

# ADESÃO À MEDICAÇÃO ANTIHIPERTENSORA EM DOENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SEGUIDOS NUM HOSPITAL CENTRAL TERCIÁRIO

## ADHERENCE TO ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION IN HEART FAILURE PATIENTS FOLLOWED IN A TERTIARY HOSPITAL CENTRE

Diogo Pedroso<sup>1,2</sup>, Ana Norberto<sup>2</sup>, Ana Cabral<sup>3,4</sup>, Marta Lavrador<sup>3,4</sup>, Margarida Castel-Branco<sup>3,4</sup>, Fernando Fernandez-Llimos<sup>5</sup>, Lino Gonçalves<sup>6,7</sup>, Isabel Vitória Figueiredo<sup>3,4</sup>

1 – Associação para a Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina (AIDFM), Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa; 2 – Mestre em Farmacologia Aplicada, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra; 3 – Laboratório de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra; 4 – Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Coimbra; 5 – Laboratório de Farmacologia, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto; 6 – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal; 7 – Departamento de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

Autor responsável: Diogo Pedroso; Rua Centieira 118,1800-293, Lisboa, Portugal; dac.pedroso@gmail.com

### Resumo

**Introdução:** A insuficiência cardíaca é uma síndrome do foro cardiovascular resultante de uma anomalia estrutural e/ou funcional do músculo cardíaco, originando a redução do débito cardíaco e elevação das pressões intracardíacas. A adesão à terapêutica antihipertensora tem uma grande influência no decurso da doença, não se limitando apenas ao tratamento da hipertensão, mas também à regulação do equilíbrio hidroeletrólítico e à redução da sobrecarga cardíaca. A identificação dos principais motivos subjacentes às baixas taxas de adesão à terapêutica farmacológica em doentes diagnosticados com insuficiência cardíaca permitirá uma otimização destes mesmos valores.

**Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a adesão à terapêutica antihipertensora em doentes com insuficiência cardíaca e as causas associadas à não adesão.

**Materiais e Métodos:** Estudo observacional transversal realizado no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário da Universidade de Coimbra, entre junho de 2019 e novembro de 2019, com inclusão de doentes com diagnóstico de Insuficiência Cardíaca, e prescrição de pelo menos um medicamento antihipertensor. Os dados relacionados com a informação sociodemográfica e estado de saúde do participante foram recolhidos e a versão curta do questionário Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension, MUAH-16, foi aplicada.

**Resultados:** Foram incluídos no estudo 125 doentes, 72,8% do sexo masculino, com idade mediana de  $65,7 \pm 1,7$  anos [62 com pressão arterial tendencialmente alta a normal (HT) e 63 com pressão arterial tendencialmente baixa (HoT)]. A pontuação mediana do MUAH-16 na amostra total foi de  $93,4 \pm 7,5$  (num máximo de 112 pontos). Considerando as pontuações medianas das subescalas MUAH-16, sendo 28 pontos a pontuação máxima, os resultados obtidos foram: atitudes positivas em relação aos medicamentos e cuidados de saúde:  $25,9 \pm 2,6$ ; falta de disciplina:  $25,4 \pm 3,5$ ; aversão à medicação:  $19,7 \pm 4,7$ ; atitudes proactivas em relação aos problemas de saúde:  $22,1 \pm 3,3$ . A análise de subgrupos demonstra que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com HT e HoT.

**Conclusão:** A população em estudo apresentou níveis satisfatórios de adesão à terapia antihipertensora. Apesar deste facto, podem ser obtidas melhorias se forem desenvolvidas estratégias específicas para diminuir a aversão à medicação e melhorar as atitudes proactivas em relação aos problemas de saúde.

### Abstract

**Introduction:** Heart Failure is a cardiovascular syndrome resulting from a structural and/or functional anomaly of the cardiac muscle, resulting in reduced cardiac output and elevated intracardiac pressures. Adherence to antihypertensive therapy has a major influence on the outcomes of heart failure, not limited only to the treatment of high blood pressure, but also the regulation of the hydro-electrolytic balance and the reduction of cardiac workload. To achieve better outcomes, the identification of the main reasons underlying the low adherence rates to optimized HF medical therapy is necessary.

**Objective:** This study aimed to evaluate heart failure patients' adherence to antihypertensive therapy and associated causes for non-adherence.

**Methods:** Cross-sectional study conducted in the cardiology department of Coimbra's Tertiary Hospital. Between June 2019 and November 2019 all consecutive adult heart failure patients attending to the outpatient HF outpatient clinic,

**Palavras-chave:**  
Insuficiência Cardíaca; Adesão à terapêutica; Medicação antihipertensora; Questionários; MUAH-16.



with a prescription of, at least, one antihypertensive agent, were invited to participate. This study was approved by the local Ethics Commission (CE 008-19). Socio-demographic and patient-related data were collected and the short version of Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension, MUAH-16, was applied.

**Results:** A total of 125 patients were enrolled in the study, 72.8% males, with a mean age of  $65.7 \pm 1.7$  years [62 with a blood pressure tendentially high or normal (HT) and 63 with low blood pressure (HoT)]. The mean score of MUAH-16 on the total sample was  $93.4 \pm 7.5$  (in a maximum of 112 points). Considering the mean scores of MUAH-16 subscales, being 28 points the maximum scoring, the results obtained were: positive attitude toward health care and medication:  $25.9 \pm 2.6$ ; lack of discipline:  $25.4 \pm 3.5$ ; aversion toward medication:  $19.7 \pm 4.7$ ; active coping with health problems:  $22.1 \pm 3.3$ . Sub-group analysis shows no statistically significant differences between HT and HoT patients.

**Conclusion:** The studied population showed satisfactory levels of adherence to antihypertensive therapy, even so, improvements can be obtained if specific strategies to decrease aversion toward medication and to improve active coping with health problems are developed.

### Keywords:

Heart Failure;  
Treatment Adherence  
and Compliance;  
Questionnaires;  
Antihypertensive  
Agents; MUAH-16.

## Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome altamente complexa caracterizada por um distúrbio estrutural e funcional do músculo cardíaco levando a um prejuízo na capacidade dos ventrículos receberem e ejetarem sangue. Como resultado desta disfunção, o coração é incapaz de manter um débito cardíaco compatível com as necessidades metabólicas do organismo a cada momento.<sup>1,2</sup> A IC afeta aproximadamente 26 milhões de adultos, estimando-se uma prevalência de 1 a 4% na população mundial.<sup>3</sup> Nos países economicamente desenvolvidos é estimado que um em cada cinco indivíduos venha a desenvolver IC em algum momento da vida.<sup>4,5</sup> A prevalência é diretamente proporcional à idade. Apesar das melhorias em todos os parâmetros de tratamento de doentes com IC, as taxas de sobrevivência global são estimadas entre 11 e 45% no primeiro ano de admissão hospitalar e uma taxa de mortalidade superior a 50% após cinco anos de vivência da doença.<sup>4</sup> Dada a sua elevada complexidade e considerável prevalência, a IC apresenta elevados custos económicos, tanto a nível individual como a nível nacional. Nos países desenvolvidos, o diagnóstico primário de IC corresponde entre 1% a 4% de todos os diagnósticos, equivalendo a um gasto de 0,32 a 3,73% da verba direcionada para os serviços nacionais de saúde no continente europeu.<sup>6</sup> Os indivíduos com diagnóstico de insuficiência cardíaca são, usualmente, medicados com terapêutica antihipertensiva (AH) de forma a regular os valores de pressão arterial (PA), sobretudo em indivíduos hipertensos, e controlar os mecanismos fisiológicos resultantes das alterações de homeostase. O espectro de utilização deste grupo

farmacológico inclui os doentes hipotensos, não sendo utilizado com o propósito de redução dos níveis de PA, mas sim com a finalidade de regular os mecanismos fisiológicos (exemplo, uso de diuréticos para redução da acumulação de fluídos).<sup>3</sup>

## ADESÃO À TERAPÊUTICA

A adesão à terapêutica é definida, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, como a “extensão em que o comportamento da pessoa – tomar a medicação, cumprir uma dieta ou fazer mudanças no estilo e vida, corresponde às recomendações aceites do seu profissional de saúde”.<sup>7</sup> Outras definições sugerem que a adesão à medicação pode ser definida como o rácio entre o número de medicamentos administrados e as doses prescritas num determinado espaço de tempo.<sup>8</sup> Nos países desenvolvidos, estima-se que apenas 50% da população adere à terapêutica nas doenças crónicas.<sup>8</sup> A adesão é um fenómeno multidimensional demarcado pela interação de cinco grandes domínios: fatores socioeconómicos; fatores ligados à equipa de cuidados de saúde; fatores relacionados com a patologia; fatores relacionados com a terapia; fatores relacionados com o doente.<sup>7,9</sup> A não adesão à terapêutica pode ser categorizada em dois grupos fundamentais, a população que descontinua a medicação ou faz uma toma errática levando a uma subdosagem, e a população cuja toma errática leva a uma sobredosagem.<sup>7</sup> É assumida uma relação de proporcionalidade inversa entre a adesão e o aparecimento de outcomes negativos (eventos cardiovasculares, hospitalização, e aumento da mortalidade e mobilidade).<sup>10</sup> Uma boa adesão é apontada como fator decisivo na redução do risco de

desenvolvimento da IC em 34%.<sup>11</sup> Na insuficiência cardíaca, uma boa adesão à medicação é essencial para a melhoria sintomática e também o aumento da qualidade de vida (redução da morbidade), e também pelo aumento da esperança média de vida e redução da necessidade de reinternamento. Diversas causas são apontadas para explicar a elevada proporção de doentes com má adesão à medicação: depressão, história de hipertensão assintomática, baixo conhecimento da sua condição, efeitos secundários da medicação, complexidade ou custos da medicação, má relação doente-profissional de saúde, dependência de cuidador, problemas de memória e défices cognitivos.<sup>8,12,13</sup> O tratamento da insuficiência cardíaca representa custos elevados, tanto ao nível do sistema de saúde nacional como ao nível individual. No que diz respeito ao indivíduo, os elevados custos podem levar a uma redução dos níveis de adesão, afetando especialmente a população geriátrica.<sup>14-16</sup> Estudos apontam que quase um terço das famílias constituídas por um ou mais indivíduos com insuficiência cardíaca sofrem repercussões negativas na qualidade de vida devido aos gastos necessários para o tratamento desta patologia.<sup>17</sup>

### Objetivo

O objetivo principal deste estudo foi caracterizar e avaliar a adesão à terapia AH instituída e as causas subjacentes à não adesão numa população com IC.

### Métodos

Estudo observacional transversal realizado no departamento de Cardiologia do CHUC entre os meses de junho e novembro de 2019. Foram convidados a participar doentes a frequentar as consultas ambulatoriais de Insuficiência Cardíaca com, pelo menos, um antihipertensor instituído na medicação habitual. Os doentes incluídos foram distribuídos entre os dois braços do estudo segundo o seu perfil de pressão arterial: grupo HT (PA tendencialmente alta a normal) e grupo HoT (PA tendencialmente baixa). O perfil sociodemográfico e clínico dos participantes foi avaliado através do questionário de caracterização do doente. A avaliação da adesão foi realizada através da aplicação da versão curta do questionário *Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension* (MUAH-16). O MUAH-

16 é um questionário de avaliação da adesão e crenças relativamente à medicação antihipertensora. Este instrumento consiste em dezasseis perguntas alocadas a quatro domínios: domínio 1, atitudes positivas em relação aos medicamentos e cuidados de saúde; domínio 2, falta de disciplina; domínio 3, aversão em relação à medicação; domínio 4, atitudes proactivas em relação a problemas de saúde. A pontuação máxima possível em cada domínio é de 28 pontos, perfazendo um total de 112 pontos.<sup>18</sup> O tratamento dos dados foi realizado através do IBM SPSS® Statistics software com recurso à mediana (IQR) e, aplicado o teste de Kruskal-Wallis.

### Resultados

Foram convidados a participar 190 indivíduos, dos quais, 4 não cumpriam os critérios de inclusão ou tinham um critério de exclusão presente e, 61 recusaram participar. Os 125 doentes incluídos foram distribuídos entre o grupo HT e HoT numa proporção de 62 e 63, respetivamente. A recolha dos dados sociodemográficos demonstrou uma mediana de idades de  $65,5 \pm 11,0$  num intervalo de 35 a 94 anos e uma prevalência de 72,8% do sexo masculino. Os dados clínicos, direta ou indiretamente associados à adesão à terapêutica antihipertensora, apresentam um diferenciado estado clínico entre os participantes (Tabela 1.). No *score* total foi obtida uma mediana de  $93,4 \pm 7,5$  pontos (num máximo possível de 106) e um valor mínimo de 65 (Tabela 2.). Nos domínios 1, 2 e 4 obteve-se as pontuações 25,9; 25,4; 22,1 (num intervalo interquartil de 4 a 28 pontos), respetivamente. O domínio 3, aversão à medicação, apresentou uma mediana inferior de 19,7 (num máximo de 28 pontos). A aplicação do teste de Kruskal-Wallis aos dois braços do estudo demonstrou um valor de  $p > 0,05$  nos quatro domínios em estudo: 0,538; 0,307; 0,787; 0,953 (Tabela 3.).

### Discussão

#### DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Os resultados relativos à idade demonstram uma população envelhecida. A análise dos dados sociodemográficos permitiu evidenciar uma maior prevalência de IC no sexo masculino quando comparado ao sexo feminino, sendo o sexo masculino representativo de 72,8% da população do estudo.



Tabela I. Dados Sociodemográficos e Clínicos						
Escolaridade						
	Geral		HT		HoT	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Iltrado	2	1,6	0	0	2	3,2
Ensino Básico	96	76,8	50	80,6	46	73,0
Ensino Secundário	15	12,0	9	14,5	6	9,5
Ensino Superior	12	9,6	3	4,8	9	14,3
Sintomas associados						
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Sim	93	74,4	44	71,0	49	77,8
Controlo da Pressão Arterial						
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Sim	101	80,8	52	83,9	49	77,8
História de Hipertensão na Gravidez						
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Sim	3	2,4	1	1,6	2	3,2
Total	27	21,6	13	21,0	14	22,2
História de AVC						
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Sim	18	14,4	10	16,1	8	12,7
História Familiar de Hipertensão						
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Sim	54	43,2	26	41,9	28	44,4
História Familiar de Doença Cardiovascular						
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Sim	78	62,4	38	61,3	40	63,5
Hábitos Tabágicos						
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Nunca Fumou	51	40,8	26	41,9	25	39,7
Fumador	11	8,8	5	8,1	6	9,5
Deixou de Fumar	63	50,4	31	50,0	32	50,8
Total	125	100,0	62	100,0	63	100,0

## DADOS CLÍNICOS

### Escolaridade

O nível de escolaridade é um fator com possível influência na adesão à terapêutica implementada dado o seu peso, não apenas nos níveis, prováveis, de conhecimento, mas também numa possível capacidade de interpretar, compreender e assimilar as instruções e explicações fornecidas em relação à sua medicação e à importância do seguimento do regime terapêutico implementado.<sup>12</sup>

### Sintomas associados

Os resultados vão de encontro ao esperado para estas populações devido à gravidade da patologia, sendo também coerente o resultado de uma maior proporção de indivíduos com sintomas associados à IC em participantes alocados à subpopulação HoT dada a progressão e agravamento da própria situação clínica. A presença de sintomas associados à doença do próprio indivíduo é um fator precipitante da adesão à terapêutica, na grande maioria dos casos. A persistência de sintomas, após o estabelecimento de uma terapia farmacológica eficaz, pode levar à redução da adesão à medicação dada a subjacente diminuição nas “crenças” sobre a medicação.<sup>13,14,19</sup>

Tabela II. Resultados do MUAH-16				
		Score	Máximo	Mínimo
Geral (n=125)	Domínio 1	25,9 ± 2,6	28	12
	Domínio 2	25,4 ± 3,5	28	14
	Domínio 3	19,7 ± 4,6	28	6
	Domínio 4	22,1 ± 3,3	28	12
	Total	93,4 ± 7,5	106	65
HT (n=62)	Domínio 1	25,8 ± 3,2	28	12
	Domínio 2	25,0 ± 3,9	28	14
	Domínio 3	19,7 ± 4,2	27	10
	Domínio 4	22,2 ± 3,2	28	12
	Total	93,2 ± 6,5	105	79
HoT (n=63)	Domínio 1	26,0 ± 2,0	28	21
	Domínio 2	25,7 ± 3,1	28	14
	Domínio 3	19,6 ± 5,1	28	6
	Domínio 4	22,1 ± 3,4	27	12

Tabela III. Teste de Kruskal-Wallis	
Domínio 1	H = 0,379, p = 0,538
Domínio 2	H = 1,046, p = 0,307
Domínio 3	H = 0,073, p = 0,787
Domínio 4	H = 0,004, p = 0,953

### Controlo da Pressão Arterial

Os dados obtidos demonstram que a terapêutica instituída, para a maioria dos participantes, encontra-se otimizada e é efetiva permitindo a manutenção de valores de pressão arterial considerados adequados. O controlo

da pressão arterial, sobre a condição de uma toma regular da medicação, irá conduzir a uma associação positiva entre a mesma medicação e os *outcomes* positivos de PA e, desta forma, conduzir a um aumento dos valores de adesão.<sup>13,19</sup>

### História de Hipertensão na Gravidez

As subpopulações apresentam uma proporção similar para este critério. A presença destes episódios de hipertensão durante uma situação de grande peso emocional e fisiológico, como é o caso da gravidez, poderá conduzir a uma maior adesão à terapia farmacológica devido a um maior sentido de responsabilidade que, por sua vez, influenciará hábitos posteriores de adesão.

### História de AVC

A ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) é um *outcome* possível da IC e/ou um fator determinante no início desta patologia. Dada a gravidade deste tipo de *outcomes*, é possível apontar que a sua ocorrência irá determinar resultados mais favoráveis de adesão à medicação. Tal facto será justificado pelo medo/preocupação gerado após o acidente, tanto a nível de preocupação pelo deterioramento do estado de saúde como a alteração de hábitos de forma a diminuir o risco de recorrência dos mesmos.

### História de HT e Doenças Cardiovascular

A presença de um número significativo de participantes com probabilidade genética da ocorrência de hipertensão ou outras doenças desta índole, vai de acordo com o expectável da ação da componente genética no aparecimento de IC.<sup>2</sup>

### Hábitos Tabágicos

O tabagismo está associado a uma multiplicidade de complicações do foro cardiovascular, incluindo o aumento do risco de acidentes cardiovasculares e do desenvolvimento de patologias cardiovasculares, incluindo, mas não limitado, a insuficiência cardíaca.<sup>2</sup>

### Scores do MUAH-16

A obtenção destes dados, evidenciando as pontuações relativas a cada domínio específico, contribui para o conhecimento do panorama dos níveis de adesão dos doentes com IC no CHUC (Figura 3). A análise dos

resultados permitiu encontrar fragilidades ao nível da aversão à medicação (domínio 3) e nas atitudes proativas em relação aos problemas de saúde (domínio 4). A aversão à medicação é um fator maioritariamente condicionado pelas experiências individuais e o conhecimento em relação a todos os campos relacionados com a terapia farmacológica.<sup>20</sup> Em termos de experiências individuais, a ocorrência e/ou persistência de reações adversas derivadas da medicação tem o potencial de influenciar as crenças sobre a medicação de forma negativa, criando sensações de medo e ansiedade associadas à toma de medicamentos, culminando em reduzidos níveis de adesão. Relativamente ao conhecimento sobre a medicação instituída, uma maior compreensão acerca da necessidade imperativa da toma correta da medicação associada à compreensão de todos os domínios associados à mesma toma (probabilidade da ocorrência de efeitos adversos). Dentro deste domínio, a análise das questões individuais evidenciou um medo acrescido da ocorrência de efeitos secundários e uma opinião intermédia ou desfavorável em relação aos efeitos que a toma crónica da medicação pode originar no organismo. Diferentes melhorias podem ser aplicadas de forma a colmatar estas suscetibilidades, tais como a melhoria da transmissão de informação acerca da medicação por parte dos profissionais de saúde.<sup>14</sup> Os processos de aprendizagem constituem assim um domínio de extrema relevância na melhoria dos níveis de adesão. O domínio da proatividade é representado pela implementação e manutenção de hábitos de vida saudáveis, como a redução na ingestão de sal e gorduras e a prática de exercício físico (adaptado à condição física e clínica do indivíduo), mas também no conhecimento tido em relação à informação sobre diferentes possibilidades de resolver/melhorar os seus problemas de saúde. A proatividade é um fator preditor dos níveis de adesão à terapêutica e, por conseguinte, preditor dos *outcomes* da patologia.<sup>19</sup> Dentro deste domínio, as populações em estudo demonstram resultados favoráveis, apesar da existência de suscetibilidades, inferidas pela distribuição errática nas respostas às perguntas pertencentes a este domínio, ainda que a maior percentagem de resposta assente sobre níveis elevados de cumprimento da adaptação do estilo de vida à sua doença. O campo relativo à prática de exercício físico regular demonstrou, dentro deste domínio, níveis menores de cumprimento no



qual um número significativo de participantes mantinha hábitos abaixo do nível basal de cumprimento (valor de resposta inferior a quatro). Apesar da necessidade de implementação de medidas que visem a melhoria da proatividade dos doentes em adotarem hábitos de vida mais saudáveis de forma a obterem um melhor prognóstico e maior qualidade de vida, as medidas objetivadas à diminuição da aversão à medicação constituem o campo mais efetivo para o aumento dos valores de adesão.

### Teste de Kruskal-Wallis

A não existência de diferenças estatisticamente significativas entre as duas subpopulações demonstra um padrão de adesão, conhecimentos e crenças uniforme nesta população.

### Conclusão

Os resultados obtidos permitem concluir que a população de doentes do estudo demonstra uma boa adesão geral à medicação. Não existem diferenças significativas entre os braços do estudo demonstrando uma uniformidade da prestação dos participantes em relação à medicação. O domínio 3 – “aversão à medicação” – demonstra valores mais baixos que os restantes domínios. Novos estudos devem ser efetuados de forma a desenvolver intervenções/estratégias com o objetivo de melhorar os níveis de adesão em todos os seus domínios e estudar a sua aplicabilidade.

### Referências Bibliográficas

- Ponikowski, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **37**, 2136–2137 (2016).
- Ramrakha, Punit; Hill, J. Heart Failure. in *Oxford Handbook of Cardiology* 367–416 (Oxford University Press, 2012). doi:10.1136/adc.64.10.1520-a.
- Rutten, F. H., Clark, A. L. & Hoes, A. W. How big a problem is heart failure with a normal ejection fraction? *BMJ* **353**, 1–5 (2016).
- Timmis, A. *et al.* *European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. European heart journal* vol. 41 (2020).
- Ponikowski, P. *et al.* Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Hear. Fail.* **1**, 4–25 (2014).
- Desvigne-Nickens, P. Heart failure prevention is the best option to stem high costs and disease burden research for more effective heart failure treatment is needed. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **4**, 143–145 (2011).
- Sabaté, Eduardo; Mendis, Shanti; Maribel, S. *Adherence to Long-Term Therapies. OMS* (2003).
- Peacock, Erin; Krousel-wood, M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Med Clin North Am.* (2017) doi:10.1016/j.mcna.2016.08.005.
- Zedler, B. K., Joyce, A., Murrelle, L., Kakad, P. & Harpe, S. E. A Pharmacoepidemiologic analysis of the impact of calendar packaging on adherence to self-administered medications for long-term use. *Clin. Ther.* **33**, 581–597 (2011).
- Dragomir, A. *et al.* Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med. Care* **48**, 418–425 (2010).
- Corrao, G. *et al.* Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertension* **66**, 742–749 (2015).
- Dickson, V. V., Knafelz, G. J. & Riegel, B. Predictors of medication nonadherence differ among black and white patients with heart failure. *Res. Nurs. Heal.* **38**, 289–300 (2015).
- Rasmussen, A. A. *et al.* Patient-reported outcomes and medication adherence in patients with heart failure. *Eur. Hear. J. - Cardiovasc. Pharmacother.* (2020) doi:10.1093/ehjcvp/pvaa097.
- Aggarwal, B., Pender, A., Mosca, L. & Mochari-Greenberger, H. Factors associated with medication adherence among heart failure patients and their caregivers. *J. Nurs. Educ. Pract.* **5**, 22–27 (2014).
- Wu, J. R., Moser, D. K., Chung, M. L. & Lennie, T. A. Predictors of Medication Adherence Using a Multidimensional Adherence Model in Patients With Heart Failure. *J. Card. Fail.* **14**, 603–614 (2008).
- Pallangyo, P. *et al.* Medication adherence and survival among hospitalized heart failure patients in a tertiary hospital in Tanzania: a prospective cohort study. *BMC Res. Notes* **13**, 89 (2020).
- Sadoh, W. E., Nwaneri, D. U. & Owobu, A. C. The cost of out-patient management of chronic heart failure in children with congenital heart disease. *Niger. J. Clin. Pract.* **14**, 65–69 (2011).
- Cabral, A. C., Castel-Branco, M., Caramona, M., Fernandez-Llimos, F. & Figueiredo, I. V. Developing an adherence in hypertension questionnaire short version: MUAH-16. *J. Clin. Hypertens.* **20**, 118–124 (2018).
- Ling, R. Z. Q., Jiao, N., Hassan, N. B., He, H. & Wang, W. Adherence to diet and medication and the associated factors among patient with chronic heart failure in a multi-ethnic society. *Hear. Lung* **49**, 144–150 (2020).
- Hugtenburg, J. G., Timmers, L., Elders, P. J. M., Vervloet, M. & van Dijk, L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: A challenge for tailored interventions. *Patient Prefer. Adherence* **7**, 675–682 (2013).