático da doença e realizar um tratamento difícil com a possibilidade de não atingir a resposta esperada.
2015	Evon et al. ³⁸	Qualitativo	21	Estados Unidos	Percepções de pessoas com hepatite C sobre fatores que facilitaram ou dificultaram a adesão ao tratamento	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina ou antivirais de ação direta com Interferência (IFN)-a-2b e Ribavirina	Não avaliou a adesão	<i>Facilitadores para adesão:</i> Maior conhecimento e informações sobre a doença e importância da adesão; locus interno de controle; pensamentos otimistas; motivos sociais, principalmente a relação com o médico. <i>Barreiras para adesão:</i> Estar ocupado no horário do medicamento; responsabilidades familiares; trabalho; mudanças na rotina diária atrapalhavam de tomar o medicamento particularmente quando envolviam estar longe de casa sem os medicamentos; horário de dormir/acordar; eventos adversos, na maioria das vezes, náusea, levou-os a evitar intencionalmente tomar o medicamento.

Quadro 1. Características dos estudos selecionados sobre fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C.

Ano	Autores	Delineamento	N	País	Objetivo	Tipo de tratamento	Medida para avaliação da adesão	Resultados
2015	Sublette et al. ³⁹	Qualitativo	20	Austrália	Percepções de pacientes sobre fatores que influenciaram sua decisão de iniciar o tratamento, aderir e concluir o tratamento	Interferon (IFN)-a-2b e Ribavirina	Não avaliou a adesão	<i>Iniciar o tratamento:</i> Medo da morte; estigma; vergonha. <i>Facilitadores para adesão:</i> Apoio social; receber informações e orientações personalizadas com suas necessidades e estilo de vida. <i>Barreiras para adesão:</i> Complexidade do tratamento; eventos adversos; falta de apoio social, estigma; limitações do sistema de saúde.
2017	Sublette et al. ⁴⁰	Qualitativo	40	Austrália	Comparar e contrastar as perspectivas de pacientes e profissionais da saúde sobre facilitadores e barreiras ao tratamento	Não informado	Não avaliou a adesão	<i>Facilitadores para adesão:</i> Apoio social; Comunicação entre paciente e profissional da saúde. <i>Barreiras para adesão:</i> Estigma; dificuldades de comunicação entre paciente e profissional da saúde; limitações do serviço de saúde.
2018	Giordano et al. ²⁴	Qualitativo	12	Estados Unidos	Explorar as perspectivas de militares veteranos sobre facilitadores da adesão ao tratamento da hepatite C	Antivirais de ação direta não especificado	Autorrelato (Escala de Morisky)	<i>Facilitadores para adesão:</i> Ter conhecimento sobre os prós e contras do novo tratamento <i>versus</i> o antigo; novo tratamento ser uma esperança realística para a cura; tratamento mais fácil; integrar o tratamento em suas rotinas diárias preexistentes; elaborar estratégias comportamentais para gerenciar os eventos adversos do tratamento e tempo de tratamento; maior capacidade de gerenciamento dos eventos adversos; disponibilidade dos medicamentos; experiência negativa com o tratamento anterior; comunicação clara e honesta com o médico; bom vínculo com o profissional de saúde; confiança no profissional de saúde; apoio social; conhecimento sobre o valor do medicamento e estrutura do serviço de saúde.

continua

Quadro 1. Características dos estudos selecionados sobre fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C.

Ano	Autores	Delineamento	N	País	Objetivo	Tipo de tratamento	Medida para avaliação da adesão	Resultados
2019	Patel et al. ³⁰	Qualitativo	40	Estados Unidos	Identificar as barreiras e facilitadores da adesão ao tratamento com os agentes virais de ação direta	Antivirais de ação direta - não especificado	Método combinado: Autorrelato + Contagem de Comprimidos	<p><i>Facilitadores para adesão em entrevista pré-tratamento:</i> Possibilidade de incorporar o tratamento na rotina; alta possibilidade de cura; ter confiança no profissional; sentir-se satisfeito com equipe; seguir as orientações.</p> <p><i>Facilitadores para adesão em entrevista pós-tratamento:</i> Receber resultados positivos sobre a resposta ao tratamento e eventos adversos mínimos.</p> <p><i>Barreiras para adesão em entrevista pré-tratamento:</i> Esquecimento não intencional; eventos adversos.</p> <p><i>Barreiras para adesão em entrevista pós-tratamento:</i> Dificuldade em incorporar o tratamento na rotina; esquecimento.</p>
2019	Skolnik et al. ⁴¹	Qualitativo	48	Estados Unidos	Percepção dos profissionais da saúde e dos pacientes sobre fatores que contribuem para conclusão do tratamento	Antivirais de ação direta - não especificado	Não avaliou a adesão	<p><i>Facilitadores:</i> Percepções sobre os tratamentos atuais e seus efeitos colaterais em comparação com experiência prévia; percepção de melhora dos sintomas atribuída ao início ou conclusão do tratamento; otimismo em relação a RVS e/ou possibilidade de melhoria da saúde ou longevidade da vida, de modo que eles sentiam motivado para concluir o tratamento; confiança no profissional, empatia do mesmo, tempo de consulta e apoio do profissional contribuindo para a conclusão do tratamento; descrições de hábitos consistentes e curativos e rotinas que contribuíram para o tratamento, incluindo suporte social, calendários e outras estratégias para adesão a medicamentos e consultas. Todos os facilitadores relatados pelos profissionais da saúde foram relatados pelos pacientes.</p>

Fonte: Autores.

Quadro 2. Distribuição dos artigos publicados segundo periódico.

Periódicos	N
AIDS Behavior	1
AIDS Research and Treatment	1
Alimentary Pharmacology & Therapeutics	1
Annals of Internal Medicine	1
Arq Gastroenterol	1
BMC Health Services Research	1
Digestive Diseases and Sciences	2
European Journal of Gastroenterology & Hepatology	3
Journal of Clinical Gastroenterology	2
Journal of Behavioural Sciences	1
Journal of Health Psychology	1
Journal of Viral Hepatitis	1
Hepatology	1
Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver	1
Medicine	1
Psychology & Health	1
International Journal of Drug Policy	1
The Qualitative Report	1
Total	22

Fonte: Autores.

As pesquisas que avaliaram fatores associadas à adesão ao esquema de tratamento com interferon e ribavirina apontaram que a complexidade do tratamento, com injeções semanais e ingestão oral de muitos comprimidos, em diferentes horários, que exigiam mudanças na rotina e eram tratamentos longos foram variáveis consideradas como barreiras à adesão³⁷⁻³⁹. Associou-se também à menor adesão ao tratamento com PEG-IFN+RBV os eventos adversos provocados pelo uso de tais medicamentos: fadiga extrema, náusea, irritabilidade, perda de cabelo, erupções cutâneas e insônia^{30,38,39}. Além disso, ter o conhecimento da possibilidade de completar um tratamento complexo, difícil sem atingir a resposta esperada foi considerado como uma barreira à adesão³⁷. Outro estudo evidenciou que estar em primeiro tratamento associou-se com maior adesão ($p=0.02$)²⁰.

As pesquisas mais recentes, incluídas na presente revisão, as quais investigaram as variáveis associadas à adesão ao tratamento com os agentes antivirais de ação direta, mostram que a mudança do tratamento, em suas múltiplas dimensões,

poderá facilitar a adesão, por ser tratamento de menor complexidade e ocorrer em menor tempo^{24,30,41}. Destaca-se ainda como facilitador para a adesão ao tratamento atualmente prescrito e aqui analisado: as experiências pessoais negativas com tratamentos prévios realizados com interferon e ribavirina^{24,30,41}.

Soma-se a esses fatores o fato de que ter o conhecimento da maior possibilidade de cura com o tratamento utilizando os agentes antivirais de ação direta – maior eficácia – ser um facilitador para aderir ao tratamento^{24,30,41}, já que os tratamentos com interferon associados à ribavirina apresentavam baixa eficácia, com taxas de resposta virológica sustentada em torno de 50%^{3,7}.

Adesão e fatores individuais

Doze pesquisas analisaram fatores individuais associados à adesão ao tratamento. Nove (41%) dos 22 estudos investigaram a associação de presença de transtorno mental e/ou sintomas depressivos e ansiosos e adesão, quatro (44%) encontraram associação estatisticamente significativa ($p<0.04$ ³⁵; $p=0.01$ ³⁴; $p=0.04$ ²⁹; $p=0.04$ ²²). Contudo, o estudo de Marcellin *et al.*²⁰ apontou que iniciar tratamento psiquiátrico na vigência de sintomatologia depressiva ou ansiosa associou-se com aumento da adesão. Três destes estudos utilizaram escalas validadas para rastreamento de sintomas: *Symptom Checklist-90 Revised* (SCL-90-R)³⁴, *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)³⁵, *Beck Depression Inventory*³⁵, *Patient Health Questionnaire* (PHQ)²⁹. Outra pesquisa desenvolvida nos Estados Unidos obteve a informação sobre diagnóstico de depressão ou de outro transtorno psiquiátrico no prontuário do paciente²².

Apresentar transtorno mental anterior e durante o tratamento foi a variável mais pesquisada nos estudos analisados. Supõe-se que o interesse em avaliar a interferência de problemas psiquiátricos na adesão ao tratamento pode decorrer da alta prevalência de sintomas depressivos nesta população⁴², especialmente se recebem regimes (PEG-IFN+RBV) que possuem efeitos colaterais psiquiátricos significativos^{42,43} e a associação entre esses sintomas e não adesão ao tratamento em outras doenças crônicas, já foi evidenciada em meta-análise com mais de 18 mil participantes sobre depressão e adesão aos medicamentos no tratamento de doenças crônicas nos Estados Unidos. Nesse estudo as chances estimadas de um paciente deprimido ser não aderente é 1,76 vezes a chance de um paciente não deprimido⁴⁴.

Outro aspecto investigado como possível-

mente relevante para adesão ou não adesão foi o uso de substâncias psicoativas. Três pesquisas, incluídas na presente revisão, relataram associação estatisticamente significativa entre o uso regular de substâncias psicoativas (heroína, estimulantes, anfetamina, cocaína) e menores taxas de adesão $p < 0.01^{20}$; $p = 0.03^{29}$; $p = 0.023^{28}$. Ressalta-se que nesses estudos houve menor adesão ao tratamento em pessoas que usaram drogas injetáveis no mês anterior ao início do tratamento, e entre os que o fizeram uso durante o tratamento. Outro estudo evidenciou associação de menor adesão em usuários de heroína, em tratamento com metadona, evidenciando ainda associação entre maior taxa de adesão e RVS²⁵.

O único estudo realizado no Brasil, e incluído nesta revisão, indicou que o uso de álcool também se associou a taxas mais elevadas de descontinuidade do tratamento. Observou-se nesse estudo porcentagens superiores de descontinuidade do tratamento no grupo de pacientes que fazia uso de $>60\text{g}/\text{dia}$ de álcool (32%), e porcentagem ainda mais elevada entre pacientes que bebiam durante o tratamento (66,7% vs 21,4%) e também entre aqueles não abstinentes por pelo menos 6 meses (72,7% vs 15,4%). Esse estudo constatou ainda que em pessoas coinfectadas com HIV, e com adesão $<80\%$, ocorreu falha na obtenção de RVS²⁷. Diante da alta prevalência de uso de substâncias psicoativas entre pessoas com hepatite C, há muita preocupação com essa população, pois o uso de drogas injetáveis é, atualmente, o principal fator de risco para infecção pelo vírus da hepatite C na maioria dos países desenvolvidos¹⁰.

Estudo transversal, realizado no Paquistão²³, avaliou, em amostra de 100 indivíduos, comportamentos relacionados aos cuidados com a saúde antes e depois do diagnóstico da hepatite C e suas possíveis relações com a adesão, avaliada pela Escala de Morisky. Os resultados obtidos apontaram que comportamentos relacionados com a saúde melhoraram significativamente após o diagnóstico da doença, e houve associação significativa entre boas taxas de adesão e ter dieta saudável ($p < 0.01$) e apresentando modificação do comportamento alimentar ($p < 0.01$) e taxas de menor adesão foi associada a cansaço ($p < 0.05$).

Outras pesquisas constataram que barreiras ao tratamento estavam frequentemente relacionadas à perda de doses e atrasos de forma não intencional. Estar ocupado, esquecimento, preocupações com as responsabilidades da família e do trabalho ou ter uma mudança na rotina foram apontados como barreiras não intencionais relacionadas à não adesão^{38,39}.

Adesão e fatores socioeconômicos

A associação entre fatores socioeconômicos e adesão ao tratamento foi investigada em 13 pesquisas aqui analisadas. Investigações realizadas nos Estados Unidos identificaram menor adesão associada à idade, um desses estudos mostrando menor adesão ao uso de PEG-IFN entre indivíduos mais jovens (OR=0.76 (0.66, 0.88), $p = 0.003$), com taxas ainda mais baixas de adesão à RBV nas primeiras 24 semanas de tratamento. Reduzindo-se cinco anos na idade houve ainda aumento na probabilidade de perder as doses em 20% (OR=0.80 (0.72, 0.88), $p < 0.001$)³². Considerando-se o tratamento com agentes antivirais de ação direta, foi observado em um estudo que pessoas com mais idade ($p = 0.0001$) e do sexo feminino ($p = 0.05$) apresentaram maiores taxas de adesão³⁶.

Estudo de coorte desenvolvido na Austrália verificou menor adesão ao tratamento entre pessoas com menor nível escolaridade (sem ensino superior) ($p = 0.02$)³³. Já estudo realizado nos Estados Unidos indicou taxas de adesão mais baixas entre afro-americanos (OR=2.22 (1.51, 3.27), $p < 0.001$), comparativamente a caucasianos, entre desempregados (OR=2.57 (1.68, 3.92), $p < 0.001$ comparativamente a empregados e entre os que não tinham um relacionamento conjugal (OR=2.00 (1.23, 3.28) $p = 0.029$)³².

Chama-se atenção que a influência de condições sociodemográficas e econômicas é ainda controversa em relação sua influência à adesão ao tratamento de outras doenças crônicas, não sendo consistentemente encontradas entre essas condições preditores independentes de adesão¹¹.

Dispor de apoio social foi considerado pelos pacientes que estavam em tratamento para hepatite C como importante facilitador para a adesão, sugerindo a importância de se contar com pessoas para se fortalecerem e continuarem o tratamento em momentos difíceis³⁷⁻⁴¹, como eram as experiências com os efeitos colaterais dos tratamentos com interferon e ribavirina. Esses resultados corroboram os de outros estudos da literatura sobre adesão que apontam a percepção de suporte familiar como variável com maior número de associações significativas, tanto com adesão quanto com a saúde mental^{45,46}.

O estigma, condição socialmente construída^{47,48}, também foi identificado pelos pacientes como barreira ao tratamento e também como limitante para se obter apoio social^{37,39,40}. Algumas pesquisas mostraram que os pacientes em tratamento para hepatite C não tiveram que ex-

permentar estigma para sofrer seu efeito, já que o medo do estigma já era suficiente: não falavam sobre seu adoecimento e tratamento temendo a discriminação no local de trabalho, o que tornava ainda mais difícil manter esquemas de dosagem regulares e refrigerar os medicamentos, já que a complexidade do tratamento com PEG-IFN+R-BV exigia uso de injeções semanais e grande número de comprimidos, além de que o medo impedia os pacientes de se socializar e ampliar suas redes de apoio^{37,40}.

Estudos sobre hepatite C e estigma de Butt *et al.*⁴⁷ e Stewart *et al.*⁴⁸ discutem que pessoas com hepatite C vivenciam estigmas decorrentes de diversas razões, dentre as quais se destacam os equívocos sobre a causa e transmissão da doença e sua associação com uso de drogas ilícitas, podendo esses estigmas impactar negativamente na capacidade de obter suporte social, prejudicando as relações no local de trabalho e também influenciando na descontinuidade precoce do tratamento^{47,48}.

Adesão e fatores relacionados ao serviço de saúde e profissionais de saúde

Questões associadas ao serviço de saúde e aos profissionais de saúde foram discutidas em nove dos 22 estudos aqui analisados e estiveram associados tanto ao tratamento com interferon e ribavirina como com o tratamento atual. Constataram-se maiores taxas de adesão entre pessoas que estavam em tratamento em serviços de referência em hepatite C, com protocolos específicos de tratamento ($p < 0.001$)³⁶. Verificou-se também na análise dos artigos selecionados, o relato de associação significativa entre maior adesão e distância da residência até o serviço de saúde (OR=1.003 (1.000-1.006), $p=0.024$)²⁰.

Pesquisa qualitativa observou que ter que se ausentar do trabalho para aguardar longos períodos pela consulta médica foi importante barreira para pacientes empregados, considerada essa circunstância como limitação do serviço de saúde^{39,40}.

A qualidade da relação profissional de saúde-paciente tem sido associada a níveis mais altos de motivação e facilitação para aderir ao tratamento, assim como, por outro lado, também tem sido identificada como barreira ao tratamento. Bom vínculo e confiança no profissional demonstram a relevância de se estabelecer comunicação clara e honesta, receber informações adequadas sobre sua doença e tratamento^{24,30,37-41}.

As principais características da comunicação, identificadas na Austrália por pacientes em tratamento para hepatite C e por profissionais de saúde, foram o tempo de consulta, o uso de jargão médico, a qualidade e a quantidade das informações fornecidas e o fornecimento, ou não, de *feedback* clínico personalizado^{39,40}. Esses autores concluem ainda que receber informações clínicas detalhadas durante o tratamento e emparelhadas com uma visualização dos efeitos do tratamento deu aos pacientes uma melhor perspectiva da saúde e ajudou-os a se sentirem mais informados e no controle do tratamento⁴⁰. Corroborando esses achados sobre a importância da comunicação e da relação médico-paciente no tratamento do paciente com hepatite C, estudos destacam a importância da confiança, da sensibilidade do profissional da saúde para conhecer a realidade vivenciada pelo paciente, visando a estabelecer uma relação empática, em que seja possível escutar os pacientes e encontrar, de forma compartilhada, estratégias que auxiliem sua adaptação ao estilo de vida exigido pela doença^{11,13,49,50}.

Adesão e fatores relacionados à doença

Três pesquisas abordaram fatores relacionados à doença e dois deles encontram associações significativas com adesão ao tratamento. Uma delas apontou relação entre coinfeção com HIV ($p=0.003$), apresentar vírus de genótipo 3 ($p=0.01$) e obter maior adesão ao tratamento²⁰. Segundo os autores, o fato de a coinfeção com HIV ter sido associada à maior adesão ao tratamento da hepatite C, possivelmente pode estar relacionado também à adesão ao tratamento para o HIV, que é rotineiramente enfatizada na assistência ao paciente, podendo assim ter contribuído para maior adesão também ao tratamento da hepatite C²⁰. Pesquisas, discussões e intervenções dirigidas para se aumentar a adesão ao tratamento do HIV têm longo histórico, tendo surgido como um desafio para a saúde individual e para Saúde Pública e vêm avançando na sua compreensão e enfrentamento do processo de não adesão^{51,52}.

Estudo, que utilizou grupos focais de discussão, sugere que o fato de a hepatite C ser uma doença assintomática pode dificultar a adesão³⁷. A literatura indica que possuir uma doença sem sintomatologia específica^{11,13,53}, como por exemplo, a hipertensão arterial^{54,55}, pode dificultar a adesão ao tratamento, assim como verificado neste estudo.

Limitações do estudo

Considerou-se como possível limitação desta pesquisa a possibilidade de não terem sido aqui incluídos pesquisas ou outro material pertinente à temática, que não preencheram os critérios de inclusão aqui estabelecidos (publicações em línguas portuguesa, inglesa e espanhola e indexadas em bases de dados específicas) além do critério de exclusão de dissertações, teses e documentos oficiais.

Considerações finais

Os artigos selecionados indicaram que a visão multidimensional do comportamento de adesão nem sempre orientou os artigos revisados, predominando a perspectiva de que a adesão é uma dificuldade especialmente centrada no paciente. A singularidade e interação de mais de um fator parecem estar relacionados ao comportamento da adesão⁵³. Esta visão mais ampla parece ainda não ter sido contemplada, especialmente nos estudos quantitativos. Salienta-se que apenas os estudos com delineamento qualitativo permitiram identificar pontos importantes como as características da comunicação dos profissionais com os pacientes, interação com a equipe, condições do serviço de saúde e do tratamento.

Pode-se concluir também que as grandes diferenças dos aspectos metodológicos entre os artigos aqui examinados também dificultaram a possibilidade de se obter conclusões mais objetivas e uniformes sobre as variáveis que podem ter interferido na baixa adesão, apontando para a necessidade de mais pesquisas nesta área.

Ressalta-se que a maioria dos estudos incluídos na presente revisão integrativa avaliou fatores associados à adesão ao tratamento com os esquemas terapêuticos que utilizavam ainda em seu tratamento interferon e ribavirina, que desde sua descoberta em 1989 até 2014 foram as únicas medicações existentes para combater o vírus da hepatite C. O tratamento com esses medicamentos era de longa duração, provocava inúmeros efeitos adversos e tinha eficácia muito menor que os medicamentos atuais. Esses foram problemas que na presente revisão foram identificados como barreiras associadas às menores taxas de adesão. Corroborando a importância desses fatores, estudos que avaliaram a adesão ao novo tratamento com os agentes antivirais de ação direta mostram que a menor complexidade do tratamento se apresenta como um facilitador significativo à adesão aos tratamentos atuais.

Além das significativas associações entre adesão e os fatores relacionados à complexidade do tratamento com interferon e ribavirina, outras variáveis também se mostraram relevantes ao fenômeno da adesão ao tratamento da hepatite C com estes medicamentos. Destacam-se os fatores associados a não adesão ao tratamento para hepatite C, que deveriam ser identificados antes do início e durante o tratamento: presença de transtorno psiquiátrico e sintomas depressivos; uso de álcool e/ou outras drogas ilícitas, fatores que precisam ser mais explorados com o novo tratamento para receber atenção, tratamento especializado e orientação. Constatou-se também que se associaram a não adesão: escolaridade (não possuir ensino superior); idade (ser mais jovem); etnia (afro-americanos); desemprego; situação conjugal (não ter parceiro fixo); distância do serviço de saúde; informação insuficiente sobre a doença e tratamento; esquecimento não intencional; tratar-se de doença assintomática; limitações do serviço de saúde e presença de estigma em relação à doença.

Favoreceram maior adesão ao tratamento com interferon associado à ribavirina: receber tratamento para transtornos psiquiátricos identificados durante o tratamento; mudar estilo de vida, passar a alimentar-se saudavelmente; ter apoio social; obter informações e conhecimento sobre sua doença e tratamento; haver bom vínculo entre o profissional de saúde e paciente; apresentar vírus com genótipo 3; estar em seu primeiro tratamento e em tratamento para HIV.

A revisão integrativa também identificou fatores associados à adesão ao tratamento com os agentes antivirais de ação direta. Houve associação significativa entre maior adesão e ser do sexo feminino; idade (ser mais velho); apoio social; fazer tratamento em serviço estruturado e especializado no tratamento da hepatite C; receber informações sobre a doença e tratamento; ter informações e conhecimento sobre o tratamento e vínculo estabelecido entre profissionais e pacientes. Também houve associação significativa entre o uso de drogas injetáveis e menor adesão aos agentes antivirais de ação direta.

São necessárias ainda pesquisas que possam contemplar o tratamento atualmente indicado^{4,10}, que representou um marco importante no tratamento da hepatite C, apesar do acesso ser ainda um importante desafio para o tratamento da hepatite C⁵⁻⁷, e todas as variáveis que podem interferir na adesão: as relacionadas ao indivíduo, à doença, ao tratamento, aos aspectos relacionais com a família, comunidade, profissionais de saúde

de, além de aspectos relativos à organização dos serviços de saúde¹¹.

Essa revisão integrativa ressalta a importância de aprofundarmos a reflexão sobre os significados e complexidade do comportamento de adesão ao tratamento da hepatite C. Pesquisas

com esse intuito, ainda tão ausentes da literatura, poderão contribuir para implementação de ações coordenadas entre pesquisadores, profissionais de saúde, gestores e formuladores de políticas para o enfrentamento de tão importante questão: a adesão a tratamentos.

Colaboradores

LT Côco produziu a dissertação de mestrado em Saúde Coletiva, o qual deu base para o artigo. Contribuiu desde o planejamento da pesquisa, coleta de dados, bem como nas análises de dados, assim como na redação do artigo. ATAR Cerqueira orientou o trabalho, participou da interpretação e análise dos dados obtidos e na redação do artigo. GF Silva coorientou o trabalho, apoiou no planejamento do estudo e redação do artigo. FG Romeiro contribuiu na redação do artigo.

Referências

- Campos Fernández de Sevilla MÁ, Gallego Úbeda M, Tovar Pozo M, García-Cabrera E, Monje García B, Tutau Gómez F, Delgado Téllez de Cepeda L, Iglesias-Peinado I. Measure of adherence to direct-acting antivirals as a predictor of the effectiveness of hepatitis C treatment. *Int J Clin Pharm* 2019; 41:1545-1554.
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet* 2017; 2(3):161-176.
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61:S58-S68.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções*. Brasília: MS; 2018.
- Douglass CH, Pedrana A, Lazarus JV, 't Hoen EFM, Hammad R, Leite RB, Hill A, Hellard M. Pathways to ensure universal and affordable access to hepatitis C treatment. *BMC Med* 2018; 16(1):175.
- Rosenthal ES, Graham CS. Price and affordability of direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus in the United States. *Infect Agents Cancer* 2016; 11:24.
- Ferreira VL, Pontarolo R. Contextualização e avanços no tratamento da hepatite C: uma revisão da literatura. *Visao Academica* 2017; 18(1):78-96.
- Buti M, Esteban R. Management of direct antiviral agent failures. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22(4):432-438.
- Sarpel D. *Non-adherence is the most important risk factor for ledipasvir/sofosbuvir HCV treatment failure in the real world* [Internet]. In: Paper presented at the American Association for the Study of Liver Disease Meeting; 2016 [cited 2018 mar 18]. Available from: http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_75.htm.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69(2):461-511.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. Geneva: WHO; 2003.
- Vrijens B, Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73(5):691-705.
- Polejack L, Seidl EMF. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. *Cien Saude Colet* 2010; 15(Supl. 1):1201-1208.
- Obreli-Neto PR, Baldoni AO, Guidoni CM, Bergamini D, Hernandez KC, Luz RT, Silva FB, Silva RO, Pereira LRL, Cuman RKN. Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. *Rev Bras Farm* 2012; 93(4):403-410.
- Martin LR, Williams SL, Haskard KB, Dimatteo MR. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1(3):189-199.
- 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):775-782.
- Ganong LH. Integrative Reviews of Nursing Research. *Res Nurs Health* 1987; 10(1):1-11.
- Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm* 2008; 17(4):758-764.
- Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. *Evidence-based practice in nursing & health-care. A guide to best practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 3-24.
- Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varastet M, Lang J-P, Melin P, Cacoub P. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int* 2011; 31(4):516-524.
- Melin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzane D, Rotily M, Lang JP, Marcellin P, Cacoub P; CheObs Study Group. Effectiveness of chronic hepatitis C treatment in drug users in routine clinical practice: results of a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(9):1050-1057.
- Wagner G, Osilla KC, Garnett J, Ghosh-Dastidar B, Bhatti L, Goetz MB, Witt M. Patient Characteristics Associated with HCV Treatment Adherence, Treatment Completion, and Sustained Virologic Response in HIV Coinfected Patients. *AIDS Res Treat* 2011; 2011:903480.
- Batool S, Kausar R. Health Related Behaviors and Medication Adherence in Patients with Hepatitis C. *J Behav Sci* 2015; 25(1):172-186.
- Giordano NM, Brinn AJ, Garcia-Tsao G, Martino S. Patient Perspectives on Adherence to the New Hepatitis C Antiviral Medications: 'A New Lease on Life'. *The Quali Report* 2018; 23(1):184-203.
- Re VL, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, Gross R. Adherence to Hepatitis C Virus Therapy in HIV/Hepatitis C Coinfected Patients. *AIDS Behav* 2013; 17(1):94-103.
- Re VL, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, Gross R. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study. *Ann Med Intern Fenn Suppl* 2011; 155(6):353-360.
- Vieira-Castro ACM, Oliveira LCM. Impact of alcohol consumption among patients in hepatitis C virus treatment. *Arq Gastroenterol* 2017; 54(3):232-237.
- Cunningham EB, Amina J, Feldc JJ, Bruneaud J, Dalgarde O, Powis J, Hellard M, Cooper C, Read P, Conway B, Dunlop AJ, Norton B, Litwin AH, Hajari-zadeh B, Thurnheer MC, Dillon JE, Weltman M, Shaw D, Bruggmann P, Gane E, Fraser C, Marks P, Applegate TL, Quiene S, Siriragavan S, Matthews GV, Dore GJ, Grebely J, SIMPLIFY study group. Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: The SIMPLIFY study. *Int J Drug Policy* 2018; 62:14-23.
- Sylvestre DL, Clements BJ. Adherence to Hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(9):741-747.
- Patel K, Zickmund SL, Jones H, Reid A, Calgaro L, Otero A, Coppler T, Rogal SS. Determinants of Hepatitis C Treatment Adherence and Treatment Completion Among Veterans in the Direct Acting Antiviral Era. *Dig Dis Sci* 2019; 64(10):3001-3012.

31. Bonner JE, Esserman DA, Golin CE, Evon DM. Self-Efficacy and Adherence to Antiviral Treatment for Chronic Hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49:76-83.
32. Evon DM, Esserman DA, Bonner JE, Rao T, Fried MW, Golin CE. Adherence to PEG/Ribavirin Treatment for Chronic Hepatitis C: Prevalence, Patterns, and Predictors of Missed Doses and Nonpersistence. *J Viral Hepat* 2013; 20(8):536-549.
33. Grebely J, Matthews GV, Hellard M, Shaw D, Beek IV, Petoumenos K, Alavi M, Yeung B, Haber PS, Lloyd AR, Kaldor JM, Dore GJ. Adherence to treatment for recently acquired hepatitis C virus (HCV) infection among injecting drug users. *J Hepatol* 2011; 55(1):76-85.
34. Kraus MR, Schafer A, Csef H, Faller H, Mork H, Scheurlen M. Compliance with Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. Associations with Psychiatric Symptoms, Interpersonal Problems, and Mode of Acquisition. *Dig Dis Sci* 2001; 46(10):2060-2065.
35. Martin-Santos R, Diez-Quevedo C, Castellvi P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, Soler A, Ardevol M, Garcia F, Galeras JA, Planas R, Sola R. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:257-265.
36. Chehl N, Maheshwari A, Yoo H, Cook C, Zhang T, Brown S, Thuluvath PJ. HCV compliance and treatment success rates are higher with DAAs in structured HCV clinics compared to general hepatology clinics. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(28):e16242.
37. North CS, Devereaux R, Pollio DE, Hong BA, Jain MK. Patient perspectives on hepatitis C and its treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(1):74-81.
38. Evon DM. Adherence During Antiviral Treatment Regimens for Chronic Hepatitis C. A Qualitative Study of Patient-reported Facilitators and Barriers. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(5):41-50.
39. Sublette VA, Smith SK, George J, McCafferyd K, Douglas MW. The Hepatitis C treatment experience: patients' perceptions of the facilitators of and barriers to uptake, adherence and completion. *Psychol Health* 2015; 30(8):987-1004.
40. Sublette VA, Smith SK, George J, McCaffery K, Douglas MW. Listening to both sides: A qualitative comparison between patients with hepatitis C and their healthcare professionals' perceptions of the facilitators and barriers to hepatitis C treatment adherence and completion. *J Health Psychol* 2017; 22(10):1300-1311.
41. Skolnik AA, Noska A, Yakovchenko V, Tsai J, Jones N, Gifford AL, McInnes DK. Experiences with interferon-free hepatitis C therapies: addressing barriers to adherence and optimizing treatment outcomes. *BMC Health Serv Res* 2019; 19(1):91.
42. Adinolfi LE, Nevala R, Rinaldi L, Romano C, Giordano M. Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression. *Clinics in Liver Disease* 2017; 21(3):517-534.
43. Medeiros LPJ, Kayo M, Medeiros RBV, Lima MBC, Mello CEB. Interferon-induced depression in patients with hepatitis C: an epidemiologic study. *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60(1):35-39.
44. Grenard J, Ewing B, Adams JL, Booth M, Maglione MA, McGlynn EA, Gellad WF. Depression and Medication Adherence in the Treatment of Chronic Diseases in the United States. A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2011; 26(10):1175-1182.
45. Camargo LA, Capitão CG, Filipe EMV. Saúde mental, suporte familiar e adesão ao tratamento: associações no contexto HIV/Aids. *Psico-USF* 2014; 19(2):221-232.
46. Dimatteo MR. Social Support and Patient Adherence to Medical Treatment: A Meta-Analysis. *Health Psychol* 2004; 23(2):207-218.
47. Butt G, Paterson BL, Mcguinness LK. Living With the Stigma of Hepatitis C. *West J Nurs Res* 2008; 30(2):204-221.
48. Stewart BJ, Mikocka-Walusab AA, Harley H, Andrews JM. Help-seeking and coping with the psychosocial burden of chronic hepatitis C: A qualitative study of patient, hepatologist, and counsellor perspectives. *Int J Nurs Stud* 2012; 49(5):560-569.
49. Caprara A, Franco ALS. A Relação paciente-médico: para uma humanização da prática médica. *Cad Saude Publica* 1999; 15(3):647-654.
50. Caprara A, Rodrigues J. A relação assimétrica médico-paciente: repensando o vínculo terapêutico. *Cien Saude Colet* 2004; 9(1):139-146.
51. Bonolo PF, Gomes RRFM, Guimarães MDC. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids): fatores associados e medidas da adesão. *Epidemiol Serv Saude* 2007; 16(4):261-278.
52. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e aids*. Brasília: MS; 2008.
53. Oliboni LS, Castro MS. Adesão à farmacoterapia, que universo é esse? Uma revisão narrativa. *Clin Biomed Res* 2018; 38(2):178-195.
54. Manfroi A, Oliveira FA. Dificuldades de adesão ao tratamento na hipertensão arterial sistêmica: considerações a partir de um estudo qualitativo em uma unidade de Atenção Primária à Saúde. *Rev Bras Med Fam Com* 2016; 2(7):165-176.
55. Pierin AMG, Silva SSB, Colósimo FC, Toma GA, Serafim TS, Meneghin P. Cronicidade e doença assintomática influenciam o controle dos hipertensos em tratamento na atenção básica. *Rev Esc Enferm USP* 2016; 50(5):764-771.

Artigo apresentado em 11/09/2020

Aprovado em 13/05/2021

Versão final apresentada em 15/05/2021

Editores chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva