

**Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa  
Universidade do Algarve**

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Dissertação de Mestrado

**Avaliação da Iniciação, Implementação e Persistência  
no Tratamento na Diabetes *Mellitus* tipo 2 na região de  
saúde de Lisboa e Vale do Tejo**

Ana Filipa Ribas Picanço

Trabalho realizado sobre a orientação de:

Mestre André Coelho – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Mestre Gilda Cunha - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

*Lisboa, 2016*

**Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa  
Universidade do Algarve**

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Dissertação de Mestrado

**Avaliação da Iniciação, Implementação e Persistência  
no Tratamento na Diabetes *Mellitus* tipo 2 na região de  
saúde de Lisboa e Vale do Tejo**

Ana Filipa Ribas Picanço

Trabalho realizado sobre a orientação de:

Mestre André Coelho – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Mestre Gilda Cunha - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Júri:

Doutora Margarida Eiras - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Doutor Rui Santos Cruz - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

*Lisboa, 2016*

## AGRADECIMENTOS

Ao orientador da tese, Professor André Coelho, pela sua disponibilidade, simpatia e boa disposição, por todo o aconselhamento prestado no planeamento e decorrer do estudo, por todas as informações e ajudas de decisão e também por ter sido um pilar fundamental na obtenção dos dados, sobre os quais o presente estudo se debruça, junto da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

À orientadora da tese, Professora Gilda Cunha, docente coordenadora do Mestrado de Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde, que sempre se demonstrou disponível para esclarecer qualquer dúvida e fornecer apoio essencial para levar este trabalho a bom porto.

À Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo por terem aceitado participar neste projeto, fornecendo-nos todos os dados necessários para a elaboração do mesmo, tendo-se mostrado sempre atenciosos e disponíveis.

À minha família, amigos, e colegas de trabalho pois todo o apoio e carinho por eles prestado foi uma dádiva preciosa, tendo sido uma grande ajuda para a conclusão deste trabalho.

Ao Miguel por todo o carinho e ajuda prestada, apoio, paciência e ânimo.

A todos o meu profundo obrigado!

"Aumentar a eficácia das intervenções em prol da melhoria da adesão pode ter um impacto muito maior sobre a saúde da população do que qualquer melhoria em tratamentos médicos específicos".

(Haynes, 2011)

## RESUMO

A adesão às terapêuticas prescritas é um fator-chave na gestão eficaz da doença principalmente nas doenças crónicas. No entanto, tem vindo cada vez mais a ser relatada pela literatura, uma baixa adesão às mesmas.

A problemática da baixa adesão verifica-se em inúmeras doenças e a Diabetes *Mellitus* não é exceção, sendo que aleada a esta problemática constata-se ainda uma prevalência desta patologia cada vez maior. No entanto, a baixa adesão à terapêutica para a Diabetes resulta num sofrimento evitável para os doentes e em custos excessivos para os sistemas de saúde.

Com este estudo procurou-se caracterizar a adesão à terapêutica, nas suas três componentes, nos indivíduos diagnosticados com Diabetes *Mellitus* tipo 2 na região de Lisboa e Vale do Tejo através da análise de bases de dados de registos de prescrições e faturação, fornecidas pela Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Esta análise incluiu o tratamento dos dados, aplicação de critérios de exclusão e utilização de testes estatísticos para analisar as variáveis em estudo.

Os resultados mostraram-nos um perfil de doentes maioritariamente composto por indivíduos entre a meia idade e a idade avançada, cujo a maioria apresentou um poder de compra >100 e residia na região da Grande Lisboa.

Concluiu-se que, apenas 69,9% dos doentes iniciaram a terapêutica prescrita até três meses após a prescrição. Os fatores que mais influenciaram a Iniciação da terapêutica foram: idade, médico prescriptor, classe farmacológica prescrita e custo dos medicamentos. Relativamente à Implementação da terapêutica apenas 2,2% dos doentes foram considerados aderentes à terapêutica prescrita, e o fator que mais influencia teve na Implementação da terapêutica foi a severidade da doença.

Foi também observado que somente 2,9% dos doentes demonstraram uma Descontinuação precoce da terapêutica, e os fatores que mais demonstraram influenciar a Descontinuação precoce do tratamento são: a idade, severidade da doença e custo dos medicamentos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Adesão à terapêutica; Diabetes *Mellitus* tipo 2; Antidiabéticos orais; Bases de dados de prescrição e faturação.

## ABSTRACT

Adherence to prescribed medication is a key factor in effective management of the disease especially in chronic diseases. However, it has been reported in the literature, low adherence to them.

The problem of low adherence is seen in numerous diseases and Diabetes Mellitus is no exception, but linked to this problem, there is an increasing of in the prevalence of this pathology. And it is worth to mention that, poor adherence to therapy for diabetes results in preventable suffering for patients and excessive costs for the health systems.

This study aimed to characterize adherence to therapy in its three components on individuals diagnosed with Type 2 Diabetes from Lisboa e Vale do Tejo. In order to do that a deep analysis of prescribing and claim automated databases was done. The analysis included data processing, application of exclusion criteria and use of statistical tests to analyze the study variables.

The results showed a group of patients mainly composed by individuals between middle age and old age, with the majority of patients presenting a buying power of > 100 and living in Grande Lisboa.

We concluded that only 69.9% of the patients started taking the prescribed medication within three months after the prescription. The factors that most influenced initiation on therapy were: age, prescribing physician, prescribed pharmacological class, and cost. Regarding the Implementation of the therapy, only 2.2% of the patients were considered adherents to the prescribed therapy, and the most influential factor in the Implementation of the therapy was the severity of the disease.

It was also observed that only 2.9% of the patients showed an early discontinuation of the therapy, and the factors that have been shown to be able to influence the early discontinuation of the treatment are the age, the severity of the disease and the cost.

**KEY WORDS:** Medication adherence; Type 2 Diabetes; Oral antidiabetic drugs; Prescription and claim databases.

# ÍNDICE GERAL

	Página
Introdução.....	1
<b>1ª Parte – A adesão à Terapêutica Prescrita e a Diabetes <i>Mellitus</i>.....</b>	<b>4</b>
Capítulo 1: Adesão à Terapêutica Prescrita.....	5
1.1 Elementos Constituintes da Adesão à Terapêutica Prescrita.....	7
1.1.1 Iniciação.....	7
1.1.2 Implementação.....	8
1.1.3 Descontinuação.....	8
1.2 A Problemática da Não-Adesão à Terapêutica Prescrita.....	11
1.3 Fatores que Determinam a Não-Adesão à Terapêutica.....	13
1.3.1 Fatores que determinam a não-adesão à terapêutica prescrita em Portugal.....	15
1.4 Ferramentas Utilizadas para Avaliar a Adesão à Terapêutica Prescrita.....	16
1.4.1 Bases de dados de Prescrição e Faturação na Farmácia .....	19
1.4.1.1 Métricas usadas para calcular a Adesão e Persistência na Terapêutica utilizando Bases de Dados.....	20
Capítulo 2: Diabetes Mellitus.....	23
2.1 Epidemiologia da Diabetes Mellitus.....	26
2.2.1 Morbilidade.....	26
2.1.2 Mortalidade.....	28
2.2 Custos associados à Diabetes Mellitus.....	30
2.3 Critérios de diagnóstico.....	31

2.4 Complicações da Diabetes Mellitus.....	32
2.5 Tratamento da Diabetes Mellitus.....	33
2.5.1 Controlo Glicémico .....	34
2.5.2 Abordagem Não Farmacológica.....	35
2.5.2.1 Dieta.....	35
2.5.2.2 Exercício Físico.....	35
2.5.3 Abordagem Farmacológica.....	36
2.5.3.1 <i>Guideline</i> Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2.....	38
2.6 Adesão à Terapêutica Prescrita na Diabetes Mellitus.....	42

## **2ª Parte – Avaliação da Iniciação, Implementação e Persistência do**

<b>Tratamento na Diabetes Mellitus tipo 2: Estudo Retrospectivo.....</b>	<b>44</b>
Capítulo 1: Objetivos, Questões de Investigação e Metodologia do Estudo.....	45
1.1 Objetivos Gerais e Objetivos Específicos .....	45
1.2 Questões de Investigação.....	46
1.3 Metodologia.....	47
1.3.1 Contextualização do estudo .....	47
1.3.2 Desenho do estudo.....	48
1.3.3 População em estudo.....	51
1.3.4 Critérios de Exclusão.....	51
1.3.5 Exposição à terapêutica e medidas de adesão.....	52
1.3.6 Iniciação.....	52
1.3.7 Implementação.....	53
1.3.8 Descontinuação.....	54
1.3.9 Duração de tratamento associado a cada embalagem.....	55
1.3.10 Recolha de dados .....	55

1.3.11 Variáveis em Estudo.....	56
1.3.12 Análise dos Dados.....	57
1.3.13 Permissão de dados .....	58
Capítulo 2: Resultados.....	59
2.1 Características dos doentes.....	59
2.2 Análise dos Registos de Prescrição e Faturação.....	64
2.3 Medidas de Adesão.....	67
2.3.1 Iniciação da terapêutica Antidiabética oral.....	67
2.3.2 Tempo para a Iniciação.....	71
2.3.3 Descontinuação precoce da terapêutica Antidiabética.....	72
2.3.4 Um ano de Persistência na terapêutica com Antidiabéticos orais.....	76
2.3.5 Implementação da terapêutica com Antidiabéticos orais.....	79
Capítulo 3: Discussão.....	83
3.1 Limitações do Estudo.....	89
Capítulo 4: Conclusão.....	91
Referências Bibliográficas.....	93
Anexos.....	106



# ÍNDICE DE TABELAS

	Página
<b>1ª Parte – A adesão à Terapêutica Prescrita e a Diabetes <i>Mellitus</i></b>	
Tabela 1.1: Vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação da adesão à terapêutica em cada um dos seus elementos.....	18
Tabela 2.1: Propriedades dos agentes antidiabéticos presentemente disponíveis que poderão orientar as escolhas terapêuticas em doentes com DM.....	37
<b>2ª Parte – Avaliação da Iniciação, Implementação e Persistência do Tratamento na Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2: Estudo Retrospectivo</b>	
Tabela 1.1: Classes de ADO para os quais foram determinadas as taxas de adesão.....	49
Tabela 1.2: Insulinas prescritas presentes no estudo.....	50
Tabela 1.3: Variáveis em Estudo.....	56
Tabela 2.1: Características dos doentes em estudo.....	61
Tabela 2.2: AD prescritos durante o período de observação, por código ATC.....	65
Tabela 2.3: Proporção de doentes prescritos com as varias classes de ADO, por género durante o período de observação.....	66
Tabela 2.4: Iniciação da terapêutica AD, segundo as características dos doentes.....	68
Tabela 2.5: Iniciação da terapêutica ADO, por classe farmacológica.....	70
Tabela 2.6: Características dos doentes Persistentes e Não-persistentes.....	73
Tabela 2.7: Descontinuação precoce da terapêutica AD, por classe	

farmacológica.....	75
Tabela 2.8: Persistência de 1 ano com a terapêutica AD por características do doente.....	77
Tabela 2.9: Persistência de 1 ano com a terapêutica AD por classe farmacológica.....	78
Tabela 2.10: Adesão à terapêutica ADO, por características dos doentes.....	80
Tabela 2.11: Média do MPR por classe farmacológica.....	81

# ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
<b>1ª Parte – A adesão à Terapêutica Prescrita e a Diabetes <i>Mellitus</i></b>	
Figura 1.1: Conceitos de adesão à terapêutica prescrita .....	10
Figura 2.1: Projeção global da variação do número de pessoas com diabetes entre os 20-79 anos, em 2015 e 2040.....	27
Figura 2.2: Evolução da Taxa de Mortalidade por DM em Portugal por local de residência (2010-2014).....	29
Figura 2.3: Algoritmo clínico da Norma Nº 52/2011 da DGS, sobre a terapêutica farmacológica da DM tipo 2 -Tratamento em Monoterapia.....	39
Figura 2.4: Algoritmo clínico da Norma Nº 52/2011 da DGS, sobre a terapêutica farmacológica da DM tipo 2 -Tratamento em dupla terapia.....	40
Figura 2.5: Algoritmo clínico da Norma Nº 52/2011 da DGS, sobre a terapêutica farmacológica da DM tipo 2- Tratamento em tripla terapia.....	40
<b>2ª Parte – Avaliação da Iniciação, Implementação e Persistência do Tratamento na Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2: Estudo Retrospectivo</b>	
Figura 2.1: Diagrama da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.....	60
Figura 2.2: Iniciação da terapêutica ADO, por custo ao doente.....	71
Figura 2.3: Nº de doentes que persistem na terapêutica, relativamente custo para o doente.....	76



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DM – Diabetes Mellitus

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

LVT- Lisboa e Vale do Tejo

ADO - Antidiabético oral

UCSP – Unidade de Cuidados de Saúde Primários

APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

MPR – *Medication Possession Ratio*

PDC – *Proportion of Days Covered*

DGS – Direção Geral da Saúde

GAD – Descarboxilase do Ácido Glutâmico

IDF – Federação Internacional da Diabetes

OMS – Organização Mundial de Saúde

PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral

HbA1c – Hemoglobina Glicosilada A1c

AGJ – Anomalia da Glicemia em Jejum

TDG – Tolerância Diminuída à Glicose

UKPDS – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

USF – Unidade de Saúde Familiar

IMC – Índice de Massa Corporal

INFARMED, I.P.– Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Instituto Público

ARSLVT – Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

SIARS – Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde

SNS – Serviço Nacional de Saúde

DCI – Denominação Comum Internacional

CCF – Centro de Conferência de Faturas

ICPC – *International Classification of Primary Care*

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical*

DDD – Dose Diária Definida

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

AML – Área Metropolitana de Lisboa

ADA – *American Diabetes Association*

SPD – Sociedade Portuguesa de Diabetologia

# INTRODUÇÃO

O enorme progresso realizado no campo da Medicina e da Indústria Farmacêutica, que teve lugar no século passado, contribuiu para o aumento da Esperança Média de Vida. Este facto teve como consequência direta o aumento da prevalência das doenças crónicas, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento.<sup>1</sup>

Por outro lado, os avanços na área das ciências Médicas e Farmacêuticas conduziram, também, a um novo paradigma de tratamento. Ao contrário do sucedido no passado, em que os tratamentos eficazes estavam disponíveis apenas em ambientes hospitalares, atualmente existe uma panóplia de terapêuticas eficazes disponíveis que podem ser aplicadas em doentes de ambulatório. Devido ao exposto, a grande maioria dos tratamentos modernos dependem da autogestão dos mesmos por parte do doente fora do ambiente hospitalar. No entanto, muitas vezes, e cada vez mais, os tratamentos deixam de ter sucesso devido ao fator humano, conhecido por décadas como a «não-adesão à terapêutica».<sup>1,2</sup>

O fenómeno da adesão à terapêutica, é definido como o grau ou extensão em que o comportamento da pessoa, no que se refere à toma de medicação, ao seguimento de uma dieta ou à alteração de hábitos e estilos de vida, entre outros, corresponde ao que lhe é recomendado pelos profissionais de saúde. Este fenómeno tem sido amplamente estudado nos últimos anos, havendo cada vez mais literatura que descreve uma baixa adesão aos medicamentos prescritos<sup>2-4</sup> sendo este, frequentemente considerado o principal obstáculo ao sucesso da farmacoterapia em doentes de ambulatório.<sup>2,3</sup>

Existem fortes evidências de que muitos indivíduos portadores de doenças crónicas, como a Asma, a Hipertensão, a Diabetes *Mellitus* (DM) e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), têm dificuldade em aderir às terapêuticas recomendadas, o que leva a uma deficiente gestão e controlo da doença. A investigação sugere ainda que existem problemas de adesão em todas as situações em que a autoadministração do tratamento é necessária, independentemente do tipo de doença ou da sua gravidade.<sup>2,5</sup>

A não adesão à terapêutica, no âmbito das doenças crónicas é um problema mundial de grande magnitude. A mortalidade e morbilidade que lhe estão associadas, atingem valores desproporcionalmente elevados, com graves repercussões na saúde das pessoas e elevados custos económicos. Medidas efetivas de melhoria da adesão à terapêutica podem ter maior impacto na saúde das populações do que as potenciais

melhorias resultantes de novos tratamentos e desenvolvimentos tecnológicos específicos.<sup>2,3</sup>

Melhorar a adesão, significa também, aumentar a segurança do doente, uma vez que não aderindo à terapêutica, o risco de morte e de agravamento do seu estado de saúde, a dependência, o número de recaídas e a gravidade das mesmas e o aparecimento de resistências aos fármacos, estão aumentados.<sup>1,2</sup>

A adesão ao regime terapêutico é um importante agente modificador da efetividade dos sistemas de saúde. Os custos diretos atribuídos ao mau controlo de qualquer doença são, três a quatro vezes, superiores aos custos de um controlo adequado e eficaz. Os custos indiretos, como a diminuição da produtividade, a reforma antecipada e a morte prematura, possuem a mesma magnitude, o que significa que controlar e melhorar a adesão é positivo e desejável para os sistemas de saúde.<sup>1-3</sup>

A DM constitui uma doença crónica que para além de ter vindo a apresentar um aumento de incidência<sup>6</sup>, apresenta também níveis globais de não-adesão às terapêuticas prescritas que variam entre 9% a 80%, sendo as taxas mais elevadas verificadas em doentes que não apresentam sintomatologia.<sup>5-8</sup>

Os indivíduos com DM, cada vez mais, têm de tomar um maior número de medicamentos para conseguir obter um adequado controlo glicémico, bem como para tratar as co-morbilidades associadas à sua condição de saúde. Por conseguinte, o regime terapêutico para os portadores desta condição torna-se cada vez mais complexo, e a adesão ainda mais desafiante.<sup>9</sup>

Em Portugal, de acordo com os dados do Observatório Nacional da Diabetes, estima-se que em 2014 mais de 1 milhão de portugueses entre os 20 e os 79 anos tinha DM.<sup>10</sup> Esta doença constitui assim um grave problema de saúde pública, acarretando elevados custos sociais e económicos.<sup>8</sup>

A perceção da importância da adesão à terapêutica e principalmente, da relevância que assume o problema da não-adesão à mesma, despoletou o nosso interesse por esta temática, especialmente por não existirem muitos estudos relativos à adesão à terapêutica nesta patologia efetuados em Portugal.

A opção pelo estudo da adesão à terapêutica na DM resulta ainda do facto de esta patologia ser uma das principais ameaças diretas à saúde humana deste século, tendo vindo a sofrer um aumento tão dramático que, alguns autores, se referem a uma epidemia de DM.<sup>11,12</sup>

O presente estudo procura caracterizar a adesão à terapêutica em diabéticos tipo 2 diagnosticados da região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT) e determinar quais os fatores responsáveis pela fraca adesão e Implementação das terapêuticas para esta patologia em Portugal.

Este trabalho encontra-se dividido em duas partes. Na primeira parte é abordado o enquadramento teórico no qual se apresenta a revisão da literatura realizada acerca do tema, e na segunda parte é apresentado o estudo empírico que descreve a investigação realizada, nomeadamente a metodologia utilizada, resultados obtidos, conclusões, limitações encontradas, e sugestões para estudos posteriores.

Esperamos que o presente estudo contribua para a compreensão do panorama da adesão à terapêutica na DM tipo 2 na região de LVT e para a perceção de fatores relacionados com a fraca adesão aos Antidiabéticos Oraís (ADO), assim como para o desenvolvimento de linhas orientadoras que promovam a adoção de comportamentos de adesão à terapêutica.

1ª Parte – A adesão à Terapêutica Prescrita  
e a Diabetes *Mellitus*

## Capítulo 1: Adesão à Terapêutica Prescrita

---

O interesse na temática da adesão à terapêutica tem aumentado nos últimos anos, com o aparecimento de uma crescente literatura que mostra uma baixa adesão aos medicamentos prescritos. Muitos doentes não aderem a tratamentos eficazes para a preservação da vida, da qualidade de vida ou de órgãos, o que gera consequências a nível clínico e económico.<sup>2</sup>

O aumento da pesquisa em torno desta temática gerou alguma confusão conceitual. Atualmente, um sem número de termos, por exemplo, 'Cumprimento', 'Adesão', 'Persistência', e 'Concordância', são utilizados para definir os diferentes aspetos do ato de procurar atenção médica, a aquisição de prescrições e tomar medicamentos de forma adequada. Estes termos são frequentemente usados como sinónimos, mas eles ditam visões diferentes sobre a relação entre o doente e o profissional de saúde. Estas questões para além de gerarem confusões a nível semântico, também impedem comparações de resultados de investigação científica.<sup>1-3</sup>

Devido à problemática supramencionada em Junho de 2010 foi lançado um relatório elaborado pela Comissão Europeia no qual é proposta uma nova taxonomia/terminologia para os conceitos que se referem à adesão à terapêutica. Este relatório teve como objetivo definir e clarificar os termos, sendo que a adoção dos mesmos com os significados devidos ajudaria à padronização dos conceitos pela literatura médica, e assim facilitaria a tomada de decisões em políticas de saúde baseadas em evidências consistentes.<sup>1,2</sup>

De acordo com o mesmo relatório, o termo adesão à terapêutica refere-se ao processo no qual os doentes tomam os medicamentos, conforme a prescrição, integrando três componentes: Iniciação, Implementação e Descontinuação. O processo começa com a Iniciação do tratamento, quando o doente toma a primeira dose do medicamento prescrito após aquisição do mesmo na farmácia. A partir desse ponto ocorre a Implementação do regime terapêutico prescrito, sendo que nesta etapa o doente toma a medicação tendo em conta a dose prescrita, esta etapa termina com a toma da última dose prescrita. A Descontinuação marca o fim do tratamento, não sendo tomadas mais doses posteriormente. A Persistência é o período de tempo desde a Iniciação até à Descontinuação.<sup>2,3,13</sup>

A não-adesão à terapêutica pode, portanto, ocorrer nas seguintes situações: atraso ou não-Iniciação do tratamento prescrito, má Implementação do regime terapêutico prescrito e/ou Descontinuação precoce do tratamento.<sup>2,3,13</sup> Assim, entende-se a adesão como o grau de conformidade entre as recomendações dos profissionais de saúde e o comportamento da pessoa relativamente ao regime terapêutico proposto.<sup>2</sup> Esta, pode também ser definida como um conjunto de comportamentos tais como: tomar medicação, seguir dietas, executar mudanças de estilos de vida que coincidam com o regime terapêutico prescrito, e comparecer a consultas médicas previamente marcadas e a exames complementares de diagnóstico.<sup>5,14</sup> Alguns autores referem que existe adesão à terapêutica quando são seguidas pelo menos 80% das prescrições no seu total.<sup>4,5,13</sup>

A não-adesão também pode ser encarada como sendo intencional ou não intencional. A não-adesão intencional é um processo ativo que acontece quando o doente escolhe desviar-se das recomendações do profissional de saúde. Este pode ser um processo de decisão racional no qual o indivíduo pondera sobre os riscos e benefícios do tratamento e conscientemente autoajusta o seu regime terapêutico, ou termina prematuramente a toma da medicação, devido aos seus efeitos secundários, toxicidade, crenças pessoais ou conveniência. A não-adesão não intencional é um processo passivo, no qual o doente pode, não intencionalmente, deixar de comprar a medicação, esquecer uma dose ou toma-la de forma incorreta devido à incompreensão ou esquecimento das instruções do profissional de saúde.<sup>1,15,16</sup>

Como consequência, doentes nos quais são verificados estes tipos de não adesão, requerem diferentes intervenções para a melhoria da mesma.<sup>1,15</sup>

## 1.1 Elementos Constituintes da Adesão à Terapêutica Prescrita

### 1.1.1 Iniciação

A Iniciação é frequentemente classificada como o tempo que decorre desde a primeira prescrição até à toma da primeira dose. Constituindo, assim, uma variável com uma origem de tempo bem definida pela primeira prescrição do medicamento, e um ponto final marcado pela toma da primeira dose do mesmo.<sup>3</sup>

Na literatura, os termos «adesão primária» ou «adesão à primeira prescrição» também são utilizados como sinónimos de Iniciação. Adesão primária refere-se à aquisição, na farmácia, de uma nova medicação prescrita num prazo definido de dias após esta ter sido receitada. É um evento discreto que avalia se o doente iniciou ou não a terapêutica.<sup>17,18</sup>

Por oposição, «não-adesão primária» pode ser definida como uma falha na aquisição da nova prescrição num prazo definido de dias após a mesma ter sido receitada.<sup>17,19</sup>

Embora seja um conceito recente, alguns estudos populacionais demonstraram altos índices de não-adesão primária que variam de 4,7% a 33%.<sup>18, 20</sup>

Um estudo elaborado nos Estados Unidos no qual foram analisadas 195 930 prescrições eletrónicas nas Unidades de Cuidados de Saúde Primários (UCSP) verificou que apenas 151 837 dessas prescrições foram aviadas em farmácias, o que se traduz numa não-adesão primária de 22,5%.<sup>9</sup>

Shrank e seus colegas descobriram que novos utilizadores de medicamentos tinham uma probabilidade 2,74 vezes maior de não adquirir os seus medicamentos prescritos do que os usuários prevalentes.<sup>21</sup> Outros estudos revelaram que a prescrição de um novo medicamento para uma nova condição clínica tem menor probabilidade de ser adquirido, quando comparado com um novo medicamento prescrito para uma condição já existente.<sup>22,23</sup>

Além disso, vários estudos sobre adesão à terapêutica demonstraram que muitos doentes interrompem o tratamento, logo após a aquisição da sua primeira prescrição.<sup>15</sup> Sendo este comportamento denominado por «Descontinuação precoce» ou «curta Persistência».<sup>24</sup>

Diferentes estudos mostraram que a taxa de adesão à terapêutica é substancialmente mais pequena quando se introduz uma nova prescrição.<sup>19,25</sup>

Importa salientar que, muitos estudos de adesão excluem sistematicamente os doentes que demonstraram não adesão primária ou curta Persistência, uma vez que são baseados em bases de dados de faturação nas farmácias e, por definição, as bases de dados de faturação nas farmácias não contêm informações sobre medicamentos prescritos que nunca foram adquiridos (isto é, não-adesão primária).<sup>1,26</sup>

Além disso, os medicamentos dispensados apenas uma vez, para os quais nunca existiu uma renovação, ou seja, uma nova aquisição (isto é, curta Persistência) não satisfazem o critério mínimo necessário de pelo menos 2 renovações para realizar os cálculos de adesão à terapêutica.<sup>13,17,26</sup> Como resultado, medidas de adesão convencionais subestimam, sistematicamente a adesão à terapêutica para novos medicamentos prescritos.<sup>1</sup>

#### 1.1.4 Implementação

As falhas na Implementação ocorrem no tratamento em curso, quando os doentes modificam o seu regime de dosagem. Estas são, tipicamente, uma consequência do esquecimento ou negligência. A maioria das falhas envolvem a omissão da dose de um único dia, mas algumas ocorrem por alguns dias consecutivos, constituindo assim intervalos excecionalmente longos entre doses sequenciais.<sup>1,3,27</sup> No entanto, a ocorrência de falhas longas na dosagem parece ocorrer menos frequentemente do que de falhas mais curtas.<sup>27</sup>

É de referir ainda que é comum os doentes melhorarem o seu comportamento relativamente à toma da medicação antes e depois de uma consulta com um profissional de saúde, este comportamento tem sido denominado por «adesão à bata branca».<sup>28</sup>

#### 1.1.5 Descontinuação

A Descontinuação marca o momento em que o doente deixa de tomar a medicação prescrita. O período de tempo que decorre desde a Iniciação até à Descontinuação é chamado de Persistência.<sup>3</sup>

Persistência é a continuação da utilização de um medicamento por um período de tempo especificado, quantificado a partir da data da primeira dose tomada até a data da interrupção do tratamento. A Persistência é uma variável dicotómica e para ser

calculada o doente tem que ser observado durante um período de tempo especificado.<sup>3</sup> Isso implica que o doente apresente, pelo menos, adesão primária, pois a Persistência ao longo do tempo não pode ser medida a menos que o doente tenha adquirido pelo menos a primeira receita.<sup>17</sup>

A Persistência pode ser definida em termos de Persistência a um medicamento individual, Persistência no regime terapêutico inicialmente prescrito, ou Persistência na terapêutica.<sup>29</sup>

A Persistência a um medicamento individual mede o tempo de medicação administrada, desde o seu início até ao fim do período de estudo ou até à última prescrição dispensada para aquela medicação antes da sua Descontinuação.<sup>29</sup>

A Persistência no regime terapêutico inicialmente prescrito mede o tempo em que o doente toma um conjunto específico de medicamentos desde o seu início até que ocorra qualquer mudança no conjunto de medicamentos adquiridos (adições ou interrupções) ou até ao final do período de estudo. Esta métrica é utilizada para avaliar a Persistência na terapia combinada envolvendo dois medicamentos diferentes. O período de Persistência do regime terapêutico termina quando qualquer medicamento pertencente ao mesmo é alterado.<sup>29</sup>

E, por fim, a Persistência na terapêutica é o tempo em que o doente está a tomar qualquer medicação, a partir do início do tratamento até à Descontinuação de todos os medicamentos ou até ao final do período de estudo. Esta métrica é semelhante à da Persistência a um medicamento individual, mas permite que a duração de Persistência continue durante todo o período em que o doente recebe qualquer medicação. É a definição de Persistência mais comumente usada na literatura publicada.<sup>29,30</sup>

O uso de qualquer definição de Persistência implica que vários tipos de mudanças no uso da medicação devam ser contabilizados, especialmente comutações e adições.

A comutação refere-se à Descontinuação de uma medicação com a Iniciação de uma nova, aproximadamente, ao mesmo tempo.<sup>29</sup>

A Adição refere-se ao acréscimo de uma nova medicação. As adições não afetam a avaliação da adesão à terapêutica, porque não envolvem mudanças no uso da medicação ou nos medicamentos que estão a ser avaliados.<sup>29</sup> No entanto, as adições podem ou não ser consideradas falhas no que diz respeito à avaliação da Persistência, dependendo da análise que está a ser efetuada. Na avaliação da Persistência a um medicamento individual, ou na avaliação da Persistência à terapêutica, as adições não afetam em nada a Persistência, enquanto que na avaliação da Persistência ao regime terapêutico a adição de novos medicamentos é vista como a interrupção do regime anterior.<sup>29</sup>

A falta de Persistência ocorre muitas vezes quando os doentes interrompem o tratamento sem instruções/aconselhamento do seu médico. Esta falta de Persistência pode ocorrer quando os doentes não atingem os objetivos da terapêutica, experienciam efeitos secundários, ou se não valorizam as instruções dadas pelo médico.<sup>29,31</sup>

No caso de terapêuticas para doenças crónicas, a Descontinuação pode ocorrer em resposta à decisão do médico de interromper o tratamento, mas a maioria das vezes é o resultado de uma decisão por parte do doente, sem o conhecimento do médico.<sup>32</sup>

A Figura 1.1, apresentada a baixo, auxilia na sistematização dos conceitos da adesão à terapêutica prescrita.

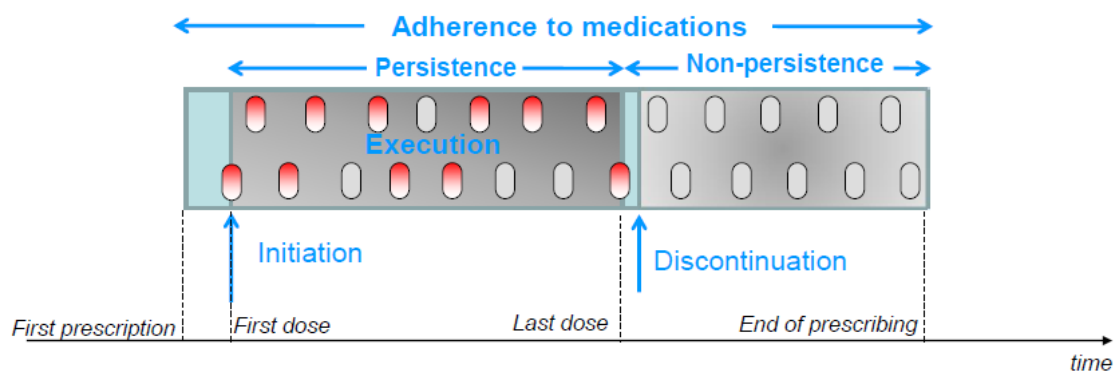


Figura 1.1 - Conceitos de adesão à terapêutica prescrita

## 1.2 A Problemática da Não-Adesão à Terapêutica Prescrita

A adesão à terapêutica prescrita é um fator-chave na gestão eficaz da doença, particularmente nas doenças crónicas<sup>a\*1,2</sup>. Estas são consideradas a principal causa de morte no mundo, representando 60% de todas as mortes. Segundo a OMS, dos 35 milhões de pessoas que morreram devido a doenças crónicas em 2005, metade tinha menos 70 anos.<sup>2,5</sup> No entanto, tem vindo cada vez mais a ser relatada na literatura, uma baixa adesão à terapêutica nas mesmas.<sup>1</sup>

A baixa adesão aos medicamentos prescritos é encarada frequentemente como o principal obstáculo ao sucesso da farmacoterapia em doentes de ambulatório, uma vez que até mesmo a intervenção farmacológica/médica mais eficaz pode tornar-se ineficaz se se verificar uma fraca adesão à mesma. Contudo, a investigação sugere que existem problemas de adesão em todas as situações em que a autoadministração do tratamento é necessária, independentemente do tipo de doença ou da sua gravidade.<sup>1-3,5</sup> Este facto constitui um problema global que levanta fortes preocupações ao nível da saúde pública, sendo considerado um fenómeno frequente e generalizado, constituindo uma enorme barreira à efetividade, segurança e custo-efetividade do uso de medicamentos e possuindo muitos custos associados.<sup>1-3,13</sup>

A não adesão à terapêutica está intimamente ligada à diminuição dos resultados dos tratamentos, agravamento do estado de saúde e da sintomatologia da doença, erros no diagnóstico e no tratamento (ou até mesmo o seu fracasso), aumento da morbidade e mortalidade, e aumento do risco de efeitos adversos e da variabilidade global de resposta aos diferentes fármacos. E por outro lado, há que considerar também as repercussões indiretas em termos sociais e económicos, como o aumento do número de consultas médicas e das taxas de hospitalização, a utilização dos serviços de urgência, o aumento dos custos dos cuidados de saúde e ainda, a redução da produtividade, absentismo e aumento da incapacidade dos trabalhadores/sociedade.<sup>1,2,14,34-36</sup>

Medidas efetivas de melhoria da adesão podem ter maior impacto na saúde das populações do que as potenciais melhorias resultantes de novos tratamentos e desenvolvimentos tecnológicos específicos.<sup>1,2</sup>

---

a\*Entende-se por doença crónica a enfermidade de curso prolongado, com evolução gradual dos sintomas e com aspetos multidimensionais, potencialmente incapacitante, que afeta as funções psicológicas, fisiológicas ou anatómicas<sup>33</sup>

Segundo a OMS, 50% da população residente nos países desenvolvidos não cumpre a prescrição médica até ao fim. Destes, 6% a 20% dos doentes não aviam as receitas médicas e 30% a 50% não cumprem o esquema de tratamento proposto.<sup>1,2,14</sup> A magnitude e o impacto da fraca adesão às terapêuticas para doenças crónicas nos países em desenvolvimento presume-se que seja ainda maior dada a escassez de recursos e devido às desigualdades no acesso aos cuidados de saúde. Isto representa um grande desafio para todos os profissionais ligados à saúde uma vez que para as doenças crónicas o sucesso é determinado principalmente pela adesão às terapêuticas de longo prazo.<sup>1,2</sup>

O Presidente da Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), João Almeida Lopes, afirma que “a adesão à terapêutica constitui um fator modificador importante para os sistemas de saúde, uma vez que os custos diretos das complicações atribuídas ao mau controlo de qualquer doença são claramente superiores, quando comparadas com um bom e atempado controlo”.<sup>14</sup>

Estudos recentes mostram que a não-adesão tem um custo anual para o sistema de saúde dos EUA estimado no valor de 310 bilhões de dólares. Sendo que os campos onde mais dinheiro é gasto são o agravamento de doença, co-morbilidades, e agravamento de co-morbilidades.<sup>1,37</sup>

## 1.3 Fatores que Determinam a Não-Adesão à Terapêutica

O desenvolvimento de intervenções para aumentar a adesão do doente e manter a Persistência a longo prazo, é urgente e primordial. A criação deste tipo de medidas requer a compreensão dos fatores determinantes da não-adesão do doente às terapêuticas prescritas. Isto é especialmente importante quando os fatores/causas que determinam a não-adesão são modificáveis, e uma vez identificados, podem então ser alvo de alterações benéficas.<sup>1,2</sup>

A OMS agrupa os diferentes fatores que poderão contribuir para a não-adesão à terapêutica em cinco grupos de influencia variável: (a) Fatores socioeconómicos e culturais; (b) Fatores relacionados com os profissionais e com o sistema de saúde; (c) Fatores relacionados com a doença; (d) Fatores relacionados com a terapêutica; (e) Fatores relacionados com o doente.<sup>1,2</sup>

Apesar da não-adesão ter sido muitas vezes vista como uma falha no comportamento dos doentes, existem evidências de que os fatores relacionados com o sistema de saúde têm um impacto importante na adesão. A falta de acesso aos cuidados de saúde, o baixo grau de desenvolvimento dos sistemas de saúde, o pobre fornecimento de medicamentos, as taxas de comparticipação, o esclarecimento dos doentes face aos cuidados do tratamento, os recursos humanos e técnicos disponíveis nos serviços, bem como o mau acompanhamento e comunicação entre o profissional de saúde e o doente podem reduzir a adesão por parte do mesmo ao plano de tratamento.<sup>1,2,4</sup>

A adesão também está relacionada com a condição de saúde do doente, uma vez que tanto uma doença assintomática, como a melhoria clínica são fatores que podem reduzir a motivação do doente para tomar os medicamentos de acordo com o prescrito, enquanto que a gravidade da doença e o impacto que esta representa na vida dos doentes têm efeito positivo sobre a adesão.<sup>1,3-5</sup>

Existem fatores relacionados com o tratamento que o tornam extremamente difícil para o doente e que, por conseguinte, têm uma enorme influencia na adesão. Estes fatores são: posologia com múltiplas tomas, elevado número de medicamentos prescritos, longa duração do tratamento, forma de administração ou sabor de baixa aceitação, efeitos adversos, realização de alterações frequentes na medicação e ausência imediata de melhoria dos sintomas. Assim, em tratamentos onde se verifique um ou mais destes fatores a adesão é menor.<sup>1,4,5</sup>

Alguns fatores relacionados com a pessoa doente têm influencia na adesão, destacando-se os fatores psicológicos, os conhecimentos, as atitudes, as crenças, as percepções relativas a episódios de doença, quer anteriores, quer à atual, as expectativas da própria pessoa, a ausência de informação e o suporte para a mudança de comportamentos, a falta de capacidade, de motivação e de autoeficácia para gerir o regime terapêutico, e ainda, a dependência de álcool e de outras drogas.<sup>1,5</sup>

Os fatores demográficos têm um impacto pouco consistente na adesão. Enquanto em alguns estudos a idade mais jovem tem um impacto negativo sobre a adesão e a idade avançada um impacto positivo, muitos não encontraram nenhuma relação entre a idade e Implementação do regime de tratamento. No que toca ao género, o sexo masculino teve um impacto negativo em alguns estudos, e o sexo feminino teve um impacto positivo, sendo, no entanto considerado irrelevante para a adesão em muitos estudos. Relativamente ao estado civil, alguns dos estudos concluíram que os indivíduos casados tendem a ter uma melhor adesão do que os solteiros ou divorciados.<sup>1</sup>

Existem ainda fatores sociais, económicos e culturais nos quais se destacam o nível de escolaridade, a situação profissional, a família, os apoios sociais, as condições habitacionais, o preço dos transportes e medicamentos, a distância ao local de tratamento, as crenças culturais e as desigualdades sociais que podem influenciar a adesão.<sup>5</sup>

Alguns estudos baseados em teorias comportamentais, apontam as crenças individuais e as influencias sociais como os determinantes mais relevantes da não-adesão, sendo estes considerados mais relevantes que os relacionados com a doença.<sup>1,38</sup>

A literatura publicada identifica centenas de fatores que influenciam a não-adesão, mas sem dados consistentes que indiquem a sua importância relativa nos 3 componentes de adesão do doente: Iniciação, Persistência e Descontinuação.<sup>1</sup>

Entre os estudos de adesão disponíveis, o grau de adesão varia muito dependendo do método e do conceito de adesão utilizado.<sup>4</sup>

A adesão à terapêutica depende de vários fatores que devem ser considerados. As intervenções multifatoriais ao nível dos mesmos podem ser a resposta mais eficaz para a adesão insatisfatória, e para as suas consequências.<sup>1,5</sup>

### 1.3.1 Fatores que determinam a não-adesão à terapêutica prescrita em Portugal

Segundo um estudo realizado em 2008 em Portugal com a colaboração da APIFARMA “quase metade dos portugueses (46,7%) acredita que o esquecimento é o principal motivo que pode levar as pessoas a não seguir totalmente as indicações dadas pelos médicos, seguido pela preguiça em tomar medicamentos (7,5%), não querer ou não gostar de medicamentos (6,6%), adormecer antes da toma (4,3%), não planear as tomas (2,5%) e não ter tempo ou estar ocupado (2,4%). No seu conjunto, estes fatores representam 70% dos motivos apontados para a não-adesão à terapêutica. O fator económico (18,3%) é também um dos motivos apresentados, representando, no entanto, pouco mais de 1/4 do conjunto das razões de natureza comportamental.”<sup>14,39</sup>

Relativamente ao papel da relação de confiança entre o médico e o doente para o êxito da terapêutica, “observa-se que, segundo a generalidade dos inquiridos, o receio dos doentes em fazer perguntas e pedir esclarecimentos aos médicos (31,7%), bem como o facto de não prestar atenção quando estes estão a explicar o tratamento (28,5%), são as principais razões que podem contribuir para as pessoas não aderirem à terapêutica. A falta de compreensão das vantagens do tratamento (20,5%), por parte do doente, é a razão mais referida a seguir, surgindo em último a falta de confiança no médico (12,5%).”<sup>14,39</sup>

“Para a generalidade da população, a relação com os profissionais de saúde é um fator determinante para o cumprimento das indicações terapêuticas, considerando que os médicos e também os farmacêuticos deveriam, segundo os inquiridos, dispor de mais tempo para dedicar a cada doente a fim de explicarem os tratamentos e fornecerem um plano detalhado do mesmo.”<sup>14,39</sup>

## 1.4 Ferramentas Utilizadas para Avaliar a Adesão à Terapêutica Prescrita

A avaliação da Adesão e Persistência à terapêutica em grandes populações é importante, não só para se apurar e entender melhor os fatores relacionados com a baixa adesão e assim ser elaborado um plano de tratamento mais eficaz, mas também para avaliar os resultados clínicos e económicos relacionados com a mesma.<sup>1,2,13</sup>

Existem diferentes métodos para avaliar a adesão dos doentes ao regime terapêutico, podendo estes ser classificados em diretos ou indiretos.<sup>4,5,13,40</sup>

Os métodos diretos procuram confirmar se houve a ingestão do fármaco. São por isso mais fidedignos, no entanto mais dispendiosos. Para além disso, é necessária, muitas vezes uma intervenção invasiva junto dos doentes, o que pode levar à sua não-aceitação. Dentro destes encontram-se:<sup>40,41</sup>

- A avaliação das concentrações séricas (medicamento e/ou metabolito), realizada através da recolha de amostras de fluidos, permitindo assim determinar a concentração do medicamento/metabolito no organismo. Porém, consiste num método dispendioso, que pode ser influenciado por fatores biológicos e pela «adesão à bata branca» (o que pode transmitir a falsa impressão de uma boa adesão);

- A análise sanguínea ao marcador biológico é um teste bastante preciso, mas tal como o método anterior é bastante dispendioso e requer a recolha de diversas amostras de fluidos corporais;

- A observação direta da toma embora precisa, é difícil de pôr em prática no quotidiano, possuindo a desvantagem de que os doentes podem esconder a terapêutica na boca e descartá-la posteriormente;

- A adição de um traçador ao medicamento em uso, consiste na adição ao medicamento em uso de uma outra substância inócua ao organismo que tenha um método de análise mais facilitado que o medicamento em si. Este método para além de apresentar um problema ético difícil de ser contornado, uma vez que o doente deve ser previamente informado da ingestão de ambas as substâncias, é dispendioso e requer a recolha de amostras de fluidos corporais.<sup>5,13,40-42</sup>

Os métodos indiretos são mais comumente utilizados pois são simples, mais económicos, geralmente de fácil utilização e apresentam alta especificidade, no entanto

requerem por vezes a colaboração dos doentes sendo por isso sujeitos ao viés da informação fornecida pelos mesmos.<sup>1,2,40</sup>

Com a utilização dos métodos indiretos não existe a confirmação de que o doente tenha tomado a medicação. Os métodos indiretos mais utilizados são:<sup>40</sup>

- O autorrelato do doente é, sem dúvida, o método mais utilizado, visto que apresenta um baixo custo e é de simples aplicação, porém, apresenta a grande suscetibilidade de ser um método que pode muito facilmente ser adulterado pelo doente;

- A opinião do médico constitui um método fácil, económico e de alta especificidade, porém apresenta baixa sensibilidade e valoriza a adesão total;

- O método do diário do doente, quando corretamente preenchido, permite realizar uma correlação simples dos eventos pertinentes relativos à sua patologia, que ocorrem no seu quotidiano, e a sua situação clínica. Contudo, nem sempre existe cooperação do doente. Em geral, os doentes idosos esquecem muitos dados, impossibilitando um melhor aproveitamento do relatório. Além disso, há o risco de a criatividade do doente superar a realidade;

- A contagem dos comprimidos é um método preciso e de fácil aplicação, no entanto é muito sujeito à manipulação pelo doente (que pode perder ou deliberadamente retirar os comprimidos);

- As bases de dados de prescrição e faturação na farmácia, constituem um método preciso e de fácil obtenção de dados, que requer programas informáticos para recolha e análise da informação e de uma centralização de dados. Contudo, é preciso ter em conta que a aquisição de uma nova embalagem de uma medicação não significa que o doente a vá consumir;

- A resposta clínica é um teste pouco dispendioso e de fácil aplicação. Contudo existem outros fatores além da adesão à medicação que podem afetar a resposta.

- Na monitorização eletrónica da terapêutica os frascos para a colocação da mesma estão dotados de uma tampa com um microchip que regista a data e hora a que o frasco é aberto e fechado. São dispositivos utilizados pelos doentes, muito semelhantes a uma embalagem de medicamentos normal e a informação recolhida é lida através de um software específico. É um método preciso, os resultados são de fácil quantificação, no entanto, é dispendioso.<sup>1,5,13,40-42</sup>

Dependendo da finalidade da avaliação, um instrumento pode ser preferível em relação a outro, uma vez que, o que é quantificado varia em função do método utilizado. A escolha do método a utilizar não é simples, sendo que a sua seleção deve ser feita de acordo com o tipo de estudo a realizar.<sup>40</sup>

Assim, o que deve ser ponderado na escolha do método a utilizar é a conveniência e a aceitação do participante quanto ao modo de avaliação, o seu custo e a sua abrangência para o que se pretende estudar.<sup>1,5,40</sup>

Ao observar as limitações quanto à abrangência de um instrumento, outros cuidados devem ser tomados na avaliação, como escolher apenas alguns componentes para avaliar ou até mesmo envolver menor quantidade de participantes de modo a que outro tipo de método mais dispendioso possa ser utilizado.<sup>40</sup> Até recentemente não havia nenhuma justificação científica para considerar um destes métodos como o "Gold Standard",<sup>34,44</sup> no entanto os métodos de monitorização eletrónica surgiram como o padrão atualmente reconhecido para a quantificação da adesão.<sup>43,45</sup> Contudo, a sua utilização não é generalizada, especialmente devido aos custos associados e ao seu grande potencial de manipulação por parte dos doentes.<sup>46</sup>

Embora a monitorização eletrónica da adesão aumente a precisão da medição, no que toca à Implementação,<sup>47</sup> para a avaliação da Iniciação e Implementação em condições reais, as bases de dados de prescrição e faturação na farmácia são o melhor método (Tabela 1.1).<sup>32</sup>

Tabela 1.1: Vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação da adesão à terapêutica em cada um dos seus elementos

	<b>INICIAÇÃO</b>	<b>IMPLEMENTAÇÃO</b>	<b>DESCONTINUAÇÃO</b>
<b>Relatório do doente</b>	Bias de conveniência	Bias de memória	Bias de conveniência
<b>Contagem de comprimidos</b>	Facilmente censurado pelo doente	Falta de informação sobre os hábitos de toma	Facilmente censurado pelo doente
<b>Métodos diretos</b>	Requer a colheita de amostras após a prescrição	Amostragem escassa	Sujeito à adesão da bata branca
<b>Bases de dados de prescrição e faturação</b>	"Gold standard" se ambas as bases de dados forem combinadas	Falta de informação sobre os hábitos de toma	"Gold standard" para estudos retrospectivos
<b>Monitorização electrónica</b>	"Gold standard" em ensaios clínicos	"Gold standard"	"Gold standard" em ensaios clínicos

Fonte: adaptado de Osterberg e Blaschke

No ponto seguinte vai ser abordado o método das bases de dados de prescrição e faturação na farmácia de forma mais extensa uma vez que foi este o utilizado no presente estudo para quantificar a adesão à terapêutica para a DM.

#### 1.4.1 Bases de dados de Prescrição e Faturação na Farmácia

A utilização das bases de dados de prescrição e faturação nas farmácias constitui uma fonte de informação útil para avaliar a adesão à terapêutica nas suas três componentes, sendo que, a avaliação da componente da Iniciação à terapêutica passou a ser possível com o advento da generalização da prescrição eletrónica.<sup>1,2,13</sup>

Os dados extraídos das bases de dados refletem a decisão do doente de continuar com a terapêutica prescrita e o esforço levado a cabo pelo mesmo para adquirir a medicação, o que pode ser considerado como um primeiro passo no sentido de tomá-la. Assim, este método permite a avaliação da aquisição da medicação e não do consumo da mesma.<sup>46</sup>

É um instrumento altamente vantajoso pois possibilita a identificação de uma grande população de utilizadores de medicamentos de uma maneira rápida, precisa e eficiente, sem custos associados e sem depender das respostas de doentes, que por vezes, podem induzir em erro.<sup>1,2,34,48</sup> Uma outra vantagem deste método é o facto de que a utilização não requer o consentimento informado por parte dos indivíduos para a recolha dos dados, uma vez que os estudos podem ser concretizados anonimizando os doentes neles envolvidos de forma a proteger a sua privacidade.<sup>48-50</sup>

Contudo este método possui algumas desvantagens, nomeadamente relacionadas ao facto de que apesar de fornecer indicações relativas à compra da medicação, nada garante que o doente por comprar o medicamento vá toma-lo;<sup>1,2,34</sup> Os dados da prescrição nem sempre são refletidos nos dados da faturação; A duração do uso de determinado medicamento nem sempre pode ser calculada através do número de comprimidos presentes na embalagem do mesmo recorrendo-se muitas vezes a uma posologia teórica (determinada a partir da dose diária definida, por exemplo); Falta de informação (devida à aquisição de medicação noutras fontes sem registo na base de dados, automedicação, medicação dispensada durante internamento hospitalar); Informação incompleta.<sup>1,48-50</sup>

Devido às suas limitações, este método não consegue determinar de forma clara os seguintes cenários: o doente não aderiu à terapêutica prescrita porque não foi

seguido pelo médico de forma a receber uma nova prescrição; o médico não prescreveu uma nova receita; a receita foi prescrita, mas não foi aviada na farmácia; a prescrição foi aviada, mas não na sua totalidade (exemplo: a prescrição era para duas embalagens, mas apenas uma foi adquirida pelo doente).<sup>51</sup>

Apesar de os resultados obtidos através da análise de bases de dados de prescrição e faturação medirem a aquisição da medicação em vez do consumo da mesma, desde que as mesmas estejam completas e que os doentes não obtenham a medicação por meio de outras fontes não contempladas nas bases de dados, os resultados da sua análise são revestidos de uma elevada especificidade, permitindo identificar os doentes que não consomem o medicamento.<sup>1,2,34</sup>

Embora o uso de bases de dados de prescrição e faturação tenha uma série de limitações, a sua eficiência relativa para estudos de adesão e Persistência em grandes populações nas condições do mundo real é altamente vantajosa, refletindo o uso do medicamento mais aproximado do real do que quando comparado com os resultados obtidos a partir de ensaios clínicos.<sup>13,34,52</sup>

#### 1.4.1.1 Métricas usadas para calcular a Adesão e Persistência na Terapêutica utilizando Bases de Dados

As métricas que têm sido utilizadas para calcular a adesão e/ou Persistência à terapêutica permitem o cálculo quer da posse de medicamentos quer de lacunas na aquisição de medicamentos.<sup>13</sup> Existem diferentes medidas de adesão à terapêutica que têm sido utilizadas em estudos baseados em faturação nas farmácias, destacando-se o *Medication Possession Ratio* (MPR) e o *Proportion of Days Covered* (PDC).<sup>53,54</sup>

A utilização destas medidas requer um conjunto de dados detalhados, incluindo a data de aquisição dos medicamentos, número de dias para os quais cada medicação foi dispensada, e detalhes sobre medicações anteriores que possam estar armazenadas para estimar a disponibilidade e o consumo de medicamentos.<sup>17</sup>

O tempo que decorre entre cada aquisição de medicação é denominado por intervalo de recarga e as lacunas na aquisição da medicação são geralmente contabilizadas a partir da última data de aquisição da medicação, quando se esgota a última embalagem adquirida, ou após um número fixo de dias depois de se ter esgotado a última embalagem adquirida. No caso da avaliação da adesão secundária, a maioria das medidas que avaliam lacunas na medicação, contabilizam a falha após a última

recarga de medicamentos quando toda a medicação armazenada pelo doente se esgota.<sup>13,17</sup>

Na análise da adesão à terapêutica também pode ocorrer a substituição de medicamentos dentro de uma categoria terapêutica, o que pode ser indicador de potenciais problemas com a eficácia da terapêutica, ou tolerância à mesma, ou ainda qualquer outro problema com a utilização de determinado medicamento. Neste caso, o cálculo da adesão deverá refletir a substituição de modo a que se mantenha a coerência nos resultados.<sup>13</sup>

Como referido anteriormente, as duas medidas utilizadas mais comumente para medir a posse de medicamento em estudos de adesão secundária são MPR e o PDC. Ambos avaliam a disponibilidade de medicamento através da proporção de dias de medicamento disponível durante um período de observação especificado, ambos são bem correlacionados com a quantidade de doses tomadas, mas não com os horários de toma das mesmas, e a quantificação da adesão através destas métricas é mais difícil quando o tempo de acompanhamento varia entre doentes.<sup>13,29,55</sup>

A principal diferença entre o PDC e o MPR é que com o PDC o excesso de medicação não é contabilizado, enquanto que os valores de adesão superiores a 100% são permitidos com o MPR. Existe alguma controvérsia sobre se a “sobre adesão” (MPR >100%) tem significado clínico. Embora um MPR maior que 100% possa refletir quer doentes que adquirem a medicação prescrita antes do final do seu abastecimento atual de medicamentos, quer armazenamento de medicação para uso posterior, é pouco provável que os doentes tomem a medicação com uma maior frequência do que a prescrita. Assim, segundo alguns autores, o MPR também deve ser limitado a 100%.<sup>13,17,54</sup>

A revisão sistemática conduzida por Andrade e seus colegas demonstrou que na maioria dos estudos, o MPR é calculado através do número de dias para os quais o doente tem o medicamento disponível durante um período de acompanhamento específico, dividido pelo número de dias a partir da primeira aquisição do medicamento até ao final do período de acompanhamento.<sup>13</sup>

Muitas bases de dados de farmácias não possuem informações sobre o número de dias para os quais cada medicação foi dispensada, mas incluem a quantidade dispensada. Assim, para determinar o MPR ou o PDC, o número de comprimidos dispensados e de doses por dia podem ser usados para estimar o número de dias de abastecimento.<sup>13,29</sup>

Não existe um valor específico de MPR a partir do qual o doente seja considerado como “aderente”, mas em grande parte dos estudos publicados que utilizam este método de análise é utilizado o 80% como valor limitador. Este valor é assim

frequentemente utilizado para dicotomizar entre uma boa e uma má adesão.<sup>13,41</sup> Valores de MPR baixos são indicadores de interrupções na toma da medicação em estudo.<sup>13</sup>

A maioria das limitações ao cálculo do MPR estão relacionadas com a natureza retrospectiva das bases de dados. Por exemplo, os doentes podem obter o(s) medicamento(s) a partir de fontes não contempladas nos dados disponíveis, tais como a partilha de medicação com outras pessoas (por exemplo, membros da família). A principal limitação aos cálculos do MPR (não relacionada com os dados retrospectivos) é o pressuposto de que a proporção de dias cobertos por uma receita corresponde à proporção de dias de uso de medicação. Os doentes podem adquirir prescrições em intervalos regulares e não as tomar da maneira prescrita.<sup>13</sup>

No entanto, o MPR é o *standard* aceite para a avaliação da adesão usando dados retrospectivos. Esta métrica apresenta como vantagens o facto de ser fácil de calcular, ser uma medida objetiva e bem estabelecida de cálculo da adesão através do abastecimento nas farmácias e ser a métrica mais comumente usada, permitindo comparações entre estudos. Assim, o MPR é a melhor medida disponível para avaliar a adesão aos medicamentos usando dados retrospectivos.<sup>56</sup>

Relativamente à Persistência, Caetano e os seus colegas identificaram cinco métodos diferentes para calcular a mesma. Quando estes métodos foram aplicados a doentes hipotéticos, foi obtida uma ampla gama de valores e interpretações, resultando assim em valores totais de Persistência na terapêutica que variaram de 7 dias a mais de 1 ano. Os autores concluíram que no cálculo da Persistência deve ser quantificada não só pela duração total do tratamento, mas também pela intensidade da toma do(s) medicamento(s) dentro deste intervalo.<sup>57</sup>

## Capítulo 2: Diabetes *Mellitus*

---

A DM é um grupo de doenças crónicas e metabólicas resultantes de deficiências de secreção da insulina, ou da diminuição da sensibilidade dos tecidos à mesma, ou de ambas<sup>58-61</sup> que se caracterizam por uma hiperglicemia crónica, com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas.<sup>60</sup> A classificação adotada pela Direção Geral da Saúde (DGS), estabelece quatro tipos clínicos definidos de DM pela sua etiologia:<sup>62</sup>

1. *DM tipo 1* - Caracteriza-se fundamentalmente por uma destruição das células  $\beta$  das Ilhotas Pancreáticas, o que leva à ausência da secreção da insulina e consequentemente a um quadro de insulinopenia absoluta, passando a insulino-terapia a ser indispensável para assegurar a sobrevivência. O tipo 1 é, geralmente, caracterizado pela presença de anticorpos anti-GAD (descarboxilase do ácido glutâmico), anticorpos contra as células das Ilhotas ou contra insulina e que identificam o processo autoimune que conduz à destruição das células  $\beta$ .<sup>63</sup> Assim, na maioria dos casos da DM I, a destruição das células dá-se por um mecanismo autoimune, pelo que se denomina DM tipo 1 autoimune. Na impossibilidade de documentar a existência do processo imunológico, esta passa a ser denominada por DM tipo 1 idiopática. A DM tipo 1 corresponde a 5-10% de todos os casos de DM e é, em regra, mais comum na infância

e adolescência. Quando a destruição da célula  $\beta$  é súbita, a cetoacidose é muitas vezes a sua primeira manifestação.<sup>60-62</sup>

2. *DM tipo 2* - Resulta de alterações na ação e/ou na secreção de insulina envolvendo dois processos patogénicos primários: declínio progressivo da função produtora de insulina pelas células  $\beta$  das Ilhotas Pancreáticas<sup>63</sup> e inadequada supressão da secreção de Glucagina (hormona responsável pelo aumento da glicemia), e resistência à insulina, por diminuição da resposta tecidual à mesma. Os diabéticos tipo 2 não dependem de insulina exógena para viverem, mas pode ser necessário recorrer à sua administração quando, face ao estadio da doença, não se consegue um controlo metabólico adequado com as medidas não farmacológicas, nem com terapêutica antidiabética oral. Esta é a forma mais frequente de DM, representando 90% dos casos totais da patologia, sendo mais comum manifestar-se depois dos 40 anos (começando atualmente a manifestar-se em idades cada vez mais jovens) e, muitas vezes, está associada a obesidade, principalmente abdominal, hipertensão arterial e dislipidemia. Frequentemente, este tipo de DM permanece muitos anos sem ser diagnosticada pois, em geral, a hiperglicemia não é suficientemente elevada para provocar sintomas de DM.<sup>60,62</sup>

3. *DM Gestacional* – Corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose, documentado pela primeira vez durante a gravidez. As diabéticas que engravidam, não se incluem nesta classe. A DM gestacional aumenta o risco perinatal para a criança e o risco para a mãe de desenvolver DM tipo 2 nos próximos 10 a 15 anos.<sup>60,62</sup>

4. *Outros tipos específicos de DM* – Correspondem a situações em que a DM é consequência de um dos seguintes processos etiopatogénicos identificados: defeitos genéticos da função célula  $\beta$ ; defeitos genéticos da ação da insulina; patologias do pâncreas exócrino; endocrinopatias diversas; DM induzida por químicos ou fármacos; infeções; formas específicas pouco comuns de DM imunomediada; outros síndromes genéticos por vezes por vezes associados com DM.<sup>60,62</sup>

O efeito básico da ausência de insulina ou da resistência à mesma sobre o metabolismo da glicose é impedir a captação eficiente e sua utilização pela maioria das células do organismo, exceto pelo cérebro. Como resultado, a concentração da glicose

sanguínea aumenta, a utilização celular da glicose diminui, e a utilização dos lípidos e das proteínas aumenta. Esta desregulação apresenta efeitos múltiplos por todo o organismo <sup>61,64</sup>

## 2.1 Epidemiologia da Diabetes *Mellitus*

A DM é uma doença progressiva, altamente prevalente, que está associada a uma redução da qualidade e da esperança de vida, tendo associados uma morbilidade e mortalidade consideráveis, e um elevado consumo de recursos de saúde.<sup>60,61</sup>

São vários os fatores de risco identificados para a DM, constatando-se que a prevalência desta patologia aumenta com a idade, obesidade e a falta de exercício físico.<sup>60,61</sup>

### 2.1.1 Morbilidade

Segundo análises estatísticas recentes, em 2014 a DM atingiu mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo, e os vários indicadores apontam que estes números deverão continuar a subir.<sup>2,6,58,65</sup> De acordo com os dados estatísticos da Federação Internacional da Diabetes (IDF) referentes a 2015, verificou-se que 1 em cada 11 adultos sofria de DM. Relativamente ao género, para o mesmo ano, estimou-se que esta patologia afetou 215,2 milhões de homens, e 199,5 milhões de mulheres.<sup>66</sup>

Os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que 80% das pessoas com DM vivem nos países desenvolvidos.<sup>2</sup>

Esta patologia foi classificada como a principal causa de amputação de membros inferiores, doença renal e cegueira entre pessoas com idade entre 18-65 anos. Análises estatísticas indicam que após 15 anos de evolução de doença, cerca de 2% dos diabéticos irão ficar cegos, ou desenvolver algum grau de compromisso visual grave.<sup>58,67</sup>

Na Figura 2.1 podemos ver um mapa mundial, retirado do IDF Atlas (2015), no qual se destacam as projeções globais da variação do número de pessoas com DM dos 20-79 anos, em 2015 e 2040.

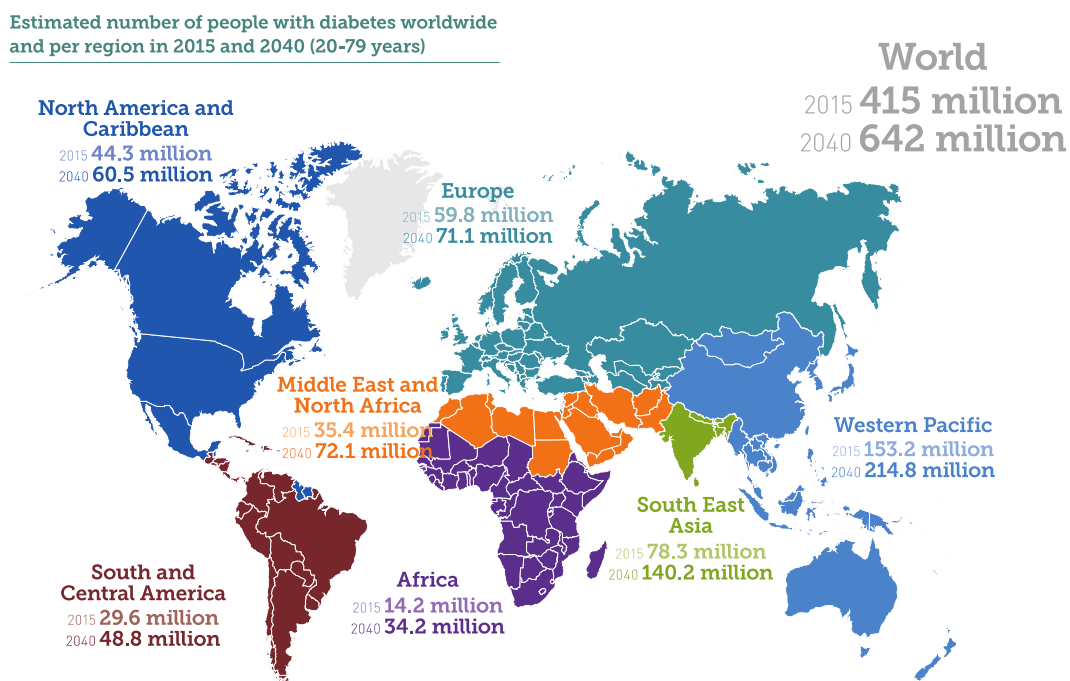


Figura 2.1: Projeção global da variação do número de pessoas com diabetes entre os 20-79 anos, em 2015 e 2040

Como se pode observar, em termos globais, entre 2015 e 2040, é esperado um acréscimo no número de diabéticos, com idades compreendidas entre os 20 e 79 anos. A África e o Sudeste da Ásia constituem as regiões em que se estima que ocorra o maior acréscimo, e a Europa é a região onde se espera que este acréscimo seja menor.<sup>66</sup>

No relatório de King realizado em 1998 é apresentada uma estimativa da prevalência de DM nas pessoas com mais de 20 anos, em 1995, 2000 e 2025, para todos os países do mundo. Segundo estes autores, a prevalência de DM em Portugal, no ano 1995 teria sido de 7,1% (513 000 pessoas afetadas), em 2000 seria de 7,3% (538 000 pessoas afetadas) e em 2025 deverá observar-se um aumento para 8,8%, com 647 000 pessoas afetadas.<sup>68</sup> No entanto, em 2014 a prevalência estimada da DM na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) foi de 13,1%, isto é, mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário tem DM,<sup>10</sup> valor que supera em muito as estimativas realizadas no relatório de King em 1998.

Apesar de tudo o que se sabe hoje acerca do prognóstico da DM e da pré-diabetes, estudos recentes concluíram que um terço a metade dos diabéticos, não está diagnosticado.<sup>69</sup>

## 2.1.2 Mortalidade

De acordo com a IDF em 2015 terão ocorrido 5 milhões de mortes por DM.<sup>66</sup> Sendo que cerca de 80% das mesmas registam-se nos países de baixo e médio rendimento. Esta patologia é ainda classificada como a sétima causa de morte principal nos países desenvolvidos.<sup>66,67</sup>

Na Europa, aproximadamente 627 000 pessoas, com idades compreendidas entre 20-79 anos, morreram por DM no ano de 2015. Cerca de um quarto (26.3%) dessas mortes verificaram-se em pessoas com menos de 60 anos, o que pode estar associado à distribuição etária da população, mas também a uma maior sobrevida, decorrente da melhor prestação de cuidados de saúde à pessoa com DM. Registaram-se mais mortes por DM nas mulheres (315 000), do que nos homens (312 000), o que pode ser explicado pelo facto das mulheres terem uma longevidade superior à dos homens e da DM ser mais prevalente em idades mais avançadas.<sup>66</sup>

A nível nacional a taxa de mortalidade por DM tem-se mantido mais ou menos constante ao longo dos últimos anos (Figura 2.2). É, no entanto, importante realçar que as regiões das Ilhas da Madeira e Açores e Alentejo foram aquelas em que se registou uma taxa de mortalidade por DM mais elevada ao longo dos últimos anos, superior à de qualquer outra região do país.<sup>70</sup>

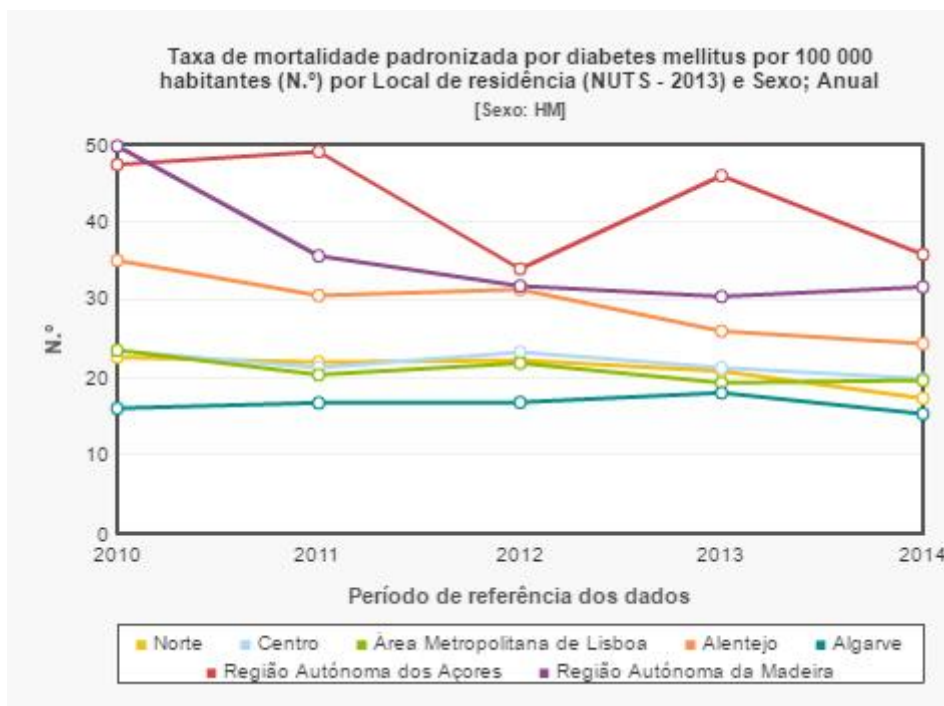


Figura 2.2: Evolução da Taxa de Mortalidade por DM em Portugal por local de residência (2010-2014)

## 2.2 Custos associados à Diabetes Mellitus

Devido aos custos crescentes que estão associados à DM, decorrentes do aumento de incidência e de prevalência e também da Implementação de novas intervenções terapêuticas disponíveis, a DM, acarreta consequências económicas importantes não só para as pessoas afetadas, mas também para a sociedade.<sup>2,71,72</sup>

Dados apontam para que os custos em saúde com a DM tenham representado cerca de 12% dos custos totais com a saúde, em 2014.<sup>66,72</sup>

Em Portugal, estima-se que os gastos com a DM em 2014, tenham sido da ordem dos 1540 milhões de euros para os indivíduos com DM entre os 20-79 anos.<sup>10</sup>

Estima-se que mais de 80% dos gastos totais com a DM ocorram nos países com maior poder económico.<sup>72</sup>

É sabido que a presença de complicações aumenta 3,5 vezes os custos associados a estes doentes, o que ilustra bem que, para reduzir os custos totais com a DM, há que diminuir as hospitalizações e a duração das mesmas, e ainda prevenir o aparecimento de complicações da doença.<sup>2,73</sup>

## 2.3 Critérios de diagnóstico

Os critérios para o diagnóstico da DM, definidos na Norma N°002/2011 da DGS, baseados nos valores do plasma venoso são os seguintes:

- Glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l); ou
- Sintomas clássicos + glicemia ocasional  $\geq 200$ mg/dl (ou 11,1 mmol/l); ou
- Glicemia  $\geq 200$ mg/dl (ou 11,1 mmol/l), na prova de tolerância à glicose oral (PTGO), com 75g de glicose, às duas horas; ou
- Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c)<sup>\*a</sup>  $\geq 6,5\%$ .<sup>62,74</sup>

O diagnóstico de DM numa pessoa assintomática não deve ser realizado na base de um único valor anormal de glicemia em jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado numa segunda análise, após uma a duas semanas. A norma aconselha ainda usar um só parâmetro para o diagnóstico de DM. No entanto, se houver avaliação simultânea de glicemia em jejum e de HbA1c, e se ambos forem valores de diagnóstico, este fica confirmado, mas se um for discordante, o parâmetro anormal deve ser repetido numa segunda análise.<sup>62</sup>

Considera-se ainda, dois estadios intermédios de alteração dos níveis da glicose, para os quais se sabe existir um risco acrescido, de desenvolver DM e Doença Cardiovascular:

- Anomalia da glicemia em jejum (AGJ), em que a glicemia em jejum é  $\geq 110$  e  $< 126$  mg/dl (ou  $\geq 6,1$  e  $< 7,0$  mmol/l);
- Tolerância diminuída à glicose (TDG), em que a glicemia às duas horas na PTGO  $\geq 140$  e  $< 200$ mg/dl (ou  $\geq 7,8$  e  $< 11,1$  mmol/l).<sup>62,74</sup>

O diagnóstico precoce de DM é fundamental, já que pode permitir a instituição de tratamento precocemente com obtenção de ganhos em saúde. A DM é o exemplo de uma doença cuja mortalidade e morbidade podem ser reduzidas através da deteção e intervenção precoces.<sup>60,67,75,76</sup>

Interessa lembrar que, muito tempo antes do diagnóstico, podem verificar-se valores de glicemia suficientemente elevados para provocar alterações patológicas e funcionais em diferentes órgãos e tecidos. Contudo, a ausência de sintomas, pode contribuir para que se mantenha não diagnosticada durante anos.<sup>60,67</sup>

---

<sup>\*a</sup> A HbA1c expressa a fração da hemoglobina que está ligada à glicose. Este tipo de Hemoglobina acumula-se dentro das hemácias, apresentando, uma semi-vida semelhante às mesmas. Devido à média de vida das hemácias ser de aproximadamente 120 dias, estima-se que os valores de HbA1c representam a média das concentrações da glicose no plasma sanguíneo entre as 8 e as 12 semanas anteriores à colheita.<sup>58,77</sup>

## 2.4 Complicações da Diabetes Mellitus

Os sintomas associados à DM são uma consequência do metabolismo anormal dos nutrientes. Esta patologia pode apresentar sintomatologia característica tal como polidipsia, poliúria, e visão turva.<sup>60,64</sup>

Com a evolução da doença, é frequente desenvolverem-se lesões em vários órgãos e sistemas, nomeadamente no coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos. A gravidade destas lesões aumenta com a falta de controlo glicémico.<sup>60,61</sup>

Os efeitos a longo prazo da DM incluem: (1) anomalias circulatórias (aterosclerose, claudicação intermitente, gangrena nos membros inferiores, impotência orgânica de causa vascular, arteriopatia coronária, acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio) (2) a retinopatia, com potencial perda de visão e até mesmo cegueira, (3) a nefropatia, que pode conduzir a insuficiência renal, (4) a neuropatia periférica, a qual, combinada com algum compromisso circulatório, aumenta a probabilidade de ocorrência de úlceras nos pés e amputações – representando um risco de amputações não traumáticas dos membros inferiores de 10-12% – e artropatia de Charcot, e (5) neuropatia autonómica, responsável por sintomas gastrointestinais, genito-urinários cardiovasculares, e disfunção sexual.<sup>7,58,60,74</sup> Como consequência da neuropatia, podem ainda surgir vários problemas, sendo os sintomas mais frequentes os formigueiros, dormência, dor, diminuição de sensibilidade e perda de força nas mãos e/ou nos pés.<sup>60,77</sup>

Para além das complicações crónicas, importa ainda considerar a DM tipo 2 como causa direta de morte, nomeadamente em consequência da ocorrência de cetoacidose, ou de um estado hiperosmolar não-cetónico, indutor de letargia e coma.<sup>60</sup>

É ainda de referir que as pessoas que sofrem de DM têm um risco aumentado de doença cardiovascular, vascular periférica e cerebrovascular.<sup>60,74,78</sup>

Na maioria das vezes os sintomas não são graves, podendo até estar ausentes, e conseqüentemente pode estar presente durante muito tempo uma hiperglicemia suficiente para causar alterações patológicas e funcionais, antes de ser feito o diagnóstico.<sup>60,74</sup>

A adoção de um estilo de vida pautado por uma dieta saudável, no qual estejam incluídos a atividade física regular, a manutenção de um peso corporal normal, evitando o uso do tabaco, e o controlo da glicémia, pressão arterial e do colesterol são formas de prevenção da DM e das suas complicações.<sup>6,79,80</sup>

## 2.5 Tratamento da Diabetes Mellitus

Fazem parte dos objetivos da terapêutica da DM (1) a obtenção de um adequado controlo glicémico, que permita a prevenção/minimização da ocorrência de complicações agudas e tardias, (2) a preservação da função das células  $\beta$  pancreáticas, (3) a diminuição da mortalidade e (4) a manutenção de uma boa qualidade de vida.<sup>63,74,81</sup> Assim, são necessárias terapêuticas que promovam a manutenção da função insulino-produtora pancreática, atuem ao nível da normalização da glicemia, e ainda que sejam eficazes na correção dos fatores de risco cardiovascular existentes.<sup>60,72</sup>

Uma intervenção adequada, efetiva e tão precoce quanto possível para a correção das alterações metabólicas presentes, comporta-se como um agente preventivo das complicações tardias da DM. Neste contexto, são indiscutivelmente importantes a prevenção primária e o diagnóstico precoce, no controlo da evolução da doença.<sup>12</sup>

Importa salientar que a estratégia e os objetivos terapêuticos para a DM devem ser individualizados e baseados na esperança de vida, anos de evolução da DM, risco de hipoglicemia, presença de doença cardiovascular e/ou outras co-morbilidades apresentados pelo doente<sup>79</sup> e nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos(s) agente(s) terapêutico(s).<sup>63,81,82</sup>

O primeiro passo no tratamento do diabético consiste na adoção por parte do mesmo de um plano alimentar cuidado e/ou de um esquema de exercício físico adequado às suas características físicas. Ou seja, de uma forma geral, é aceite que o recurso à terapêutica hipoglicemiante só deve ser considerado após o insucesso das medidas não farmacológicas.<sup>6,74,83</sup> No entanto, estudos mais recentes indicam que, a par das mudanças de estilo de vida, o início programado da terapêutica farmacológica, numa fase precoce das alterações metabólicas da DM parece ser a forma mais eficaz de minorar o desenvolvimento das complicações da doença.<sup>79</sup>

Por se tratar de uma doença progressiva, há que considerar a alteração do esquema terapêutico sempre que os objetivos não estão a ser atingidos.<sup>74,82</sup>

O sucesso da abordagem terapêutica do diabético depende de uma estratégia integrada e tem como pilares o doente, a sua família, os profissionais de saúde e as instituições de cuidados de saúde primários e secundários. Para a melhoria do tratamento da DM, tem sido sublinhada a importância do doente em gerir o autocontrolo, assim como o acesso aos materiais de autovigilância, aumentando o seu grau de responsabilidade no controlo da doença.<sup>60,74</sup>

## 2.5.1 Controlo Glicémico

É hoje reconhecido que os níveis de glicemia nos primeiros anos de doença têm um impacto relevante nas complicações tardias que o diabético virá a apresentar, devido à memória glicémica. Assim, é dada uma particular atenção à necessidade de um controlo glicémico rigoroso, tão cedo quanto possível.<sup>12,84</sup>

Uma das formas mais comuns de avaliar o controlo glicémico é através da determinação da Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), um marcador biológico de controlo a longo prazo.<sup>12</sup>

O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demonstrou que a normalização dos valores de HbA1c está associada a uma redução da morbimortalidade por eventos cardiovasculares nos diabéticos, bem como a uma diminuição da incidência e da progressão de complicações microvasculares.<sup>85</sup>

A ADA recomenda, como objetivo para a HbA1c para populações adultas com DM, um valor inferior a 7%, com evidência clínica significativa de redução de doença macrovascular. No entanto valores de HbA1c mais perto do não diabético traduzirão um benefício adicional na diminuição de complicações microvasculares. Para pessoas com DM com maior esperança de vida, menos anos de evolução, sem doença cardiovascular e sem hipoglicemias significativas ou outros efeitos adversos associados ao tratamento, poderão ser tentados valores de HbA1c inferiores a 7%. Na mesma linha, para pessoas com esperança de vida mais curta, com comorbilidades ou complicações micro e macrovasculares avançadas, deverão ser tidos em consideração valores alvo de HbA1c mais elevados.<sup>74</sup>

As recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, em concordância com as recomendações da *International Diabetes Federation* e da *European Association for the Study of Diabetes / European Society of Cardiology* apontam um valor alvo de HbA1c < 6.5%.<sup>60,66,79</sup> De acordo com a Norma 001/2011 da DGS, a HbA1c < 6.5% é um alvo terapêutico para a maioria dos diabéticos devendo, contudo, haver uma individualização dos objetivos para os doentes idosos, com deficiência na perceção das hipoglicemias e com doença cardiovascular prévia.<sup>79</sup>

Apesar de estar bem demarcada a associação entre a redução dos valores de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) e a redução de risco de ocorrência de complicações da DM, a obtenção de controlo glicémico adequado, nos diabéticos é um objetivo difícil de alcançar. Sendo geralmente baixa, a proporção de doentes que apresenta controlo glicémico.<sup>86</sup> Existem vários fatores que podem condicionar que um diabético não atinja

os objetivos do tratamento, pelo que, caso tal se verifique, a reavaliação do regime terapêutico deve abranger uma avaliação das barreiras à adesão à terapêutica.<sup>74</sup>

No ano 2012, nas unidades de saúde familiares (USF) de Portugal Continental, a HbA1c média por doente foi de 6,9%, sendo que 54,6% dos doentes apresentaram HbA1c inferior a 6,5% e 24,4% HbA1c superior a 8%.<sup>87</sup>

## 2.5.2 Abordagem Não Farmacológica

### 2.5.2.1 Dieta

A dieta é um componente integrante da prevenção, manutenção e educação do diabético para o auto-controlo.<sup>74</sup> Todos os diabéticos deverão ter aconselhamento relativo aos hábitos alimentares, com particular enfoque numa dieta saudável e equilibrada, visando evitar o excesso de peso.<sup>88</sup>

A obesidade e o excesso de peso estão fortemente associados ao desenvolvimento de DM e podem dificultar a sua manutenção, uma vez que a obesidade é o mais importante determinante isolado para a insulino-resistência,<sup>87</sup> para além de ser um fator de risco independente para a hipertensão e dislipidémia, bem como para a doença cardiovascular, a qual constitui a principal causa de morte entre os diabéticos. Assim, reduções de peso moderadas melhoram o controlo glicémico, reduzem o risco cardiovascular e, podem prevenir o desenvolvimento de DM, nas pessoas com pré-diabetes. Desta forma, a perda de peso é uma estratégia terapêutica importante em todos os obesos/pessoas com excesso de peso, que têm DM ou que estão em risco de vir a desenvolver esta condição, uma vez que a evidência científica sugere que a redução de peso está associada a uma diminuição da resistência à insulina.<sup>74,87</sup>

Em Portugal, no ano de 2014, a prevalência da DM nas pessoas obesas (Índice de Massa Corporal (IMC)  $\geq 30$ ) foi cerca de quatro vezes maior do que nas pessoas com IMC normal (IMC  $< 25$ ).<sup>10</sup>

### 2.5.2.2 Exercício Físico

A prática do exercício físico foi eleita como uma das armas mais poderosas para melhorar a sensibilidade à insulina. A prática do mesmo, com regularidade, pelo

diabético, demonstrou ter resultados positivos no controlo glicémico, na redução de fatores de risco cardiovascular, na redução de peso e ainda, na melhoria do bem-estar.<sup>88</sup>

As medidas não farmacológicas deverão ser mantidas ao longo de toda a vida do doente, uma vez que têm influência não só nos valores de glicemia, mas também no controlo de outros fatores de risco cardiovascular, nomeadamente a tensão arterial, a obesidade e a dislipidemia. Trata-se de uma intervenção custo-efetiva, sem efeitos adversos e da qual se pode esperar uma redução nos valores de HbA1c.<sup>88</sup>

### 2.5.3 Abordagem Farmacológica

Os ADO são os medicamentos mais usados no tratamento da DM. Durante muito tempo considerou-se que deveriam ser instituídos preferencialmente após a falência das abordagens não farmacológicas, hoje em dia, à luz da melhor evidência científica, a maioria das guidelines nacionais e internacionais, preconizam uma instituição de terapêutica farmacológica em fases mais precoces.<sup>58,67,74</sup>

A escolha de um fármaco ou grupo farmacológico ADO deve ter em conta: a sua efetividade terapêutica no controlo da glicemia, os eventuais efeitos extraglicémicos capazes de modularem a longo prazo a história natural da DM e as suas complicações, macro e microvasculares, o seu perfil de segurança, a tolerabilidade, a facilidade de administração e os custos do tratamento.<sup>79</sup>

Os ADO têm diferentes mecanismos de ação, que os enquadram em diferentes classes farmacoterapêuticas: (i) sensibilizam os tecidos à insulina (glitazonas ou tiazolidinedionas; biguanidas), ii) estimulam o pâncreas a produzir mais insulina, também denominados insulino-secretagogos (sulfonilureias e glinidas), iii) inibem a absorção intestinal de glúcidos (inibidores das  $\alpha$ -glucosidases) e, iv) prolongam a duração de ação do GPL-1 produzido no organismo (inibidores das DPP-4).<sup>58,66,67</sup>

Devido aos diferentes mecanismos de ação, as várias classes de ADO podem ter efeitos aditivos, atuando em diferentes etapas da patologia glucometabólica.<sup>89</sup>

Os diferentes ADO e Insulinas disponíveis, suas propriedades, vantagens, desvantagens e custos estão sumariados na Tabela 2.1.<sup>90</sup>

**Avaliação da Iniciação, Implementação e Persistência no Tratamento na Diabetes *Mellitus* tipo 2 na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo**

Tabela 2.1 - Propriedades dos agentes antidiabéticos presentemente disponíveis que poderão orientar as escolhas terapêuticas em doentes com DM.

Classe	Compostos	Mecanismo celular	Ações fisiológicas primárias	Vantagens	Desvantagens	Custos
Biguanidas	Metformina	Ativa a AMP-cinase	· ↓ Produção hepática de glicose · Sensibilidade periférica à ação da insulina	· Ampla experiência · Sem ganho ponderal · Sem hipoglicemia · Provavelmente ↓ eventos C (UKPDS)	· Efeitos secundários GI · Risco de acidose láctica · Défice de Vitamina B12 · Contraindicações: IRC, acidose, hipoxia, desidratação, falência de órgãos	Reduzidos Genéricos disponíveis
Sulfonilureias	2a geração · Gliburida/ glibenclamida · Glipizida · Gliclazida <sub>b</sub> · Glimepirida	Encerram os canais de K <sub>ATP</sub> nas membranas plasmáticas das células β	↑ Secreção de Insulina	· Ampla experiência · ↓ Risco microvascular (UKPDS)	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio? · Durabilidade do efeito reduzida	Reduzidos Genéricos Disponíveis
Meglitinidas	Nateglinida	Encerra os canais de K <sub>ATP</sub> nas membranas plasmáticas das células β	↑ Secreção de Insulina	· ↓ Picos pós-prandiais da glicose · Flexibilidade da dosagem	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio? · Necessidade de regime posológico frequente	Elevados
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	Ativa o fator de transcrição nuclear PPAR γ	↑ Sensibilidade da insulina	· Sem hipoglicemia · Durabilidade · ↑ C-HDL · ↓ Triglicéridos · ? ↓ Eventos CV (Pro ACTIVE) · Reduz esteatose hepática	· Ganho ponderal · Edema/ insuficiência cardíaca · Fraturas ósseas · ↑ Carcinoma da bexiga?	Variáveis Genéricos disponíveis
Inibidores das α-glicosidases intestinais	Acarbose	Inibe as α glicosidases Intestinais	Retarda a digestão/absorção intestinal dos hidratos de Carbono	· Sem hipoglicemia · ↓ Picos pós-prandiais da glicose · ↓ Eventos CV? (STOP NIDDM) · Não-sistémico	· Eficácia geralmente modesta sobre a HbA1c · Efeitos secundários GI · Esquema de administração frequente	Variáveis Genéricos Disponíveis
Inibidores da DPP-4	· Sitagliptina · Vildagliptina <sup>a</sup> · Saxagliptina · Linagliptina	Inibem a atividade da DPP-4, aumentando concentrações pós-prandiais das incretinas ativas (GLP-1, GIP)	· ↑ Secreção da insulina (dependente da glicose) · ↓ Secreção de glucagon (dependente da glicose)	· Sem hipoglicemia · Bem tolerado	· Eficácia geralmente moderada sobre a HbA1c · Urticária/angioedema · Pancreatite?	Elevados
Agonistas dos recetores da GLP-1 <sub>a</sub>	· Exenatido · Exenatido de libertação prolongada · Liraglutido	Ativam os recetores da GLP-1	· ↑ Secreção da insulina · ↓ Secreção do glucagon · Atrasa o esvaziamento gástrico · ↑ Saciedade	· Sem hipoglicemia · Redução de peso · Potencial para melhoria da massa/função das células β? · Ações protetoras a nível cardiovascular?	· Efeitos secundários GI · Pancreatite aguda? · Hiperplasia das células C tiroideas/carcinoma medular da tiróide em animais · Injetável · Requer formação	Elevados
Insulinas	· Humana: (Regular ou Isofânica) · Análogos: (Lispro, Aspártica, Glulisina, Glargina, Detemir ou Pré-misturada)	Ativam os recetores da insulina	· ↑ Utilização da glicose · ↓ Produção hepática da glicose	· Eficácia teoricamente ilimitada · ↓ Risco microvascular (UKPDS)	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · Efeitos mitogénicos? · Injetável · Requer formação · “Estigma” (para os doentes)	Variáveis <sub>b</sub>

a) A aguardar aprovação do Infarmed. b) Depende do tipo (análogos ou insulina humana) e dosagem.

IRC – insuficiência renal crónica; CV - cardiovascular; GI – gastrointestinais, DPP-4 - dipeptidil peptidase 4; GIP - péptido insulínico dependente da glicose; GLP-1 - péptido 1 glucagon-like; C-HDL - colesterol das HDL; C-LDL - colesterol das LDL; PPAR - recetor ativado pelo proliferador dos peroxissomas; ProACTIVE - Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events; STOP-NIDDM - Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; UKPDS - UK Prospective Diabetes Study.

O foco do presente trabalho é a DM tipo 2, e devido a este facto a *Guideline* Terapêutica que se segue é apenas alusiva à DM tipo 2.

### 2.5.3.1 *Guideline* Terapêutica da Diabetes *Mellitus* tipo 2

Com o objetivo de estruturar uma abordagem terapêutica mais eficiente, diferentes sociedades científicas têm vindo a elaborar orientações terapêuticas (*guidelines*).

No início de 2011, a DGS com a Norma N<sup>o</sup>001/2011, vem preconizar a Metformina como o fármaco de eleição no tratamento farmacológico da DM tipo 2, em especial nas pessoas com obesidade ou com sobrecarga ponderal, mas também como opção no tratamento das pessoas com DM tipo 2 sem excesso de peso. A prescrição da dose de Metformina deve ser gradual e progressiva, de modo a minimizar os efeitos adversos, sendo que a dose deste fármaco deverá ser individualizada, com base na eficácia e na tolerabilidade demonstradas e ajustada de acordo com os valores da glicemia.<sup>79</sup>

A dose inicial de Metformina deverá ser de 500 a 1000 mg, 1 a 2 vezes ao dia. A dose máxima habitual é de 2 g/dia, dividida em 2 a 3 tomas diárias, podendo ser em alguns casos, aumentada até os 3g/dia.<sup>79</sup>

Nos adultos, a Metformina deve ser utilizada inicialmente em monoterapia e se não se atingirem os objetivos terapêuticos definidos individualizados, a Metformina pode ser usada em associação com outros antidiabéticos orais e/ou com insulina.<sup>67,79,82</sup>

Em Dezembro de 2011, a DGS emitiu a Norma N<sup>o</sup> 52/2011 relativa à abordagem terapêutica farmacológica da DM tipo 2, elaborada conjuntamente com a Ordem dos Médicos e cujos algoritmos clínicos se apresentam nas Figuras a baixo (Figura 2.3, 2.4, 2.5).<sup>82</sup>

Tratamento em Monoterapia

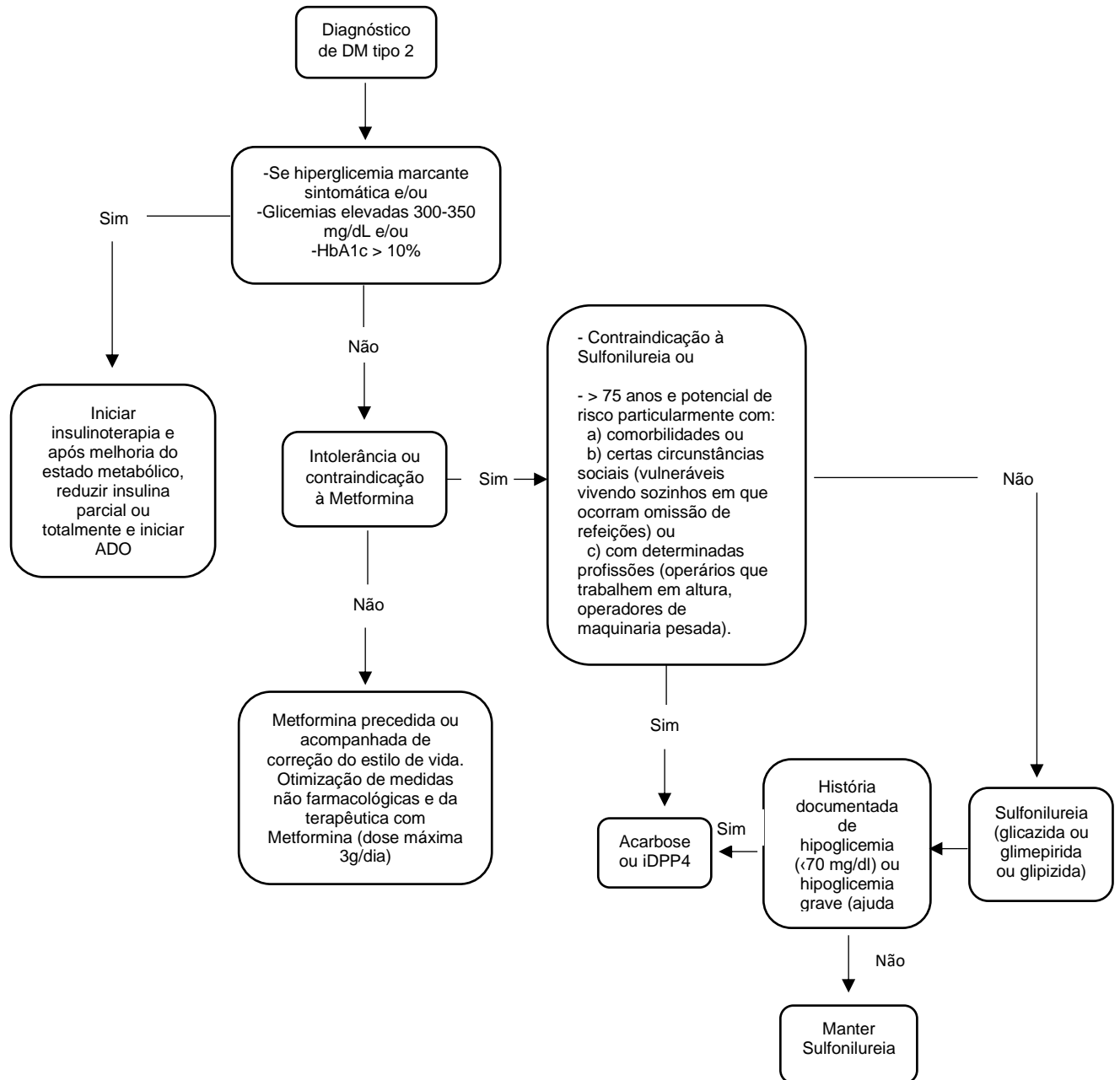


Figura 2.3: Algoritmo clínico da Norma N° 52/2011 da DGS, sobre a terapêutica farmacológica da DM tipo 2 - Tratamento em Monoterapia

Tratamento em terapia dupla

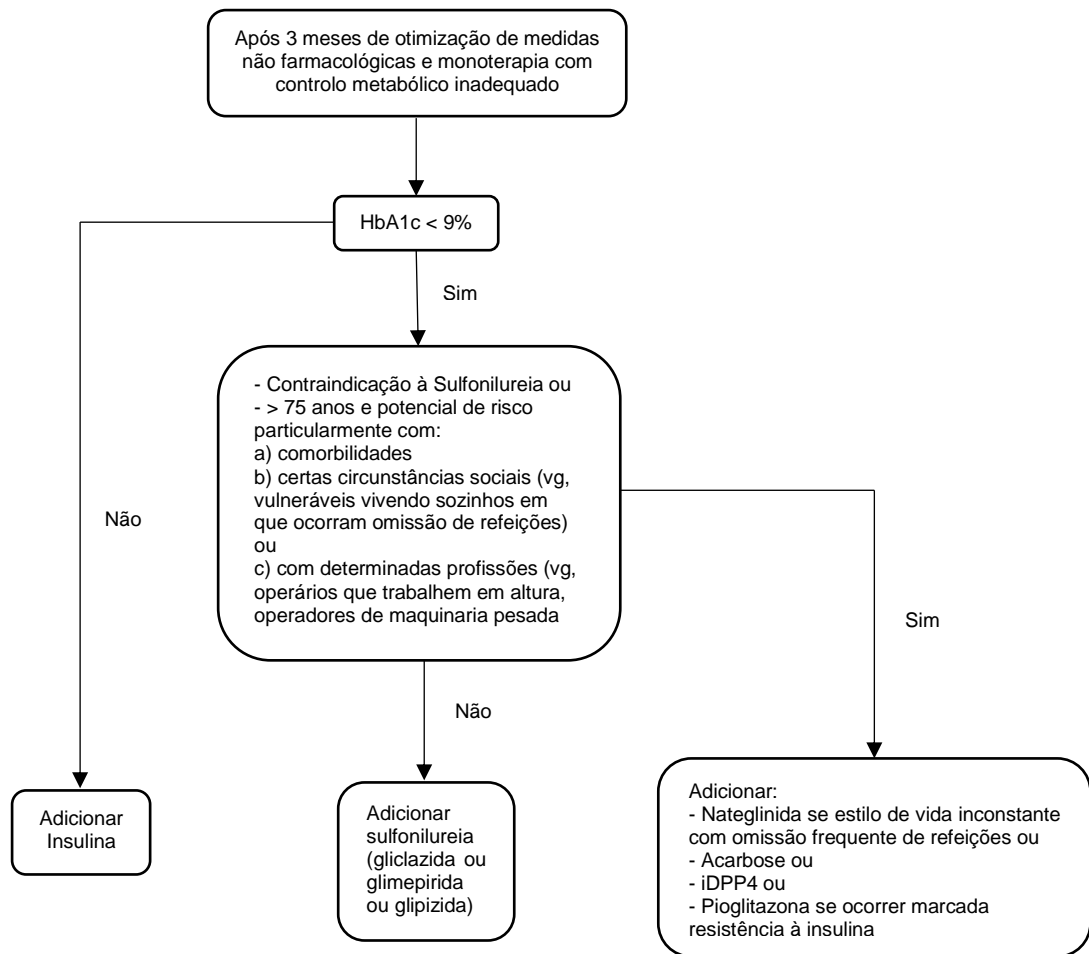


Figura 2.4: Algoritmo clínico da Norma Nº 52/2011 da DGS, sobre a terapêutica farmacológica da DM tipo 2 – Tratamento com terapia dupla

Tratamento em terapia tripla

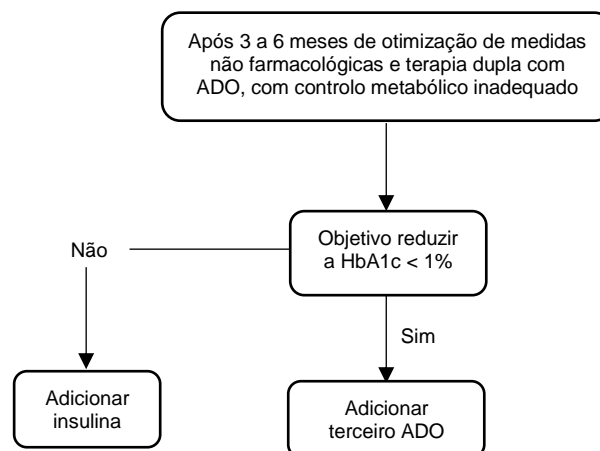


Figura 2.5: Algoritmo clínico da Norma Nº 52/2011 da DGS, sobre a terapêutica farmacológica da DM tipo 2 – Tratamento com terapia tripla

Também em Dezembro de 2011, é emitida a Norma N°25/2011, sobre a Insulinoterapia na DM tipo 2, segundo a qual, a insulina é considerada uma opção no tratamento da DM tipo 2, quando a terapêutica não farmacológica associada aos ADO, não for suficiente para uma adequada compensação metabólica, estruturando a forma como a mesma deve ser instituída e definindo quais os indicadores que deverão ser reportados, para monitorização.<sup>91</sup>

A complexidade inerente à gestão da DM, a par da diversidade de opções terapêuticas disponíveis, associado ainda ao facto de estas poderem ser usadas em monoterapia, em associações ou simultaneamente com insulina, faz com que exista uma grande variabilidade na abordagem terapêutica desta doença.<sup>60,74</sup>

Muitas vezes, graças à natureza progressiva da doença, ou a uma insuficiente adesão à terapêutica por parte do doente, é difícil obter controlo glicémico a curto e longo prazo. Isto leva a que a maioria dos doentes progridam através de regimes farmacoterapêuticos sucessivamente mais complexos.<sup>60,74</sup>

## 2.6 Adesão à Terapêutica Prescrita na Diabetes *Mellitus*

A não-adesão à terapêutica é um fenómeno prevalente entre os doentes com DM. A baixa adesão ao tratamento para esta patologia resulta num sofrimento evitável para os doentes e em custos excessivos para os sistemas de saúde.<sup>1,2,80,92,93</sup>

A DM é considerada uma das doenças crónicas que mais exigem dos seus portadores, em termos psicológicos e comportamentais.<sup>93</sup> Manter os níveis de glicose no sangue dentro dos limites adequados requer uma auto-monitorização frequente da mesma por parte do doente, e não só, como visto anteriormente, este necessita de realizar uma alimentação ajustada à sua condição de saúde, cumprir com o regime terapêutico prescrito e praticar atividade física de forma regular. Neste contexto de exigências relacionadas com a doença, a adesão é definida pelo envolvimento ativo por parte do doente na gestão da mesma.<sup>2,8,58,74,93</sup>

A medicação oral para DM e a insulina são fulcrais na gestão da doença, considerando-se que uma boa adesão aos ADO é uma das estratégia-chave para o alcance de um controlo glicémico adequado.<sup>9,94</sup> Recentemente Schectman et al. demonstrou que por cada aumento de 10% na adesão aos ADO, a HbA1C diminui 0,16%.<sup>94</sup> Assim, a melhoria na adesão à terapêutica auxilia à obtenção de um melhor controlo metabólico, o que por sua vez poderá diminuir o risco de complicações e de internamentos hospitalares.<sup>9,93</sup> No entanto, aproximadamente um terço dos doentes diabéticos não retira o máximo benefício da terapêutica devido à não-adesão à mesma.<sup>9,95</sup> Existindo estudos que documentam níveis de não-adesão ao regime prescrito que variam dos 9% a mais de 80%, tendo os valores maiores de não-adesão sido registados em doentes que não apresentam sintomatologia.<sup>9</sup>

Um estudo recente constatou que na Europa apenas 28% dos doentes tratados para a DM conseguem alcançar um bom controlo glicémico.<sup>65,68</sup> Um outro estudo concluiu que entre os indivíduos com DM tem vindo a aumentar o número de medicamentos tomados para o controlo glicémico e para as co-morbilidades associadas, o que torna consequentemente os regimes terapêuticos ainda mais complexos, e a adesão à terapêutica mais difícil.<sup>8,9,96</sup>

De acordo com dados do Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, referentes a 2013, 6.3% da população portuguesa recebeu tratamento com ADO e insulinas.<sup>10</sup>

No caso da DM estima-se que a cada aumento de 10% na adesão à terapêutica implica uma redução média de 6,6% das causas possíveis de internamento.<sup>9,95</sup> Sendo

que os doentes com DM tipo 2 nos quais não é observada uma adesão à terapêutica de pelo menos 80% em num ano, possuem risco aumentado de internamento no ano seguinte.<sup>9</sup>

A avaliação da não-adesão à terapêutica deve ser incorporada como um processo de rotina na prática clínica. A adesão dos doentes às terapêuticas prescritas tem sido apontada como a próxima barreira na melhoria da qualidade.<sup>80</sup>

Sendo a gestão desta patologia, complexa e multifatorial, urge apurar as causas da fraca adesão à terapêutica para a mesma, e implementar intervenções que conduzam ao aumento da adesão à terapêutica com vista a minimizar recursos e maximizar resultados.<sup>65,68,80</sup>

2ª Parte – Avaliação da Iniciação, Implementação e Persistência do Tratamento na Diabetes *Mellitus* tipo 2: Estudo Retrospectivo

## Capítulo 1: Objetivos, Questões de Investigação e Metodologia do Estudo

---

### 1.1 Objetivos Gerais e Objetivos Específicos

O trabalho de investigação realizado tem como objetivo geral caracterizar a adesão à terapêutica, nas suas três componentes, nos indivíduos diagnosticados com DM tipo 2 na região de Lisboa e Vale do Tejo.

Os objetivos específicos desta investigação são: (a) caracterizar a taxa de Iniciação do tratamento da DM tipo 2; (b) caracterizar a Implementação da terapêutica prescrita durante o primeiro ano de tratamento; (c) determinar a taxa de Descontinuação da terapêutica ao final do primeiro ano de tratamento na população em estudo; (d) e identificar possíveis fatores de risco para a não-Iniciação, má Implementação e Descontinuação da terapêutica prescrita.

## 1.2 Questões de Investigação

Com a elaboração deste estudo e de modo articulado com os objetivos a que o mesmo se propõe vamos tentar responder às seguintes questões:

1. Os doentes diagnosticados com DM tipo 2, em Portugal, especificamente na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo iniciam em tempo útil a terapêutica prescrita?
2. Os doentes diagnosticados com DM tipo 2, em Portugal, especificamente na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo, têm uma boa Implementação da terapêutica prescrita?
3. Os doentes diagnosticados com DM tipo 2, em Portugal, especificamente na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo, interrompem a terapêutica prescrita de forma precoce?
4. Que fatores influenciam a não Iniciação à terapêutica para a DM tipo 2 nos doentes diagnosticados com esta patologia, em Portugal, especificamente na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo?
5. Que fatores podem potencialmente influenciar a Implementação da terapêutica para a DM tipo 2 nos doentes diagnosticados com esta patologia, em Portugal, especificamente na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo?
6. Que fatores podem potencialmente influenciar a Descontinuação precoce da terapêutica para a DM tipo 2 nos doentes diagnosticados com esta patologia, em Portugal, especificamente na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo?

## 1.3 Metodologia

### 1.3.1 Contextualização do estudo

Os dados utilizados neste estudo foram obtidos a partir do sistema de informação da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo – SIARS (ARSLVT).

Lisboa e Vale do Tejo (LVT) é uma região Portuguesa que é composta por cinco sub-regiões (NUTS III): Grande Lisboa, Península de Setúbal, Médio Tejo, Oeste e Lezíria do Tejo, 51 concelhos e 526 freguesias a que corresponde um território de 11.741 Km<sup>2</sup>. A população residente é de 3.664 milhares de pessoas.<sup>97</sup>

O território da Região de LVT corresponde a 13% do todo o território nacional e concentra 34% da população total.<sup>97</sup>

Em Portugal, os cuidados de saúde são assegurados por três sistemas coexistentes: o Serviço Nacional de Saúde (SNS) que tem um financiamento público, os regimes de seguro social de saúde especiais para determinadas profissões, e os seguros de saúde de voluntariado privados.<sup>98</sup> O SNS tem cobertura universal, e 25% da população está ainda coberta por um de seguro adicional.<sup>99</sup>

A atual legislação prevê a possibilidade de comparticipação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, o qual se aplica a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes.<sup>100</sup>

No regime geral de comparticipação, o Estado paga uma percentagem do preço de venda ao público dos medicamentos de acordo com os seguintes escalões: Escalão A – 90%, Escalão B – 69%, Escalão C – 37%, Escalão D – 15%, consoante a sua classificação farmacoterapêutica.<sup>100</sup> No caso dos ADO a comparticipação do estado português é de 90% do preço de venda ao público do medicamento, ou do preço de referência quando aplicável.<sup>101,102</sup>

A prescrição eletrónica é obrigatória para todos os medicamentos comparticipados do SNS, independentemente do sistema de cuidados de saúde utilizado desde 2010.<sup>100</sup>

As prescrições de medicamentos devem incluir a Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação (tamanho da embalagem) e a posologia. Todas as informações da prescrição são registadas centralmente pelo SNS.<sup>100</sup> Contudo, devido ao facto de a inclusão da posologia não ser obrigatória para a validação da prescrição médica, esta informação nem sempre se encontra registada.<sup>100</sup>

Para situações agudas, as prescrições médicas são válidas por um período de 30 dias após a data de prescrição – prescrição única, com um máximo de duas embalagens por medicamento. Para condições crónicas, a prescrição pode ser renovada até três vezes - três prescrições idênticas com um máximo de duas embalagens por medicamento a ser dispensado, no prazo de seis meses após a data da prescrição.<sup>100</sup>

As farmácias comunitárias submetem as prescrições eletrónicas comparticipadas para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) do SNS, em funções a partir de 1º de março de 2010. Todos os medicamentos comparticipados são registados no CCF.<sup>100</sup>

A ligação entre os dados de prescrição e faturação pode ser feita através do Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde - SIARS, que é uma base de dados administrativa, desenvolvida para facilitar a análise e monitorização da atividade das UCSP. Este sistema automatizado inclui informações sobre o diagnóstico feito e registado nestas unidades de saúde bem como dados demográficos e administrativos.<sup>103</sup>

### 1.3.2 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo observacional, mais especificamente, um estudo de coorte retrospectivo. Usou-se uma coorte de doentes diagnosticados com DM tipo 2, nas UCSP da Região de Lisboa e Vale do Tejo. Foram identificados todos os doentes - com idades compreendidas entre os 18-90 anos - que foram diagnosticados com DM tipo 2 e receberam uma primeira prescrição de pelo menos um ADO durante o primeiro trimestre de 2011 – de 1 de Janeiro a 31 de Março.

A DM foi definida pelo código T90 – diabéticos não insulino-dependentes – da *International Classification of Primary Care, 2nd edition (ICPC-2)*.<sup>104</sup>

As classes de ADO para os quais foram determinadas a taxa de adesão, nas suas três componentes, e os códigos *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*<sup>105</sup> correspondentes estão sumariadas na tabela 1.1 a baixo.

Tabela 1.1: Classes de ADO para os quais foram determinadas as taxas de adesão

<b>Grupo Farmacoterapêutico</b>	<b>Nome</b>	<b>Código ATC</b>
<b>Antidiabéticos orais</b>		
Inibidores $\alpha$ glucosidades	Acarbose	A10BF01
Biguanidas	Metformina	A10BA02
Sulfonilureias	Glibenclamida	A10BB01
	Gliclazida	A10BB09
	Glimepirida	A10BB12
	Glipizida	A10BB07
Inibidores das DPP-4	Sitagliptina	A10BH01
	Vildagliptina	A10BH02
	Saxagliptina	A10BH03
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	A10BG03
Meglitinidas	Nateglinida	A10BX03
<b>Terapêuticas combinadas</b>		
	Metformina + Rosiglitazona	A10BD03
	Metformina + Pioglitazona	A10BD05
	Metformina + Sitagliptina	A10BD07
	Metformina + Vildagliptina	A10BD08
	Metformina+ Glibenclamida	A10BD02
	Glimepirida + Pioglitazona	A10BD06

Legenda: DPP-4 – Dipeptidil Peptidase; Código ATC - Código Anatomical Therapeutic Chemical

Alguns doentes pertencentes à nossa amostra, foram tratados com Insulina no decorrer do estudo, e por isso na tabela abaixo (Tabela 1.2) são apresentadas as classes de Insulinas prescritas.

Tabela 1.2: Insulinas prescritas presentes no estudo

<b>Grupo Farmacoterapêutico</b>	<b>Nome</b>	<b>Código ATC</b>
Insulinas		
	Insulina Aspártico	A10AD05
	Insulina Detemir	A10AE05
	Insulina Glargina	A10AE04
	Insulina Humana	A10AC01, A10AD01
	Insulina Lispro	A10AB04, A10AD04

---

Legenda: Código ATC - Código Anatomical Therapeutic Chemical

Os dados referentes à prescrição e faturação dos ADO foram recolhidos, para cada doente, desde Julho de 2010 até Junho de 2014 e foram gentilmente cedidos pela ARSLVT, sendo que para efeitos desta dissertação apenas foram analisados os dados referentes ao segundo semestre de 2010, ao ano de 2011 e ao primeiro trimestre de 2012. \*<sup>b</sup>

---

\*<sup>b</sup> – Importa mencionar que esta dissertação é parte de um projeto de maiores dimensões submetido à Comissão de Ética da ARSLVT, que conta já com uma outra dissertação de mestrado na Faculdade de Ciências Médicas, onde foram analisados os dados do 2º e 3º ano do estudo <sup>106</sup>

### 1.3.3 População em estudo

A população em estudo é constituída por todos os doentes - com idades compreendidas entre os 18 e os 90 anos de idade - que foram diagnosticados com DM tipo 2 - código T90 da classificação ICPC-2 – e que em consequência do diagnóstico receberam uma primeira prescrição de um ou mais ADO durante o primeiro trimestre de 2011, nas UCSP de Lisboa e Vale do Tejo, sem que tenham tido uso prévio de ADO e/ou insulina até ao dia 1 de janeiro de 2011.

Para determinar se os doentes eram verdadeiramente novos utilizadores de ADO, foram ainda recolhidos dados referentes à prescrição e faturação dos mesmos, por um período adicional de 6 meses, prévios de 1 de janeiro de 2011. Assim, doentes sem registos de prescrição e/ou aquisição de ADO durante o período de 6 meses anterior à data de registo do diagnóstico ou da primeira prescrição foram classificados como novos utilizadores da terapêutica antidiabética, enquanto que aqueles para os quais foram recolhidos registos de prescrição e/ou faturação de terapêutica antidiabética foram classificados como doentes em tratamento (em inglês, *established users*) e não foram incluídos na coorte.

### 1.3.4 Critérios de Exclusão

- (a) Indivíduos fora da faixa etária compreendida entre os 18-90 anos de idade;
- (b) Indivíduos com qualquer prescrição e/ou registo de aquisição anteriores a 1 de Janeiro de 2011, ou seja, os doentes em tratamento;
- (c) Indivíduos que tivessem uma aquisição de ADO e/ou insulina anterior à data da prescrição inicial (esta situação torna impossível determinar o tempo que decorre até à Iniciação).
- (d) Indivíduos que iniciaram tratamento com insulina.

### 1.3.5 Exposição à terapêutica e medidas de adesão

A exposição à terapêutica foi definida como a duração de tratamento associado a cada embalagem de ADO adquirida durante o período de observação, a partir da Iniciação (definida pela data da primeira aquisição) e terminando com a Descontinuação ou com o fim do período de observação – neste caso um ano, o que ocorrer primeiro.

### 1.3.6 Iniciação

A Iniciação é uma variável *time-to-event* com uma origem temporal que se inicia com data da primeira prescrição e que possui um ponto final que corresponde à data de aquisição na farmácia dessa prescrição, sendo a data da primeira aquisição considerada como a data da primeira dose tomada, ou seja, data de início do tratamento.<sup>3</sup>

No presente estudo para que se considere que um doente iniciou a terapêutica antidiabética, este teve que adquirir a prescrição inicial até três meses após esta ter sido emitida, ou seja, a Iniciação foi quantificada como a proporção de doentes que não excederam o período de 3 meses após a prescrição Inicial.

Para a análise da Iniciação e para identificação dos possíveis fatores de risco para a não-Iniciação realizou-se uma análise bivariada para determinar que características da amostra (género, idade, região, poder de compra, severidade da doença, médico prescriptor ou classe farmacológica prescrita) se relacionam com a mesma. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado e pelo teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste T-Student.

A Iniciação, foi ainda quantificada para todos os doentes que iniciaram a terapêutica antidiabética até 6 meses após a prescrição Inicial. O aumento na janela de tempo para a Iniciação teve o propósito de aferir se este fator iria influenciar ou não a mesma.

No entanto, os doentes que não adquiriram pelo menos um ADO nos 3 meses após a prescrição inicial foram censurados e dessa forma, classificados como não-utilizadores de terapêutica antidiabética.

O tempo para a Iniciação foi ainda analisado para o género, e faixa etária

### 1.3.7 Implementação

A Implementação foi quantificada pela estimativa do MPR, que traduz a disponibilidade de um medicamento, na posse do doente, uma vez que esta métrica estima a proporção de dias para os quais o doente possui medicação durante um período de observação especificado<sup>13</sup>, e é expressa por:

$$MPR = \frac{\text{número de dias com medicação disponível obtida durante o período de observação}}{\text{número de dias do período de observação}} \times 100$$

Em que o período de observação refere-se ao período a partir da data da primeira aquisição na farmácia até 365 dias depois.

Cada vez que um novo ADO foi prescrito posteriormente à data da primeira aquisição, durante o período de observação - em complemento ou em substituição do primeiro medicamento prescrito - foi utilizado um denominador menor (a partir da data da primeira prescrição do novo ADO):

$$MPR = \frac{\text{nº de dias com medicação disponível obtida durante o período de observação}}{\text{nº de dias entre a data da 1ª aquisição do novo AD e o fim do período de observação}} \times 100$$

Considerou-se substituição quando se verificou a interrupção de um ADO com a Iniciação de um novo medicamento dentro do prazo de duração da última embalagem adquirida de um ADO. Quando isto aconteceu, o denominador do primeiro medicamento prescrito (que foi descontinuado) foi ajustado, passando a ser o número de dias entre a primeira data de aquisição e o fim da última embalagem adquirida.

Para os doentes que receberam múltiplos ADO, o MPR foi calculado para cada fármaco separadamente, e o MPR geral foi obtido através do cálculo da média dos valores de MPR individuais. O valor limite de 80% foi o utilizado para dicotomizar entre uma boa e uma má Implementação. Valores de MPR superiores a 100% foram fixados nos 100%.

Foi realizada uma análise bivariada para determinar que características se relacionam com a Implementação. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado e pelo teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste T-Student.

### 1.3.8 Descontinuação

A Descontinuação marca o fim do tratamento, permitindo a estimativa da Persistência. A Persistência, como a Iniciação, é uma variável com uma origem bem definida, tendo como ponto de partida a primeira dose tomada e ponto final a Descontinuação do tratamento.<sup>13</sup>

No presente estudo, o ponto final foi censurado quando não foi observado durante o período de observação, isto é, se o doente é um utilizador persistente.

A Persistência foi considerada em termos de Persistência na terapêutica, isto é, a proporção de doentes que continuaram a tomar qualquer ADO e/ou insulina independentemente da ocorrência de substituições ou da utilização de vários medicamentos durante o período de observação. A partir da data da primeira aquisição, todas as prescrições adquiridas foram consideradas ininterruptas se o tempo entre o fim de uma prescrição e o início da seguinte – *grace period* - foi de 90 dias ou menos. Assim, um doente foi classificado como utilizador persistente, se não teve um intervalo de mais de 90 dias entre o final de uma embalagem e a aquisição seguinte, até à data final do estudo.

Após esta primeira análise, os doentes foram considerados persistentes se estivessem a tomar qualquer ADO nos últimos 90 dias do estudo. Por oposição, os doentes foram classificados como não-persistentes se tivessem interrompido completamente a terapêutica, ou seja, quando deixaram de existir registos de medicamentos dispensados.

Neste caso, e uma vez que foi analisada a Persistência na terapêutica, a data em que termina a última embalagem adquirida, foi definida como a data de Descontinuação. Isto permite aumentar a especificidade na deteção de utilizadores que descontinuam o tratamento.

A análise bivariada foi realizada para determinar que características, entre o género, idade, região, poder de compra, severidade da doença, ou classe farmacológica se relacionam com a Descontinuação. As variáveis categóricas foram analisadas utilizando o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram avaliadas através de teste T-Student.

Foi ainda considerado um subtópico da Descontinuação, a Descontinuação Precoce, que é o caso dos doentes que nunca adquiriram uma segunda prescrição.

No presente trabalho os métodos utilizados para a análise da Iniciação, Implementação/Persistência e Descontinuação foram inspirados, nos métodos de standardização da avaliação da Adesão propostos por Arnet e seus colegas.<sup>52</sup>

### 1.3.9 Duração de tratamento associado a cada embalagem

Para determinar a Implementação/Persistência e a Descontinuação, foi calculado um número de dias de tratamento associado a cada embalagem adquirida. Uma vez que o SIARS não inclui informação para todas as embalagens dispensadas sobre a posologia prescrita, a duração (teórica) de uma prescrição foi estimada tendo em consideração a Dose Diária Definida (DDD)<sup>105</sup> para cada ADO.

### 1.3.10 Recolha de dados

Como mencionado anteriormente, os dados foram recolhidos a partir do SIARS, e, com fim de preservar a privacidade dos doentes, a informação foi anonimizada através de um algoritmo de encriptação. Após esta etapa, os dados foram fornecidos à equipa de pesquisa por elementos da ARSLVT, de acordo com as especificações definidas no projeto submetido à Comissão de Ética da ARSLVT, que foram previamente discutidas com os seus dirigentes. Deste modo, a equipa de pesquisa não esteve diretamente envolvida na recolha de dados.

Os dados da prescrição e faturação foram ligados entre si, para cada um dos doentes, usando o número único de identificação de cada prescrição. No entanto, uma vez que cada prescrição pode incluir até quatro medicamentos diferentes e os doentes podem não adquirir todos os medicamentos prescritos, também foi utilizado o código ATC para fazer a ligação entre os dois ficheiros.

Assim, um medicamento é definido como dispensado sempre que haja uma correspondência entre os registos da faturação e os registos de prescrição para o número de identificação individual da prescrição e do código ATC.

A ligação dos dados do doente foi feita utilizando um número fictício.

### 1.3.11 Variáveis em Estudo

A tabela 1.3 apresenta as variáveis em estudo.

Tabela 1.3: Variáveis em Estudo

<b>Variáveis de caracterização do doente</b>	
<b>Variável</b>	<b>Fonte</b>
Idade	Extraído do SIARS
Grupo Étario	Calculado
Género	Extraído do SIARS
Código ICPC -2	Extraído do SIARS
Código Freguesia de habitação	Extraído do SIARS
Poder de Compra	Extraído do Pordata, através do código freguesia de habitação

<b>Variáveis de caracterização do prescriptor</b>	
<b>Variável</b>	<b>Fonte</b>
Médico de Família do doente	Extraído do SIARS

<b>Variáveis de caracterização da prescrição</b>	
<b>Variável</b>	<b>Fonte</b>
Data da prescrição	Extraído do SIARS
Código ATC	Extraído do SIARS
Dosagem	Extraído do SIARS
Número de embalagens	Extraído do SIARS
Unidades por embalagem	Extraído do SIARS
PVP	Extraído do SIARS
Custo para o SNS	Extraído do SIARS
Custo para o doente	Extraído do SIARS
Duração da prescrição	Calculado

<b>Variáveis de caracterização da faturação</b>	
<b>Variável</b>	<b>Fonte</b>
Data da faturação	Extraído do SIARS
Código ATC	Extraído do SIARS
Dosagem	Extraído do SIARS
Número de embalagens	Extraído do SIARS
Unidades por embalagem	Extraído do SIARS
PVP	Extraído do SIARS
Custo para o SNS	Extraído do SIARS

Custo para o doente	Extraído do SIARS
Data da faturação	Extraído do SIARS
Duração da faturação	Calculado

---

Legenda: ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*; ICPC-2 - *International Classification of Primary Care, 2nd edition*; PVP – Preço de venda ao público; SNS – Serviço Nacional de saúde; SIARS - Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde

### 1.3.12 Análise dos Dados

No que respeita à análise dos dados, primeiramente realizou-se um pré processamento dos dados em bruto no Microsoft Excel, a fim de verificar a existência de dados incompletos, erros, *outliers* e discrepâncias nos códigos ou nomes, este primeiro passo teve como objetivo tornar a base de dados mais fácil de trabalhar.

A aplicação dos critérios de exclusão fez com se eliminasse todos os doentes que não cumpriam os critérios previamente definidos para este estudo.

Seguidamente começou-se a preencher a base de dados com os seguintes detalhes: (a) Duração e data final de cada prescrição; (b) Tempo para Iniciação; (c) MPR; (d) Tempo entre as prescrições (em dias); (e) Tempo para Descontinuação.

Estes dados permitiram a caracterização dos doentes relativamente à: Iniciação, Implementação e Descontinuação.

Inicialmente, todos os doentes com diagnóstico inicial e primeira prescrição durante o primeiro trimestre de 2011 foram incluídos, contudo, no fim da análise, apenas foram contabilizados os doentes que se incluíam nos critérios definidos pelos investigadores.

As variáveis contínuas foram descritas através de medidas estatísticas padrão: número de observações, média, desvio padrão, mediana, e valores mínimos e máximos. As variáveis categóricas foram analisadas pela determinação das frequências absolutas e relativas. Quando apropriado, para testar as diferenças nas características demográficas e outras características entre doentes aderentes e não aderentes ou persistentes e não persistentes, foram utilizados vários testes estatísticos (como mencionado anteriormente).

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS, versão 20, com um nível de significância de 5% usado na análise comparativa ( $p < 0,05$ ).

### 1.3.13 Permissão de dados

Este protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética da ARSLVT - protocolo número 6805/CES/2015.

## Capítulo 2: Resultados

---

### 2.1 Características dos doentes

Durante o primeiro trimestre de 2011, 4.655 doentes foram diagnosticados com DM tipo 2 - código T90 do ICPC - 2 - nas UCSP de Lisboa e Vale do Tejo. Para os quais foram recolhidos dados do SIARS relativos às prescrições e aos registos de faturação nas farmácias de ADO e Insulinas. Estes dados foram fornecidos pela ARSLVT em dois ficheiros de Microsoft Excel separados, sendo que um dos ficheiros continha os registos de prescrições para os doentes que foram diagnosticados e o outro os registos de faturação (medicamentos fornecidos mediante receita médica).

Após a receção dos documentos com os dados dos doentes procedeu-se à análise dos dados e à aplicação dos critérios de exclusão. A Figura 2.1 que se apresenta seguidamente, expõe a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão utilizados.

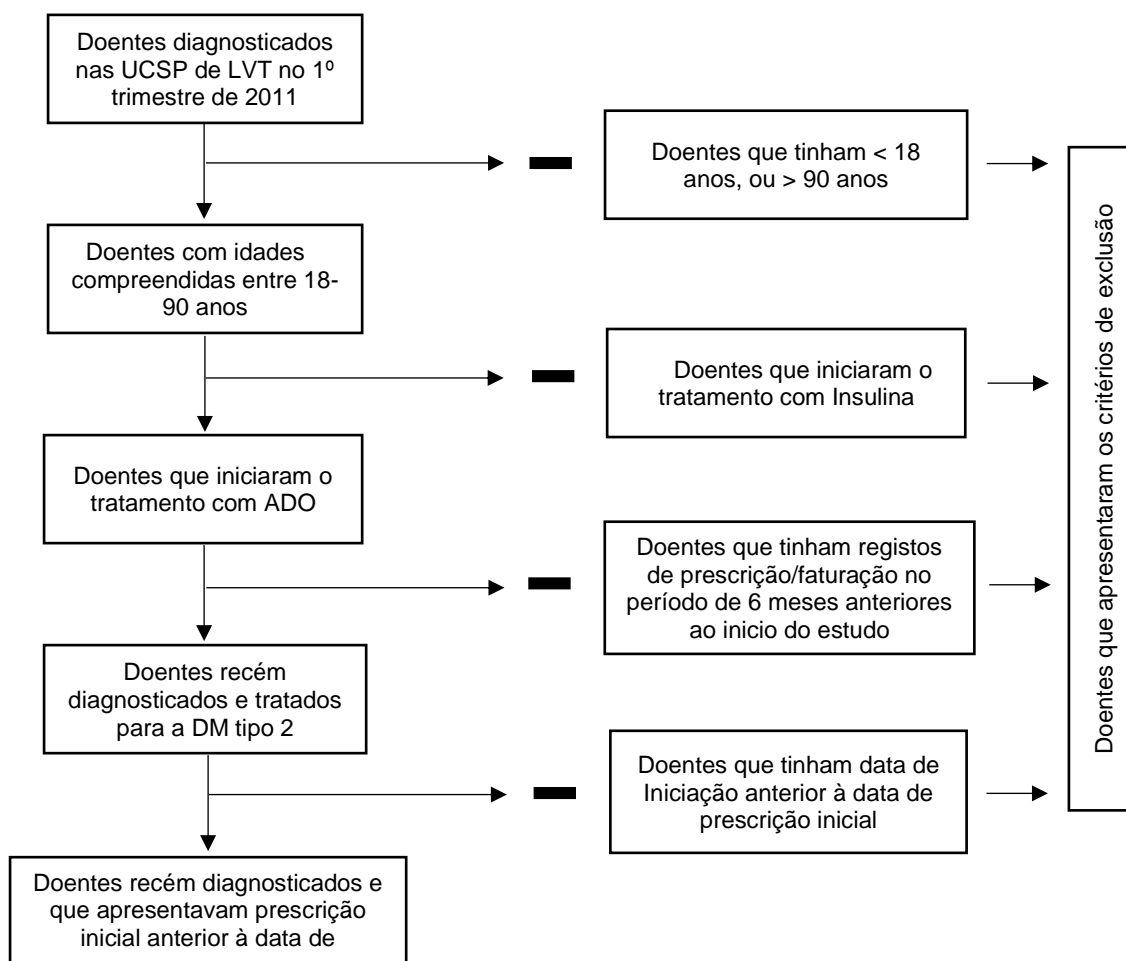


Figura 2.1 – Diagrama da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão

Após a exclusão no ficheiro dos registos de prescrição, de todos os doentes, que não estavam em conformidade com os critérios estabelecidos previamente, foi realizado o mesmo procedimento no documento que continha os dados da faturação, ou seja, todos os doentes que foram excluídos do primeiro ficheiro também foram excluídos do segundo.

Após a aplicação dos critérios de exclusão, a coorte ficou com 3.211 membros, o ficheiro com os registos de prescrição passou a conter 13.790 registos correspondentes a 37.677 embalagens de ADO e Insulinas. E os registos da faturação incluíam 13.632 registos. A Tabela 2.1 mostra as características dos membros da coorte.

Tabela 2.1: Características dos doentes em estudo

<b>Características dos doentes</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>	<b>Total</b>
<b>N (%)</b>	1.729 (53,8%)	1.482 (46,2%)	3.211 (100%)
<b>Idade</b>			
Média (anos $\pm$ DP)	61,35 $\pm$ 11,1	64,1 $\pm$ 11,5	62,6 $\pm$ 11,4
18 - 44	127 (62,3%)	77 (37,8%)	204 (6,4%)
45 - 64	896 (58,0%)	649 (42,0%)	1.545 (48,1%)
$\geq$ 65	706 (48,3%)	756 (51,7%)	1.462 (45,5%)
<b>Região (NUTS III)</b>			
Grande Lisboa	926 (55,9%)	732 (44,1%)	1.658 (51,6%)
Península de Setúbal	282 (50,3%)	279 (49,7%)	561 (17,5%)
Médio Tejo	127 (54,7%)	105 (45,3%)	232 (7,2%)
Oeste	245 (55,4%)	197 (44,6%)	442 (13,8%)
Lezíria do Tejo	149 (46,9%)	169 (53,1%)	318 (9,9%)
<b>Poder de Compra</b>			
Média (% $\pm$ SD)	113,0 $\pm$ 45	111,1 $\pm$ 44	112,1 $\pm$ 45
< 100	603 (53,8%)	518 (46,2%)	1.121 (34,9%)
$\geq$ 100	1.126 (53,9%)	964 (46,1%)	2.090 (65,1%)
<b>Severidade da Doença</b>			
1 AD	1.399 (53,7%)	1.208 (46,3%)	2607 (81,2%)
2 ou mais AD	329 (54,5%)	275 (45,5%)	604 (18,8%)
<b>Médico Prescritor</b>			
Médico de Família	1.098 (53,7%)	946 (46,3%)	2.044 (63,7%)
Outro Médico	631 (54,1%)	536 (45,9%)	1.167 (36,3%)

Legenda: DP –Desvio padrão; NUTS III– Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos;

Relativamente ao género dos participantes da coorte, 1.729 eram do sexo masculino, representando 53,8% da amostra, e 1.482 do sexo feminino, representando os restantes 46,2% da amostra.

A idade dos doentes da coorte variou entre 18 e 90 anos de idade, com uma idade média de 62,6  $\pm$  11,4 anos e uma idade mediana de 63,0 anos. A idade média dos homens foi de 61,35  $\pm$  11,1 anos e das mulheres de 64,1  $\pm$  11,5 anos.

As faixas etárias dos 18-44 e dos 45-64 são maioritariamente constituídas por indivíduos do sexo masculino, e a faixa etária dos +65 contem mais indivíduos do sexo

feminino do que do masculino. A diferença de idade entre os géneros não foi estatisticamente significativa (Teste T-Student,  $p=0,082$ ).

As faixas etárias dos 45-64 e dos +65 constituem mais de 90% da amostra. É ainda de notar que na nossa amostra a faixa etária que possui menos indivíduos com DM é a dos 18-44.

Assim, neste estudo parece haver um aumento da incidência da doença com a idade, e os indivíduos do sexo masculino demonstraram ser mais propensos ao desenvolvimento da doença quando comparados aos indivíduos do sexo feminino.

Cerca de 69% dos membros da coorte estavam a viver durante o primeiro trimestre de 2011, na Área Metropolitana de Lisboa (AML), que inclui a Grande Lisboa e Península de Setúbal. Esta região representa apenas cerca de 3,2% do território Português, mas 27% de sua população.<sup>97</sup>

Os doentes que estavam a viver nas áreas rurais e do interior tinham uma média de idades inferior ( $62,5 \pm 11,4$ ) à dos doentes da AML ( $62,7 \pm 11,4$  anos). Esta diferença de idades entre as regiões não foi estatisticamente significativa (Teste T-Student,  $p=0,571$ ).

A utilização do código de freguesia de habitação do doente, permitiu determinar o poder de compra de cada indivíduo, através da extração da informação do site da Pordata.<sup>107</sup> A variável poder de compra foi dicotomizada entre  $<100\%$  e  $\geq 100\%$ , sendo que 100% representa a média nacional de poder de compra *per capita*.

É de referir que, 34,9% dos doentes da coorte estavam a morar em Municípios mais pobres, ou seja, com um poder de compra inferior a 100%. Os doentes que viviam em Municípios com poder de compra mais elevado tinham mais idade ( $62,7 \pm 11,4$ ) do que aqueles que viviam em Freguesias com um menor poder de compra ( $62,5 \pm 11,5$ ). Contudo esta diferença não foi estatisticamente significativa (Teste T-Student,  $p = 0,769$ ).

A severidade da doença foi analisada segundo a quantidade de ADO prescritos inicialmente a um mesmo doente, 18,8 % dos doentes que constituem a amostra foram prescritos inicialmente com dois ou mais medicamentos ADO. Nesta categoria, verificou-se que 54,5% dos indivíduos aos quais foram receitados 2 ou mais ADO são do sexo masculino, e 45,5% do sexo feminino. Esta diferença não foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p = 0,691$ ).

Verificou-se o aumento do número de medicamentos inicialmente prescritos com a idade (73,5% dos doentes na faixa etária 18-44 foram inicialmente prescritos com apenas 1 ADO, na faixa etária seguinte dos 45-64 apenas 73,1% doentes foram prescritos inicialmente com um único ADO e somente 69,6% dos doentes na faixa etária

dos 65 ou mais foram inicialmente prescritos com apenas um único ADO). Contudo esta diferença não foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-Quadrado,  $p = 0,154$ ).

Relativamente à análise do Médico prescriptor, pode-se constatar que o Médico de Família foi responsável por 63,7% de todas as prescrições iniciais.

## 2.2 Análise dos Registos de Prescrição e Faturação

Como mencionado anteriormente, os registos de prescrição são referentes apenas às UCSP. Verificou-se que, para os participantes da coorte, em média, os profissionais de saúde das UCSP prescreveram  $1,2 \pm 0,4$  medicamentos diferentes (em termos de códigos ATC) durante o período de observação de 1 ano para cada doente, independentemente de os medicamentos prescritos serem os iniciais, uma adição ou uma substituição. Cada prescrição continha em média  $2,7 \pm 1,4$  embalagens, independentemente do tamanho da embalagem.

No geral as Insulinas prescritas durante o período de observação representam menos de 1% de todos os AD prescritos. Sendo que, segundo o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes os ADO assumem-se como a principal forma de tratamento utilizada pelas pessoas com DM, tendo representado cerca de 87,4% das terapêuticas prescritas para a DM tipo 2 a nível nacional no ano de 2006.<sup>108</sup>

A Tabela 2.2 apresenta a distribuição dos antidiabéticos (AD) prescritos, por código ATC, durante todo o período de observação.

Tabela 2.2: AD prescritos durante o período de observação, por código ATC

Nome	Código ATC	N (%) total 13790
<b>Classes prescritas</b>		
Acarbose	A10BF01	728 (5,3%)
Metformina	A10BA02	6556 (47,5%)
Glibenclamida	A10BB01	383 (2,8%)
Gliclazida	A10BB09	1730 (12,5%)
Glimepirida	A10BB12	281 (2,0%)
Glipizida	A10BB07	18 (0,1%)
Sitagliptina	A10BH01	617 (4,5%)
Vildagliptina	A10BH02	40 (0,3%)
Saxagliptina	A10BH03	149 (1,1%)
Nateglinida	A10BX03	72 (0,5%)
Pioglitazona	A10BG03	146(1,1%)
<b>Associações Fixas</b>		
Metformina + Rosiglitazona	A10BD03	5 (0,03%)
Metformina + Pioglitazona	A10BD05	148 (1,1%)
Metformina + Sitagliptina	A10BD07	1051 (7,6%)
Metformina + Vildagliptina	A10BD08	1448 (10,5%)
Metformina + Glibenclamida	A10BD02	315 (2,3%)
Glimepirida + Pioglitazona	A10BD06	15 (0,1%)
<b>Insulinas</b>		
Insulina Aspártico	A10AD05	6 (0,04%)
Insulina Detemir	A10AE05	6 (0,04%)
Insulina Glargina	A10AE04	29 (0,2%)
Insulina Humana	A10AC01, A10AD01	18 (0,1%); 15 (0,1%)
Insulina Lispro	A10AB04, A10AD04	6 (0,4%); 8 (0,05%)

Legenda: Código ATC - Anatomical Therapeutic Chemical

Importa referir que as prescrições com dois medicamentos ADO diferentes estão contempladas na tabela acima como se estas tivessem sido prescrições individuais.

A Metformina, pertencente à classe das Biguanidas, sem contar com as associações fixas que lhe estão associadas, representa 47,5% de todos os medicamentos AD prescritos durante o período de observação. Tendo sido a classe de AD mais frequentemente prescrita, (Tabela 2.3). Estes dados vão ao encontro do que está descrito na norma 001/2011 da DGS, que preconiza a Metformina como fármaco de eleição no tratamento da DM.<sup>79</sup>

A classe de AD prescrita com menor frequência foi a das Meglitinidas, (Tabela 2.3).

Relativamente às classes de ADO prescritas por género durante o período de observação, pode-se constatar que no geral as classes foram prescritas de igual forma tanto para o sexo masculino como para o sexo feminino não havendo diferenças estatisticamente significativas à exceção das Tiazolidinedionas que foram mais frequentemente prescritas a indivíduos do sexo feminino, comparativamente ao sexo masculino, e esta diferença foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p = 0,023$ ), (Tabela 2.3).

Tabela 2.3: Proporção de doentes prescritos com as várias classes de ADO, por género durante o tempo de observação

<b>Classe AD</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>	<b>Total</b>	<b>Valor-p</b>
Biguanidas	3.441 (52,6%)	3.100 (47,4%)	6.541 (47,5%)	$p=0,468$
Sulfonilureias	1.304 (53,7%)	1.123 (46,3%)	2.427 (17,6%)	$p=0,241$
Meglitinidas	39 (54,2%)	33 (45,8%)	72 (0,5%)	$p=0,365$
Tiazolidinedionas	44 (30,1%)	102 (69,9%)	146 (1,1%)	$p=0,023$
Inibidores das $\alpha$ -glucosidases intestinais	385 (52,9%)	343 (47,1%)	728 (5,3%)	$p=0,548$
Inibidores da DPP-4	402 (49,9%)	404 (50,1%)	806 (5,8%)	$p=0,125$
Insulinas	39 (44,3%)	49 (55,7%)	88 (0,6%)	$p=0,214$
Associações Fixas	1.580 (53,0)	1.402 (47,0%)	2.982 (21,6%)	$p=0,254$

Legenda: DPP-4 – Dipeptidil Peptidase;

## 2.3 Medidas de Adesão

Dos 3.211 membros da coorte, 282 (8,8%) nunca adquiriu qualquer ADO prescrito pelos profissionais de saúde das UCSP ou por qualquer outro profissional de saúde desde o dia 1 de Janeiro de 2011 até 31 de Março de 2012, 286 (8,9%) iniciaram a terapêutica com um atraso entre 6 meses a um ano após a primeira prescrição. Além disso, 64 (2,0%) doentes interromperam o tratamento após a aquisição da primeira prescrição. Entre os 2.929 doentes com uma primeira prescrição dispensada durante o período de observação, 163 (5,6%) interromperam a terapêutica completamente durante o primeiro ano. Para os 2.080 doentes que estavam em tratamento 1 ano após o início do tratamento da DM tipo 2, apenas 49 (2,2%) doentes foram classificados como utilizadores contínuos.

### 2.3.1 Iniciação da terapêutica Antidiabética oral

Dos 3.211 diabéticos diagnosticados e tratados, apenas 2.243 iniciaram o tratamento no prazo de três meses após a prescrição inicial e, portanto, foram classificados como novos utilizadores de terapêutica ADO, tendo-se deste modo obtido uma Taxa de Iniciação de 69,9%. Os 968 (30,1%) doentes restantes foram classificados como não-utilizadores. As características de ambos os grupos - novos utilizadores e não-utilizadores - estão expostas na Tabela 2.4.

Tabela 2.4: Iniciação da terapêutica AD, segundo as características dos doentes

<b>Características dos Doentes</b>	<b>Novos Utilizadores</b>	<b>Não-Utilizadores</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Total</b>	2.243 (69,6%)	968 (30,1%)	-
<b>Genero</b>			
Masculino	1.188 (68,7%)	541 (31,3%)	p = 0,266
Feminino	1.055 (71,2%)	427 (28,8%)	
<b>Idade</b>			
18 - 44	157 (77,0%)	47 (23,0%)	p = 0,628
45 - 64	1.092 (70,7%)	452 (29,3%)	
≥ 65	994 (68,0%)	469 (32,0%)	
<b>Região (NUTS III)<sup>1</sup></b>			
Grande Lisboa	1.136 (67,5%)	546 (32,5%)	p = 0,530
Península de Setúbal	416 (74,8%)	140 (25,2%)	
Médio Tejo	163 (72,4%)	62 (27,6%)	
Oeste	315 (72,3%)	121 (27,7%)	
Lezíria do Tejo	213 (68,3%)	99 (31,7%)	
<b>Poder de Compra</b>			
<100	802 (71,7%)	318 (28,3%)	p = 0,565
≥100	1.441 (68,9%)	650 (31,1%)	
<b>Severidade da Doença</b>			
1 AD	1.837 (70,5%)	770 (29,5%)	p = 0,221
2 ou mais AD	406 (67,2%)	198 (32,8%)	
<b>Médico Prescritor</b>			
Médico de Família	1.377 (67,4%)	667 (32,6%)	p = 0,045
Outro Médico	866 (74,2%)	301 (25,8%)	

Legenda: 1 NUTS - Nomenclatura das Unidades Territoriais Para Fins Estatísticos;

Os doentes do sexo feminino apresentaram taxas de Iniciação mais elevadas do que os do sexo masculino, não havendo, no entanto, uma diferença estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,266$ ).

Relativamente à faixa etária, o grupo dos 18-44 anos foi o que apresentou uma Iniciação mais elevada, no entanto, esta diferença não é estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,628$ ).

Também não existiram diferenças estatisticamente significativas quando se analisou a Iniciação por região (Teste T-Student,  $p= 0,530$ ), contudo a região da Península de Setúbal é a que apresenta uma taxa de Iniciação mais elevada.

Relativamente à análise da Iniciação tendo em conta o poder de compra, os resultados obtidos demonstraram um ligeiro aumento da mesma quando a poder de compra foi inferior a <100, no entanto esta diferença não é estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,565$ ).

Na análise da severidade da doença, não existem diferenças estatisticamente significativas para a Iniciação quando são prescritos inicialmente apenas um medicamento, ou quando são prescritos dois ou mais (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,221$ ). No entanto, neste estudo, a severidade da doença é inversamente proporcional à Iniciação.

Relativamente ao médico prescriptor, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,045$ ) na proporção de doentes que iniciaram a terapêutica ADO por prescrição do seu médico de família ou de outro médico. Sendo que a taxa de Iniciação é maior quando os medicamentos são receitados por outro médico que não o de família.

No que toca aos medicamentos inicialmente prescritos para a DM tipo 2 a primeira opção terapêutica, neste estudo, passou pela monoterapia sendo esta responsável por 2.044 das prescrições iniciais. A classe das Biguanidas foi eleita como primeira escolha para 1.535 doentes, representando 47,8% das prescrições iniciais (Tabela 2.5).

No grupo dos 1.837 doentes que iniciaram o tratamento da DM tipo 2 com um único ADO (em termos de código ATC – nível 5), 1.440 (78,0%) doentes iniciaram o tratamento em monoterapia, e 397 (22,0%) com associações fixas.

Os doentes que inicialmente receberam uma prescrição de Tiazolidinedionas, Meglitinidas ou Biguanidas isoladamente ou de associações fixas de Metformina e Pioglitazona, e Metformina e Sitagliptina tiveram uma taxa de Iniciação maior em comparação com as outras classes de ADO e com a terapêutica com dois ou mais fármacos (Tabela 2.5). Contudo, estas diferenças não foram estatisticamente significativas para as Tiazolidinedionas, Meglitinidas e para as associações fixas (Teste do Qui.-Quadrado,  $p>0,05$ ), porém, tendo sido estatisticamente significativas para as Biguanidas (Teste do Qui-Quadrado,  $p=0,024$ ).

As taxas de Iniciação foram menores para as terapêuticas que envolveram dois ou mais medicamentos, para as Sulfonilureias e para as associações fixas de Metformina e Vildagliptina (Tabela 2.5). Estas diferenças não foram estatisticamente significativas para todas as classes (Teste do Qui.-Quadrado,  $p>0,05$ ) à exceção das terapêuticas que envolveram dois ou mais medicamentos (Teste do Qui-Quadrado,  $p=0,011$ ).

Tabela 2.5: Iniciação da terapêutica ADO, por classe farmacológica

Classe Farmacológica	Novos Utilizadores	Não-Utilizadores	Total
	2.243	968	N (%) total
<b>Monoterapia</b>			
Inibidores das $\alpha$ – Glucosidases Intestinais	60 (70,6 %)	25 (29,4%)	85 (2,7%)
Biguanidas	1.096 (71,4%)	439 (28,6%)	1.535 (47,8%)
Sulfonilureias	206 (65,6%)	108 (34,4%)	314 (9,8%)
Inibidores da DPP-4	62 (68,9%)	28 (31,1%)	90 (2,8%)
Meglitinidas	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (0,2%)
Tiazolidinedionas	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13 (0,4%)
<b>Associações Fixas</b>			
Metformina+ Rosiglitazona	0 (0%)	1 (100%)	1 (0,03%)
Metformina+ Pioglitazona	30 (88,2%)	4 (11,8%)	34 (1,1%)
Metformina+ Sitagliptina	132 (75,9%)	42 (24,1%)	174 (5,4%)
Metformina+ Vildagliptina	190 (65,7%)	99 (34,3%)	289 (9,0%)
Metformina+ Glibenclamida	45 (69,2%)	20 (30,8%)	65 (2,0%)
<b>Terapêutica com 2 ou mais medicamentos (2 ou mais códigos ATC)</b>			
	406 (67,2%)	198 (32,8%)	604 (18,8%)

Legenda: DPP-4 – Dipeptidil Peptidase; Código ATC - Código Anatomical Therapeutic Chemical

Com este estudo verificou-se ainda que dos 406 doentes que iniciaram a terapêutica após a prescrição inicial de 2 ou mais ADO (Código ATC nível 5), 108 ( $\approx$ 25%) doentes apenas adquiriu um único ADO.

Um fator importante na decisão de iniciar o tratamento da DM tipo 2 é o custo da terapêutica para o doente.<sup>5</sup> Os resultados do presente estudo mostraram que, quando o custo dos fármacos prescritos inicialmente aumenta, as taxas de Iniciação diminuem.

Os doentes cuja despesa no tratamento é inferior a 5 € foram mais propensos a iniciar o tratamento do que os doentes que tinham de pagar mais de 10 € para iniciar a terapêutica prescrita (80,9% vs 66,2%) (Figura 2.2). Esta diferença foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-Quadrado,  $p=0,036$ ).

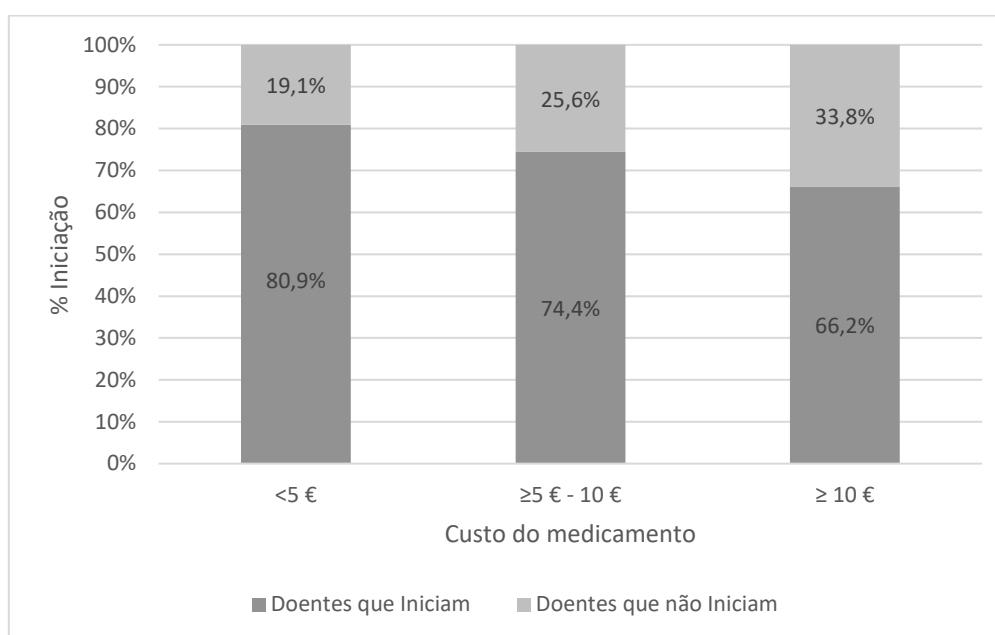


Figura 2.2: Iniciação da terapêutica ADO, por custo ao doente

### 2.3.2 Tempo para a Iniciação

Para os novos utilizadores de terapêutica ADO, a data de Iniciação ocorreu  $22,2 \pm 16,5$  dias após data da prescrição inicial (mediana = 19,0 dias), com diferenças entre homens e mulheres: os homens levaram menos tempo para iniciar a terapêutica do que as mulheres ( $21,8 \pm 16,6$  dias vs  $22,6 \pm 16,5$ ), no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa (Teste T-Student,  $p=0,506$ ).

Relativamente à relação entre a faixa etária e o tempo para Iniciação entre os doentes considerados como novos utilizadores, o grupo dos 18-44 anos iniciou a terapêutica em média  $20,0 \pm 15,1$  dias após a data de prescrição inicial. No grupo dos 45-64 a data de Iniciação ocorreu  $22,0 \pm 16,3$  dias depois da primeira prescrição, e no de maiores de 65 ocorreu  $22,7 \pm 17,0$  dias após a data da prescrição inicial. Ou seja, a

faixa etária dos 18-44 anos foi a que iniciou a terapêutica mais cedo. Esta diferença foi estatisticamente significativa (Teste T-Student,  $p=0,211$ ).

Foi anteriormente mencionado, que a não-adesão à medicação pode manifestar-se de diferentes formas, sendo uma delas a Iniciação tardia.<sup>24</sup> Nesta coorte, 397 dos membros considerados não-utilizadores, na verdade, iniciaram a terapêutica entre três e seis meses após a prescrição inicial, e outros 286 membros dos não-utilizadores iniciaram a terapêutica, embora isso tenha acontecido com um atraso de entre seis meses a um ano. Ou seja, se tivéssemos estabelecido neste estudo a taxa de Iniciação a seis meses esta seria de 82,3%, e a um ano tomaria o valor de 91,2%.

Na verdade, desde o dia 1 de Janeiro de 2011 até 30 de Junho de 2014, apenas 75 (2,3%) doentes recentemente diagnosticados não adquiriram qualquer ADO prescrito.

### 2.3.3 Descontinuação precoce da terapêutica Antidiabética

Para cada um dos doentes que iniciaram o tratamento da DM tipo 2 no período de 3 meses após a prescrição inicial ( $n = 2.243$ ), foram recolhidos os registos de faturação de todos os medicamentos AD dispensados. Uma vez que a Persistência foi estudada em termos de Persistência na terapêutica, ou seja, a proporção de doentes que permaneceram na terapêutica com qualquer AD independentemente da substituição, ou do uso de múltiplos AD durante o tempo de observação, a data final teórica da última prescrição, independentemente do AD, foi definida como a data de Descontinuação.

Assim, a Persistência foi definida como o período de tempo desde a Iniciação (data da primeira aquisição de pelo menos um ADO) até à interrupção (data da última aquisição) da terapêutica.

Vários estudos sobre a adesão à terapêutica demonstraram que muitos doentes interrompem o tratamento, logo após a aquisição da primeira prescrição, fenómeno denominado por Descontinuação precoce.<sup>13,24</sup> Neste estudo, foi definido que a Descontinuação precoce seria a falha em adquirir uma segunda recarga do ADO(s) prescrito(s).

Posto isto, entre os 2.243 novos utilizadores da terapêutica ADO, 41 (1,8%) homens e 23 (1,0%) mulheres interromperam completamente o seu tratamento depois de terem adquirido a primeira prescrição, tendo-se verificado que as mulheres são

ligeiramente mais persistentes que os homens, porem esta diferença não foi estaticamente significativa (Teste Qui-quadrado,  $p=0,064$ ).

A Tabela 2.6 mostra as diferenças entre os utilizadores que interromperam o tratamento após aquisição da primeira prescrição (não-persistentes) e utilizadores em curso (persistentes).

Tabela 2.6: Características dos doentes Persistentes e Não Persistentes no tratamento

<b>Características dos doentes</b>	<b>Persistentes</b>	<b>Não-persistentes</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Total</b>	2179 (97,1%)	64 (2,9%)	-
<b>Género</b>			
masculino	1.147 (98,2%)	41 (1,8%)	p = 0,064
feminine	1.032 (99,0%)	23 (1,0%)	
<b>Idade</b>			
18 - 44	150 (95,5%)	7 (4,5%)	p = 0,033
45 - 64	1.062 (97,3%)	30 (2,7%)	
≥ 65	967 (97,3%)	27 (2,7%)	
<b>Região (NUTS III)<sup>1</sup></b>			
Grande Lisboa	1.095 (96,4%)	41 (3,6%)	p = 0,075
Península de Setúbal	407 (97,8%)	9 (2,2%)	
Médio Tejo	157 (96,3%)	6 (3,7%)	
Oeste	311 (98,7%)	4 (1,3%)	
Lezíria do Tejo	209 (98,1%)	4 (1,9%)	
<b>Poder de Compra</b>			
<100	786 (98,0%)	16 (2,0%)	p = 0,121
≥100	1.393 (96,7%)	48 (3,3%)	
<b>Severidade da Doença</b>			
1 AD	1.778 (96,7%)	59 (3,3%)	p = 0,016
2 ou mais AD	401 (98,8%)	5 (1,2%)	
<b>Médico Prescritor</b>			
Médico de Família	1.339 (96,6%)	47 (3,4%)	p = 0,142
Outro Médico	840 (98,0%)	17 (2,0%)	

Legenda: NUTS III - Nomenclatura das Unidades Territoriais de para Fins Estatísticos;

Os doentes mais jovens foram os mais propensos a descontinuar precocemente o seu tratamento, diferença estatisticamente significativa (Teste Qui-quadrado,  $p = 0,033$ ).

As taxas de Descontinuação precoce foram menores nos doentes que viviam nas regiões Oeste e Lezíria do Tejo e maiores em doentes que vivem nas regiões do Médio Tejo e Grande Lisboa. No entanto essas diferenças não foram estatisticamente significativas (Teste Qui-quadrado,  $p = 0,075$ ).

Da análise da influencia do poder de compra em relação à Persistência, aferiu-se que, os doentes com menor poder de compra tiveram uma taxa de Persistência maior, comparativamente com os doentes com maior poder de compra, sendo que esta diferença não é estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p = 0,121$ ).

A severidade da doença teve um impacto positivo sobre a decisão de continuar o tratamento: 98,8% dos doentes diagnosticados que tiveram uma prescrição inicial de dois ou mais ADO demonstraram um compromisso em termos de Persistência com a terapêutica prescrita, em comparação com 96,7% dos doentes que foram receitados apenas com um ADO, esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,016$ ). É de referir que todos os doentes que obtiveram prescrições de 2 ou mais ADO adquiriram na farmácia pelo menos um dos medicamentos prescritos.

Adicionalmente, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na proporção de doentes que interromperam precocemente o seu tratamento pelo facto da sua primeira prescrição derivar do médico de família ou de outro médico das UCSP (Teste do Qui-quadrado,  $p = 0,142$ ), sendo que 47 (3,4%) doentes dos que foram receitados pelo médico de família interromperam a terapêutica de forma precoce, o mesmo aconteceu com 17 (2,0%) doentes que não foram prescritos inicialmente pelo seu médico de família. Contudo, a Persistência demonstrou ser maior quando as prescrições foram de outro médico que não o de família.

A soma dos doentes não-utilizadores (que não iniciaram a terapêutica até 3 meses após a prescrição inicial) e dos que interromperam a terapêutica de forma precoce, é igual a 1.032, representando 32,1% da amostra.

As classes farmacológicas com proporções mais elevadas de Descontinuação precoce foram os Inibidores das  $\alpha$  – Glucosidasas Intestinais (5,0%) e da terapêutica combinada entre Metformina e Pioglitazona (10,0%). A terapêutica com dois ou mais medicamentos (em termos de código ATC – nível 5) obteve uma taxa de não-Persistência de 1,2% sendo uma das mais baixas, juntamente com as Meglitinidas e as Tiazolidinedionas (Tabela 2.7). No entanto, em nenhuma destas classes foram

observadas diferenças estatisticamente significativas relativamente à Descontinuação precoce (Teste do Qui-quadrado,  $p > 0,05$ ).

Tabela 2.7: Descontinuação precoce da terapêutica AD, por classe farmacológica

Classe Farmacológica	Persistentes	Não-Persistentes	Total
	2.179 (97,1%)	64 (2,9%)	N (%) total
<b>Monoterapia</b>			
Inibidores das $\alpha$ – Glucosidases Intestinais	57 (95,0%)	3 (5,0%)	60 (2,7%)
Biguanidas	1.061 (96,8%)	35 (3,2%)	1096 (48,9%)
Sulfonilureias	199 (96,6%)	7 (3,4%)	206 (9,2%)
Inibidores da DPP-4	60 (96,8%)	2 (3,2%)	62 (2,8%)
Meglitinidas	5 (100%)	0 (0,0%)	5 (0,2%)
Tiazolidinedionas	11 (100%)	0 (0,0%)	11 (0,5%)
<b>Terapêutica Combinada</b>			
Metformina + Rosiglitazona	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0%)
Metformina + Pioglitazona	27 (90%)	3 (10%)	30 (1,3%)
Metformina + Sitagliptina	130 (98,5%)	2 (1,5%)	132 (5,9%)
Metformina + Vildagliptina	184 (96,8%)	6 (3,2%)	190 (8,5%)
Metformina + Glibenclamida	44 (97,8%)	1 (2,2%)	45 (2,0%)
<b>Terapêutica com 2 ou mais medicamentos</b>			
2 ou mais códigos ATC	401 (98,8%)	5 (1,2%)	406 (18,1%)

Legenda: DPP-4 – Dipeptidil Peptidase; Código ATC - Código Anatomical Therapeutic Chemical

Relativamente à decisão de persistir no tratamento, quanto maiores os custos, relacionados com a terapêutica, para o doente, menor o número de doentes que se mantêm na terapêutica (Figura 2.3). Esta diferença foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-Quadrado,  $p = 0,043$ ).

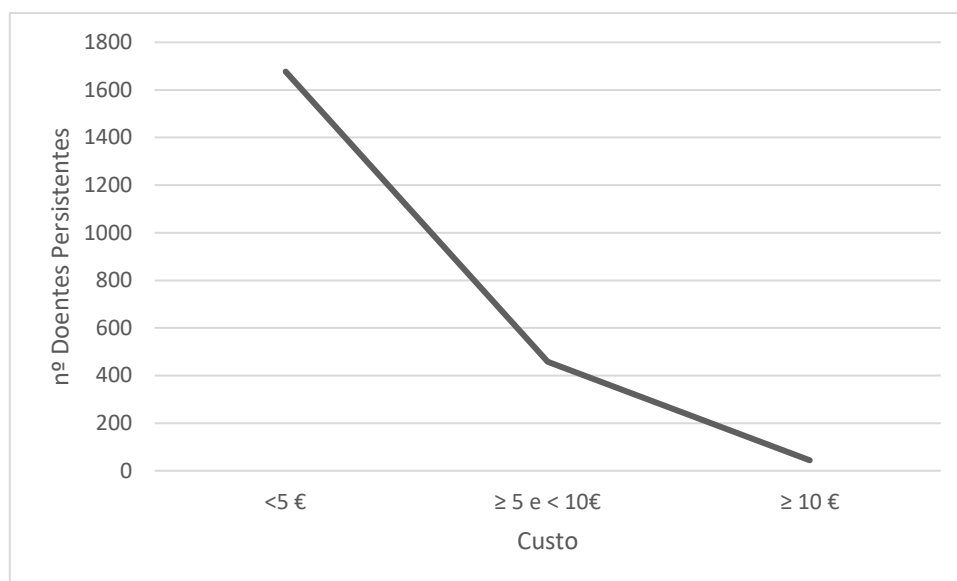


Figura 2.3: Nº de doentes que persistem na terapêutica, relativamente ao custo da terapêutica para o doente

#### 2.3.4. Um ano de Persistência na terapêutica com Antidiabéticos Oraís

Entre os 2.243 novos usuários de terapêutica ADO, 2.080 (92,7%) ainda estavam em tratamento com pelo menos um ADO, um ano após a data de Iniciação. Sendo que as mulheres apresentaram uma Persistência maior relativamente aos homens, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,323$ )

Foram encontradas diferenças significativas (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,016$ ) na proporção de doentes persistentes entre as faixas etárias. Relativamente aos doentes mais jovens, 14,6% já não estava em tratamento um ano após o início do mesmo, tendo sido a faixa etária com piores resultados em termos de Persistência a um ano. A faixa etária com melhores resultados foi a dos 45-64.

As taxas de não Persistência a um ano foram maiores no Médio Tejo, e menores na região Oeste. Diferença estatisticamente não significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,530$ ).

A taxa de interrupção foi maior em doentes que vivem em municípios com poder de compra mais elevado. Diferença estatisticamente não significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,179$ ).

As percentagens de interrupção também foram menores para os doentes que possuíam DM tipo 2 de maior gravidade. Diferença estatisticamente não significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,149$ ) (Tabela 2.8).

Tabela 2.8: Persistência de 1 ano com a terapêutica AD, por características do doente

<b>Características dos Doentes</b>	<b>Persistentes</b>	<b>Não-persistentes</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Total</b>	2.080 (92,7%)	163 (7,3%)	-
<b>Género</b>			
masculino	1.096 (92,3%)	92 (7,7%)	$p =0,323$
feminino	984 (93,3%)	71 (6,7%)	
<b>Idade</b>			
18 - 44	134 (85,4%)	23 (14,6%)	$p =0,016$
45 - 64	1.020 (93,4%)	72 (6,6%)	
≥65	926 (93,2%)	68 (6,8%)	
<b>Região (NUTS III)<sup>1</sup></b>			
Grande Lisboa	1.051 (92,5%)	85 (7,5%)	$p =0,530$
Península de Setúbal	387 (93,0%)	29 (7,0%)	
Médio Tejo	147 (90,2%)	16 (9,8%)	
Oeste	299 (94,9%)	16 (5,1%)	
Lezíria do Tejo	196 (92,0%)	17 (8,0%)	
<b>Poder de Compra</b>			
<100	752 (93,8%)	50 (6,2%)	$p =0,179$
≥100	1.328 (90,9%)	113 (9,1%)	
<b>Severidade da Doença</b>			
1 AD	1.697 (92,4%)	140 (7,6%)	$p =0,149$
2 ou mais AD	383 (94,3%)	23 (5,7%)	

Legenda: 1- NUTS III- Nomenclatura das Unidades Territoriais de para Fins Estatísticos;

Considerando a classe farmacológica de ADO prescrita, 383 dos doentes considerados como novos utilizadores aos quais foram inicialmente prescritos 2 ou mais ADO, ainda estavam em tratamento 1 ano após a data de Iniciação. Assim esta classe comparativamente com as restantes foi a classe que obteve maior taxa de Persistência a um ano. Esta diferença foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-Quadrado,  $p =0,015$ ).

A Persistência a um ano foi mais baixa para a classe das Meglitinidas, diferença não estatisticamente significativa (Teste do Qui-Quadrado,  $p = 0,069$ ).

A Persistência após um ano de terapêutica considerando a classe farmacológica está sumariada na tabela abaixo (Tabela 2.9).

Tabela 2.9: Persistência de 1 ano com a terapêutica AD, por classe farmacológica

Classe Farmacológica	Persistentes	Não-Persistentes	Total
	2.080 (92,7%)	163 (7,3%)	N (%) total
<b>Monoterapia</b>			
Inibidores das $\alpha$ – Glucosidases Intestinais	53 (88,3%)	7 (11,7%)	60 (2,7%)
Biguanidas	1.007 (91,9%)	89 (8,1%)	1096 (48,9%)
Sulfonilureias	193 (93,7%)	13 (6,3%)	206 (9,2%)
Inibidores da DPP-4	59 (95,2%)	3 (4,8%)	62 (2,8%)
Meglitinidas	3 (60,0%)	2 (40,0%)	5 (0,2%)
Tiazolidinedionas	8 (81,2%)	3 (18,8%)	11 (0,5%)
<b>Terapêutica Combinada</b>			
Metformina + Rosiglitazona	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0%)
Metformina + Pioglitazona	24 (80,0%)	6 (20%)	30 (1,3%)
Metformina + Sitagliptina	127 (96,2%)	5 (3,8%)	132 (5,9%)
Metformina + Vildagliptina	180 (94,7%)	10 (5,3%)	190 (8,5%)
Metformina + Glibenclamida	41 (91,1%)	4 (8,9%)	45 (2,0%)
<b>Terapêutica com 2 ou mais medicamentos</b>			
2 ou mais códigos ATC	383 (98,8%)	23 (1,2%)	406 (18,1%)

Legenda: Código ATC - Código Anatomical Therapeutic Chemical; DPP-4 – Dipeptidil Peptidase;

Dos 1.440 doentes que foram tratados em monoterapia (código ATC – nível 5), 117 já não estavam em tratamento 1 ano após o início.

É de referir que estes resultados são influenciados pelo facto de que a Persistência foi considerada em termos de Persistência na terapêutica, o que significa que o número de medicamentos durante o período de observação foi cumulativo, independentemente de os medicamentos adquiridos pelos doentes serem os inicialmente prescritos, ou uma adição ou substituição dos mesmos.

### 2.3.5 Implementação da terapêutica com Antidiabéticos Orais

Entre os 2.243 membros da coorte considerados inicialmente como novos utilizadores, apenas 49 (2,2%) doentes obtiveram um MPR  $\geq 80\%$ , com uma ligeira diferença entre os sexos (1,5% em homens vs 2,9% em mulheres), que não foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,610$ ).

Em média, os novos utilizadores tinham em sua posse, medicamentos ADO para  $31,7 \pm 19,8\%$  do período de observação, com uma mediana de 28,0%. Os doentes mais idosos (65 anos ou mais) tiveram uma melhor adesão à terapêutica apresentando um MPR médio de  $32,6\% \pm 17,2\%$ , 2,9% maior do que os doentes mais jovens (18-44 anos), no entanto essa diferença não foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p = 0,498$ ).

Relativamente à análise da região, observou-se que a região com melhor Implementação da terapêutica foi a do Médio Tejo. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,245$ ).

Quanto ao poder de compra, esta categoria influenciou negativamente a Implementação da terapêutica, sendo que os doentes com maior poder de compra obtiveram uma pior Implementação da terapêutica. Esta diferença não foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,067$ ).

Da análise da severidade da doença, observou-se que quanto mais grave é a doença melhor a Implementação da mesma. Esta diferença foi estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado,  $p=0,041$ ).

A Tabela 2.10 mostra as diferenças entre doentes aderentes (MPR $\geq 80\%$ ) e não aderentes.

Tabela 2.10: A implementação à terapêutica ADO, pelas características dos doentes

<b>Características dos Doentes</b>	<b>Aderentes (MPR≥80%)</b>	<b>Não-aderentes (MPR&lt;80%)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Total</b>	49 (2,2%)	2.194 (97,8%)	
<b>Género</b>			
masculino	19 (1,5%)	1.169 (98,5%)	p = 0,610
feminino	30 (2,9%)	1.025 (97,1%)	
<b>Idade</b>			
18 - 44	0 (0,0%)	157 (100%)	p = 0,239
45 - 64	15 (1,37%)	1.077 (98,6%)	
≥65	34 (3,4%)	960 (96,6%)	
<b>Região (NUTS III)<sup>1</sup></b>			
Grande Lisboa	25 (2,2%)	1.111 (97,8%)	p = 0,245
Península de Setúbal	10 (2,4%)	406 (97,6%)	
Médio Tejo	5 (3,1%)	158 (96,9%)	
Oeste	6 (1,9%)	309 (98,1%)	
Lezíria do Tejo	3 (1,4%)	210 (98,6%)	
<b>Poder de Compra</b>			
<100	20 (2,5%)	782 (97,5%)	p = 0,067
≥100	29 (2,0%)	1.412 (98,0%)	
<b>Severidade da Doença</b>			
1 AD	11 (1,0%)	1.808 (99,0%)	p = 0,041
2 ou mais AD	34 (8,1%)	386 (91,9%)	

Legenda: NUTS III - Nomenclatura das Unidades Territoriais de para Fins Estatísticos;

As taxas de adesão foram variáveis de acordo com a classe farmacológica. Sendo que a média do MPR foi maior para os Inibidores das DPP-4 e menor para os Inibidores das  $\alpha$ -glucosidases intestinais (Tabela 2.11).

Tabela 2.11: Média do MPR por classe farmacológica

<b>Classe Farmacológica</b>	<b>MPR (média ± sd)</b>
Biguanidas	28% ± 18%
Sulfonilureias	37% ± 21%
Meglitinidas	25% ± 11%
Tiazolidinodionas	32% ± 14%
Inibidores das $\alpha$ -glucosidases intestinais	19% ± 14%
Inibidores da DPP-4	41% ± 20%
Associações Fixas	36% ± 18%
2 ou mais AD	39% ± 21%

Legenda: DPP-4 – Dipeptidil Peptidase



## Capítulo 3: Discussão

---

O presente estudo, que tem como objetivo principal caracterizar a adesão à terapêutica nos indivíduos diagnosticados com DM tipo 2 da Região de Saúde de LVT, e representa uma coorte da população portuguesa diagnosticada com esta mesma doença no primeiro trimestre do ano 2011.

Para aquisição dos dados que suportam esta investigação, recorreu-se, como supracitado, ao sistema SIARS que contém informações relativas às prescrições e faturação nas farmácias. Após o tratamento de dados e análise de resultados prossegue-se à Discussão dos mesmos.

De acordo com a American Diabetes Association (ADA) e com a Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), o risco de se desenvolver diabetes tipo 2 aumenta com a idade, e os indivíduos do sexo masculino têm mais probabilidades de desenvolverem a doença quando comparados aos indivíduos do sexo feminino<sup>10,109</sup>, dados que vão ao encontro dos resultados obtidos neste estudo.

A literatura refere que a DM é uma doença cuja prevalência aumenta com a idade, afetando sobretudo as faixas etárias mais idosas.<sup>10</sup> A constituição da nossa amostra reforça esta ideia já que, 45,5% dos novos doentes tem 65 ou mais anos.

No presente estudo obteve-se uma taxa de Iniciação de 69,9% (ou seja, 30,1% de taxa de não adesão primária). O que significa que apenas 69,9% dos doentes iniciou o tratamento no prazo de três meses após a prescrição inicial. Estes resultados vão ao encontro dos resultados obtidos por Costa et al, que em 2012 conduziram um estudo para avaliar a adesão primária em Portugal e obtiveram como resultado uma taxa de não adesão primária de 22,8%.<sup>110</sup> Contudo, importa salientar que a metodologia utilizada por Costa et al. foi diferente da utilizada neste estudo.

Considerando a amostra inicial, 397 doentes (12,4%), iniciaram a terapêutica entre três e seis meses após a prescrição inicial, e 286 doentes (8,9%) iniciaram a terapêutica entre 6 meses a um ano após a primeira prescrição, ou seja, se tivéssemos considerado a Iniciação a seis meses ou a um ano, esta iria assumir um valor muito maior do que o obtido.

A Iniciação tardia (ou seja, após os três meses considerados) pode dever-se a questões económicas; falta de disponibilidade do fármaco prescrito na primeira viagem à farmácia, o que poderá ter originado um atraso na compra da medicação; ou ainda à sintomatologia inexistente ou moderada que se agravou com o tempo, o que pode ter feito com que o doente adquirisse a medicação mais tardiamente.

No que toca à Descontinuação precoce, esta foi de 2,9%, ou seja, 64 doentes interromperam completamente o seu tratamento depois de terem adquirido a primeira prescrição. Este facto pode estar relacionado com os doentes em causa terem experienciado efeitos secundários ou pelos mesmos acreditarem que os medicamentos não estavam a fazer o efeito desejado.

A taxa de Persistência a um ano foi de 92,7 %, contudo é de referir que estes resultados são influenciados pelo facto de que a Persistência foi considerada em termos de Persistência na terapêutica, o que significa que o número de medicamentos durante o período de observação foi cumulativo, independentemente dos novos medicamentos serem uma adição ou uma substituição dos inicialmente prescritos.

Relativamente à Implementação, neste estudo, esta tomou o valor de 2,2%, sendo que apenas 49 doentes apresentaram um MPR  $\geq 80\%$ . Valores baixos de adesão à terapêutica para a DM tipo 2, têm vindo a ser descritos na literatura ao longo dos anos. De acordo com Lau et al., a não adesão à terapêutica na DM tipo 2 varia entre 9% e 80%.<sup>9</sup> Contudo, o facto de cada autor calcular a adesão à terapêutica de forma diferente, dificulta a comparação de resultados.

A adesão foi analisada tendo em conta as características dos doentes: género, faixa etária, região, poder de compra, severidade da doença, médico prescriptor, custo do medicamento e classe de ADO prescrita.

No que concerne à análise da categoria género, os doentes do sexo feminino apresentaram taxas de Iniciação mais elevadas do que os do sexo masculino. No entanto, os homens levaram menos tempo para iniciar a terapêutica do que as mulheres, o que mostra que quando os indivíduos do sexo masculino tomaram consciência da doença tentaram iniciar o seu tratamento, e em média foram mais rápidos que os indivíduos do sexo feminino. Porém, verificou-se que as mulheres são ligeiramente mais persistentes que os homens, quer a nível de Descontinuação precoce, quer a nível de interrupção a um ano. O sexo feminino apresentou também uma melhor Implementação comparativamente ao masculino. Isto pode dever-se ao facto de que, segundo Gomes et al., as mulheres buscam mais os serviços de saúde, submetem-se mais a exames e consomem mais medicamentos.<sup>111</sup>

Relativamente à faixa etária, o grupo dos 18-44 anos, ou seja, a faixa etária mais nova foi a que apresentou uma taxa de Iniciação mais elevada, e foi também o grupo que, no geral, iniciou a terapêutica mais cedo, comparativamente às restantes faixas etárias. Este acontecimento pode ser devido ao facto de esta faixa etária, por norma, ter mais acesso às tecnologias da informação e por isso, ter um melhor conhecimento relativamente à doença em si e às suas implicações.

No entanto, os doentes mais jovens foram, a faixa etária mais propensa a interromper o seu tratamento, quer precocemente, quer ao final de um ano, sendo que diferentes fatores podem desempenhar um papel importante nesta decisão: a) os doentes podem aderir a mudanças de estilo de vida adequados que têm um impacto positivo na evolução da doença e, portanto, reduzir a necessidade de medicamentos; b) é sabido que a natureza assintomática da DM tipo 2 reduz motivação do doente para tomar os medicamentos prescritos; c) a Descontinuação precoce pode refletir eventos adversos pela toma dos ADO; d) questões económicas.<sup>112,113</sup>

A faixa etária dos +65 anos foi a que apresentou uma melhor adesão à terapêutica apresentando um MPR médio de 32,6% ± 17,2%. Este facto pode ser devido a esta faixa etária ser a que apresenta mais sintomas e comorbilidades relacionadas com a DM, uma vez que, segundo Lau et al., as taxas de adesão à terapêutica são mais elevadas em doentes sintomáticos.<sup>9</sup>

Após a análise da característica região, constatou-se que esta não influenciou a taxa de Iniciação, a taxa de Descontinuação precoce, a taxa de Descontinuação a um ano e nem a Implementação, tendo sido uma característica que após diversas análises estatísticas não se relacionou com a adesão de nenhum modo.

No que concerne à análise da influência do fator poder de compra, observou-se que este influenciou negativamente a Iniciação à medicação, sendo que, quanto maior o poder de compra menor a Iniciação. O mesmo foi observado relativamente à

Descontinuação precoce, à interrupção a um ano e à Implementação. Uma vez que, os doentes com menor poder de compra apresentaram uma taxa de Persistência precoce, taxa de Persistência a um ano e Implementação maiores, comparativamente com os doentes com poder de compra mais elevado. Estes resultados levam a crer que um poder de compra elevado não seja uma característica fundamental na decisão de iniciar/persistir na terapêutica, e isto pode dever-se ao facto de existirem imensos medicamentos para a DM genéricos e não genéricos, com variados preços e com altas taxas de comparticipação. Estes doentes podem ainda ter tido maus resultados a nível de Persistência e Implementação devido ao facto de terem adquirido os medicamentos sem receita médica.

Relativamente à análise da categoria severidade da doença, a taxa de Iniciação foi inversamente proporcional à mesma, ou seja, quanto maior a severidade da doença menor a Iniciação. O que pode estar relacionado com questões económicas; ou ainda crenças do doente que devido às mesmas pôde não querer iniciar o tratamento, independentemente do seu estado de saúde. Contudo, a severidade da doença teve um impacto positivo sobre a decisão de persistir no tratamento quer precocemente, quer a um ano, e, influenciou ainda, de forma positiva a Implementação da terapêutica. Estes resultados estão de acordo com DiMatteo e seus colegas, uma vez que num dos seus estudos, estes concluíram que os doentes em piores condições de saúde são melhores aderentes às terapêuticas prescritas do que os doentes em melhores condições de saúde.<sup>114</sup> É ainda de referir que a natureza assintomática da DM reduz a motivação do doente para tomar os medicamentos prescritos.<sup>2</sup>

Após a análise do custo da terapêutica, percebeu-se que este constitui um fator importante, tanto na decisão de iniciar o tratamento como na decisão de persistir com o mesmo. Os nossos resultados mostraram que, quando o custo dos fármacos prescritos aumenta, as taxas de Iniciação e de Persistência diminuem. Estes resultados são concordantes com outros estudos nos quais o custo dos medicamentos foi associado à diminuição das taxas de adesão à terapêutica.<sup>5,115,116</sup> Porém, importa salientar que, apesar de o custo dos medicamentos ser um importante fator socioeconómico da não adesão, são reportadas elevadas taxas da mesma mesmo em sistemas de saúde nos quais os doentes não pagam pelos medicamentos prescritos como é o caso do Sistema de Saúde do Canadá ou da Administração de Saúde dos Veteranos dos Estado Unidos da América.<sup>26</sup>

Através da análise da classe de medicamentos prescritos observou-se que a primeira opção terapêutica, neste estudo, passou pela monoterapia. Tendo a classe das Biguanidas sido a eleita como primeira escolha para a maioria dos doentes. Esta classe

de medicamentos é, de acordo com a literatura, a opção de primeira linha no tratamento da DM tipo 2.<sup>79</sup>

As taxas de Iniciação, no geral, foram ligeiramente menores para as terapêuticas que envolveram dois ou mais medicamentos, para as Sulfonilureias e para algumas associações fixas. Esta análise suporta em parte o que foi supramencionado, acerca da severidade da doença neste estudo ter afetado negativamente a Iniciação à terapêutica.

As classes farmacológicas com proporções mais elevadas de Descontinuação precoce foram os inibidores das  $\alpha$  – Glucosidases Intestinais (5,0%) e da terapêutica combinada entre Metformina e Pioglitazona (10,0%). Isto pode dever-se ao facto de que os doentes aos quais estes medicamentos foram prescritos terem experienciado efeitos secundários.

A terapêutica com dois ou mais medicamentos (em termos de código ATC – nível 5) obteve uma taxa de não-Persistência de 1,2% sendo uma das mais baixas. Estes resultados, suportam ainda mais o facto de que neste estudo a severidade da doença influenciou positivamente a Persistência na terapêutica.

Considerando ainda a classe farmacológica de ADO prescrita, 383 dos doentes considerados como novos utilizadores aos quais foram inicialmente prescritos 2 ou mais ADO ainda estavam em tratamento de 1 ano após a data de Iniciação. Assim esta classe comparativamente com as restantes foi a classe que obteve maior taxa de Persistência a um ano. A Persistência a um ano foi mais baixa para a Meglitinidas.

Em termos de Implementação por classe farmacológica, as taxas de adesão foram maiores na classe dos inibidores das DPP-4 e menores na classe dos inibidores das  $\alpha$ -glucosidases intestinais.

Com este estudo verificou-se ainda que 25% dos doentes que iniciaram a terapêutica após a prescrição inicial de 2 ou mais ADO (Código ATC nível 5), apenas adquiriu um único ADO. O sucedido pode dever-se ao facto dos outros ADO prescritos não estarem disponíveis na farmácia na altura da aquisição do primeiro ADO; a questões económicas, uma vez que os doentes em causa podiam não ter possibilidades de despender dinheiro para adquirir todos os fármacos necessários; ou ainda a questões relativas ao próprio doente que poderia acreditar que apenas com um dos fármacos iria conseguir obter os objetivos desejados.

Importa ainda referir que o facto de se ter obtido uma taxa de Iniciação e Implementação aquém do desejado pode estar associado com a assintomatologia da patologia, aleada a fatores económicos e sociais variados. Segundo Holman et al “os níveis de glicemia nos primeiros anos de doença têm um impacto relevante nas complicações tardias que o diabético virá a apresentar, devido à memória glicémica. Assim, é dada uma particular atenção à necessidade de um controlo glicémico rigoroso,

*tão cedo quanto possível*".<sup>84</sup> Estes factos, levam-nos a refletir acerca do muito trabalho que ainda está por fazer de forma a que se implementem medidas que visem o aumento da Iniciação, Persistência e Implementação na terapêutica na Região de Saúde de LVT.

### 3.1 Limitações do estudo

A utilização de Bases de dados de Prescrição e Faturação na Farmácia constitui uma ferramenta vantajosa para a análise da Adesão à terapêutica prescrita, sendo que este método permite identificar os utilizadores dos medicamentos de forma rápida e eficiente. Constituindo um método particularmente adequado para a análise da Adesão às terapêuticas de longo prazo. Apesar de este método apenas avaliar a aquisição dos medicamentos, não permitindo avaliar os hábitos de toma dos mesmos, esta ferramenta possui uma elevada especificidade na identificação dos doentes que não adquirem os medicamentos, uma vez que se os dados da base de dados estiverem completos, é pouco provável que os doentes obtenham medicamentos de outras fontes que não estejam presentes na mesma.

Um outro aspeto que pode ser considerado uma limitação do presente estudo é o facto de o período de observação utilizado ser um pouco curto, uma vez que podem ter existido durante o mesmo, alguns acontecimentos (férias, hospitalizações) que possam ter alterado os hábitos de aquisição dos medicamentos por parte dos doentes, mas que não estão relacionados com a adesão. A avaliação da adesão por períodos de tempo curtos pode trazer assim, alguma imprecisão à análise.

A utilização do MPR para a análise da Implementação da terapêutica pode também ser encarada como uma limitação deste estudo, uma vez que, com a utilização do mesmo existe a possibilidade de se mascararem períodos em que os doentes adquiriram medicação a mais com períodos nos quais o doente não possuía nenhuma medicação.

E por fim, a duração do uso de determinado medicamento não foi calculada através do número de comprimidos presentes em cada embalagem de medicamento mas sim a partir da dose diária definida de cada principio ativo, o que poderá ter influenciado o valor do MPR.



## Capítulo 4: Conclusão

---

O presente trabalho teve como finalidade caracterizar uma amostra de doentes com Diabetes Mellitus tipo 2 e avaliar a Iniciação, Implementação, Persistência e Descontinuação da terapêutica por parte destes doentes, bem como, estudar que fatores poderiam estar relacionados com a não adesão.

Os resultados mostraram-nos um perfil de doentes maioritariamente composto por indivíduos entre a meia idade e a idade avançada, sendo que a maioria dos doentes apresentou um poder de compra >100 e residia na região da Grande Lisboa.

Após elaboração do presente estudo, foi-nos possível responder às questões de investigação. Tendo-se assim concluído que, apenas 69,9% dos doentes diagnosticados com DM tipo 2, em Portugal, especificamente na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo iniciaram a terapêutica prescrita em tempo útil, ou seja, até três meses após a sua prescrição.

Os fatores que mais influenciaram a Iniciação na terapêutica são: a idade, o médico prescriptor, a classe farmacológica prescrita e o custo dos medicamentos.

Foi ainda aferido que apenas 2,2% dos doentes que constituíram a nossa amostra foram considerados aderentes à terapêutica prescrita, sendo que o fator que potencialmente mais pode influenciar a Implementação da terapêutica é a severidade da doença.

Foi também observado que somente 2,9% dos doentes que constituíram a nossa amostra demonstraram uma Descontinuação precoce da terapêutica, sendo que os

fatores que mais demonstraram poder influenciar a Descontinuação precoce do tratamento são a faixa etária, a severidade da doença e o custo dos medicamentos.

No que concerne às relações estatísticas, neste estudo, encontraram-se relações estaticamente significativas entre as seguintes variáveis: a) o género e a classe de ADO inicialmente prescrita; b) o médico prescritor e a Iniciação da terapêutica; c) a classe do medicamento inicialmente prescrito e a Iniciação da terapêutica; d) o custo do medicamento prescrito e a Iniciação da terapêutica; e) a faixa etária e o tempo para a Iniciação; f) a faixa etária e a Descontinuação precoce da terapêutica; g) a severidade da doença e a Descontinuação precoce da terapêutica; h) o custo do medicamento e a Descontinuação precoce da terapêutica; i) a faixa etária e a Persistência a um ano; j) a classe farmacológica e a Persistência a um ano; k) severidade da doença e Implementação da terapêutica.

Os resultados obtidos em termos de Implementação demonstraram que urge trabalhar nesta área, para que no futuro se faça uma utilização mais eficaz e segura do medicamento. Recomendando-se para isso medidas de carácter educativo e informativo, para doentes e profissionais de saúde, uma vez que, é de extrema importância que:

- a) os doentes compreendam a relevância da adesão à terapêutica, quer para si mesmos, quer a nível social e económico.
- b) os profissionais forneçam informação, esclareçam dúvidas, expliquem repetidas vezes a forma de tomar cada medicamento, e elucidem os doentes acerca dos riscos que correm se não tomarem os medicamentos como o prescrito

Tomar medicamentos é um processo metódico que implica uma adaptação a um determinado estilo de vida e exige do doente um ajustamento aos efeitos secundários que alguns medicamentos possam causar, no entanto, gerir o regime terapêutico por forma a conseguir uma melhor qualidade de vida, é importante, necessário e possível. Posto isto, penso que em termos de investigações futuras, seria importante desenvolver-se um estudo relativo à população com DM tipo 2 que investigasse quais os fatores que motivam os doentes a continuar na terapêutica e de que forma um melhor suporte social poderia levar a uma melhor adesão à mesma.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Ascertaining Barriers for Compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe. Final Report of the ABC Project [Internet]. Poland, 2012. [cited 2015 Jan]. Available from: <http://abcproject.eu/img/abc%20final.pdf>
- 2 – Adherence to Long Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization. [Internet] Geneva: WHO; 2003. [cited 2015 Oct]; Available from: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf)
- 3 - [Vrijens B](#), [De Geest S](#), [Hughes A](#). et al; A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. British Journal of Clinical Pharmacology [Internet]. 2012. 73(5):691-705. DOI: 10.1111. [cited 2016 May]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22486599>
- 4- Leite S, Vasconcelos M. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. Ciência & Saúde Coletiva, v. 8, n. 3, p. 775-782 [Internet] 2003. [cited 2016 Mar] Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v8n3/17457.pdf>
- 5- Dias A, Cunha M, Santos A, Neves A, Pinto A, Silva A, Castro S. Adesão ao Regime terapêutico na doença crónica: Revisão da literatura. Millenium [Internet]. 2011 [cited 2016 Sep]. Available from: <http://www.ipv.pt/millenium/Millenium40/14.pdf>
- 6 – Fact sheet Diabetes. [Internet] World Health Organization; 2016. [cited 2016 Aug] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- 7- Definition and diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of WHO/IDF consultation. [Internet] Geneva; WHO; 2006. [cited 2015 Oct] Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43588/1/9241594934\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43588/1/9241594934_eng.pdf)
- 8 – Lin E, Katon W, Korff M, Rutter C, Simon G, Oliver M, et al. Relationship of Depression and Diabetes self-care, Mediacion Adherence, and Preventive Care. Diabetes Care, 27(9): 2154-2160 [Internet]. American Diabetes Association; 2004. [cited 2016 Jan] Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/9/2154>
- 9– Lau D, Nau D. Oral Antihyperglycemic Medication Nonadherence and Subsequent Hospitalization Among Individuals With Type 2 Diabetes. Diabetes Care, 27(9): 2149-2153 [Internet]. American Diabetes Association; 2004. [cited 2016 Jun] Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/27/9/2149.full.pdf>

10 - Diabetes Factos e Números – o ano de 2015. Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes. [Internet] Lisboa; Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2016. [cited 2016 Jan] Available from: [http://spd.pt/images/ond\\_2015.pdf](http://spd.pt/images/ond_2015.pdf)

11- Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Review article global and societal implications of the Diabetes epidemic. *Nature*, vol 414: 782-787; doi:10.1038/414782a [Internet]. 2001. [cited 2015 Mar] Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6865/full/414782a.html>

12 Aschner P, Muñoz O, Girón D, García O, Fernández-Ávila D, Casas L, et al. Clinical practice guideline for the prevention, early detection, diagnosis, management and follow up of type 2 diabetes mellitus in adults. *Colombia Médica*, 47(2): 109-30. [Internet]. 2016. [cited 2016 Aug] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975132/pdf/1657-9534-cm-47-02-00109.pdf>

13- Andrade S, Kahler K, Frech F, Chan k. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 15: 565–574; DOI: 10.1002/pds.1230. [Internet] 2006. [cited 2014 Dec] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514590>

14 – Associação de doentes News. [Internet]; Vol 4. Abril 2010. [cited 2016 Feb] Available from: <http://www.apifarma.pt/publicacoes/newsletters/ADN/Documents/DNA4.pdf>

15 - Falvo, D. (2011). *Effective patient education: a guide to increased adherence*. Sudbury, Mass, Jones and Bartlett. [cited 2015 Dec] Available from: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3319234>

16- Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, Analyzing, and Managing Drug Adherence in Resistant Hypertension. *Hypertension* 2013;62:218-225. [cited 2015 Dec] Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/62/2/218.long>

17- Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional nonadherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res*. 2012;12:98. [cited 2015 Dec] Available from: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-12-98>

18- Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research employing Electronic Databases. *Med Care* 2013;51(803):S11-S21. [cited 2015 Dec] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774515>

- 19- Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank W, Brookhart M, et al. Primary Medication Non-Adherence: Analysis of 195,930 Electronic Prescriptions. *J Gen Intern Med* 2010;25(4):284–90. [cited 2014 Dec] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131023>
- 20 - Singer SR, Hoshen M, Shadmi E, Leibowitz M, Flaks-Manov N, Bitterman H, Balicer RD. EMR-Based Medication Adherence Metric Markedly Enhances Identification of Nonadherent Patients. *Am J Manag Care* 2012;18(10):e372-e377. [cited 2015 Feb] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23145845>
- 21- Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Wood GC, Schoenthaler A, Ogedegbe G, et al. Predictors of First-Fill Adherence for Patients With Hypertension. *Am J Hypertens* 2009 April;22(4):392–396. [cited 2015 Feb] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693322/>
- 22- Shrank W, Choudhry N, Fischer M, Avorn J, Powell M, Schneeweiss S, et al. The Epidemiology of Prescriptions Abandoned at the Pharmacy. *Ann Intern Med* 2010;153:633-640. [cited 2014 Oct] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079218>
- 23- Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Ahmed AT, Schmittdiel JA, Selby JV. New prescription medication gaps: A comprehensive measure of adherence to new prescriptions. *Health Serv Res* 2009; 44:1640–1661. [cited 2014 Oct] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2754552/>
- 24- Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to Medications: Insights Arising from Studies on the Unreliable Link Between Prescribed and Actual Drug Dosing Histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:275–301. [cited 2016 Jan] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21942628>
- 25- Hutchins DS, Zeber JE, Roberts CS, Williams AF, Manias E, Peterson AM. Initial Medication Adherence—Review and Recommendations for Good Practices in Outcomes Research: An ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group Report. *Value Health* 2015;18:690-699. [cited 2015 Aug] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297098>
- 26- Ho P, Bryson C, Rumsfeld J. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119(23):3028-35. [cited 2015 Mar] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19528344>
- 27- Tamblyn R, Eguale T, Huang A, Winslade N, Doran P. The Incidence and Determinants of Primary Nonadherence With Prescribed Medication in Primary Care. *Ann Intern Med* 2014;160:441-50. [cited 2015 Nov] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687067>

- 28- Urquhart J, Vrijens B. New findings about patient adherence to prescribed drug dosing regimens: an introduction to pharmionics. *Eur J Hosp Pharm Science* 2005;11:103-6. [cited 2015 Nov]
- 29- Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. The association between adherence with antihypertensive drugs and modification of antihypertensive drug regimen. *J Hypertens* 2004;22:1831-7. [cited 2015 Aug] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311113>
- 30- Urquhart J. The electronic medication event monitor: lessons for pharmacotherapy. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:345-56. [cited 2015 Nov] Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-199732050-00001>
- 31- Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Refill persistence with chronic medication assessed from a pharmacy database was influenced by method of calculation. *J Clin Epidemiol* 2006;59:11-17. [cited 2015 Dec] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360556>
- 32- Urquhart J. The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't working: non-compliance, non-absorption, non-response. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:212-20. [cited 2015 Nov]
- 33- Machado M. Adesão ao Regime Terapêutico: Representações das Pessoas com IRC sobre o contributo dos Enfermeiros. Instituto de Educação e Psicologia. (2009) [cited 2016 Jan]. Available from: [http://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/9372/1/Tese de Mestrado - Adesão ao Regime Terapêutico - Representações das pessoas com IRC sobre o cont.pdf](http://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/9372/1/Tese%20de%20Mestrado%20-%20Ades%C3%A3o%20ao%20Regime%20Terap%C3%Aautico%20-%20Representa%C3%A7%C3%B5es%20das%20pessoas%20com%20IRC%20sobre%20o%20cont.pdf)
- 34- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 Aug 4; 353(5): 487-97. [cited 2015 Dec] Available from: <http://www.ub.edu/farmaciaclinica/projectes/webquest/WQ1/docs/osterberg.pdf>
- 35- Hughes D. When drugs don't work: economic assessment of enhancing compliance with interventions supported by electronic monitoring devices. *Pharmacoeconomics* 2007;25(8):621 [cited 2015 Sep] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640105>
- 36- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005 Jun ;43(6):521-30. [cited 2016 Jan] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908846>
- 37- Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood)* 2011 Jan;30(1):91-9. [cited 2015 Nov] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21209444>

- 38- Bane C, Hughes C and McElroy J. Determinants of medication adherence in hypertensive patients: an application of self efficacy and the theory of planned behaviour. *International Journal of Pharmacy Practice*, 2006, 14, 197-2004. [cited 2015 Dec] Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1211/ijpp.14.3.0006/abstract>
- 39- Cabral M., Silva P. A adesão à terapêutica em Portugal [Internet] Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA); 2010. [cited 2016 Feb] Available from: <http://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/Conclus%C3%B5es%20Ades%C3%A3o%20%C3%A0%20Terap%C3%AAutica%20PT.pdf>
- 40- Kirchner, L; Marinho-Casanova, M. Avaliação da adesão ao tratamento do diabetes mellitus tipo 1: revisão de literatura. *Est. Inter. Psicol.* [online]. 2014, vol.5, n.1; pp. 45-63. [cited 2015 Mar], Available from: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2236-64072014000100004](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2236-64072014000100004).
- 41- Oigman W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Hipertens* vol.13(1): 30-34. [Internet] 2006. [cited 2015 Jan] Available from: <http://docplayer.com.br/6431103-Metodos-de-avaliacao-da-adesao-ao-tratamento-anti-hipertensivo-evaluation-models-of-adherence-concerning-antihypertensive-treatment.html>
- 42- Trauthman S, Biudes M, Mello A, Rosa F, Peters C, Galato D. Métodos de avaliação da adesão farmacoterapêutica adotados no brasil. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, 26(1), 11-26. [Internet] 2014. [cited 2016 May] Available from: <http://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/506>
- 43- Messou E, Chaix ML, Gabillard D, Minga A, Losina E, Yapo V, et al. Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 56:356–364. [PubMed] 2011. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3182084b5a. [cited 2014 Dec]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21191309>
- 44- Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox—medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med* 2010;362:1553–1555. [cited 2015 Dec]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1002305#t=article>
- 45- Brookhart MA, Patrick AR, Dormuth C, Avorn J, Shrank W, Cadarette SM, et al. Adherence to lipid-lowering therapy and the use of preventive health services: an investigation of the healthy user effect. *Am J Epidemiol* 2007;166:348 –354. [cited 2015 Dec]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504779>
- 46- Frishman WH. Importance of medication adherence in cardiovascular disease and the value of once-daily treatment regimens. *Cardiol Rev* 2007;15(5):257-63. [cited 2016 Mar]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17700384>

- 47- Bramley, TJ, Gerbino, PP, Nightengale, BS, Frech-Tamas, F. Relationship of Blood Pressure Control to Adherence With Antihypertensive Monotherapy in 13 Managed Care Organizations. *J Manag Care Pharm* 2006;12(3):239-45. [cited 2016 Mar]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16623608>
- 48- Barat I, Andreasen F, Damsgaard, EMS. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:615-622. [cited 2016 Jan]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014493/>
- 49- Nielsen MW, Søndergaard B, Kjøller M, Hansen EH. Agreement between self-reported data on medicine use and prescription records vary according to method of analysis and therapeutic group. *J Clin Epidemiol* 2008;61:919-924. [cited 2016 Jan]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468858>
- 50- Borzecki AM, Oliveria SA, Berlowitz DR. Barriers to hypertension control. *Am Heart J* 2005;149:785-794. [cited 2016 Mar]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894958>
- 51- Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Wood GC, Schoenthaler A, Ogedegbe G, et al. Predictors of First-Fill Adherence for Patients With Hypertension. *Am J Hypertens* 2009 April;22(4):392–396. [cited 2016 Feb]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693322/>
- 52- Arnet I, Kooij MJ, Messerli M, Hersberger KE, Heerdink ER, Bouvy M. Proposal of Standardization to Assess Adherence With Medication Records: Methodology Matters. *Ann Pharmacother*. 2016;50(5):360-8. [cited 2016 Feb]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26917817>
- 53- Barner J. Medication Adherence: Focus on Secondary Database Analysis, ISPOR Student Forum, [Internet] 2010 [cited 2014 Nov]. Available from: <https://www.ispor.org/student/teleconferences/ISPORStudentForumPresentation022410.pdf>
- 54- Iuga A, McGuire M. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy*. 2014;7:35-44. [cited 2014 Dec]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3934668/>
- 55- Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *Ann Pharmacother* 2005;39:1198 –1203. [cited 2015 Nov]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15956238>
- 56- Krousel-Wood M, Holt E, Joyce C, Ruize R, Dornelles A, Webber LS, et al. Differences in cardiovascular disease risk when antihypertensive medication adherence is assessed by pharmacy fill versus self-report: the Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults (CoSMO). *J Hypertens* 2015 Feb;33(2):412–420. [cited 2016 Mar]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304468>

- 57- Caetano PA, Lam JMC, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther.* 2006;28(9):1411-1424. [cited Nov 2015] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291806002281>
- 58- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(Suppl 1):S62-S69. doi:10.2337/dc10-S062. [cited 2015 Jan] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797383/>
- 59- Diabetes. World Health Organization. Who 2016. [Internet][Cited Aug 2016]. Available from: [http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/en/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/)
- 60- Sociedade Portuguesa de Diabetologia. SPD 2015 [Internet][Cited Feb 2016]. Available from: <http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175>
- 61- Guyton A, Hall J. Elsevier Edition. Tratado de Fisiologia Médica. 11<sup>a</sup> edition. Rio de Janeiro 2006 [cited 2016 Jan].
- 62- Norma nº 002/2011 de 14/01/2011. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. [Internet] 2011 [cited 2016 Mar]. Available from: <http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?pl=&id=5519&acess=0>
- 63- Marchetti P, Lupi R, Guerra S, Bugliani S, D'Aleo V, Occhipinti M, et al. Goals of Treatment for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* November. 32 S178-S183. [Internet] Nov 2009. DOI: 10.2337/dc09-S306. [cited 2015 May] Available from: [http://care.diabetesjournals.org/content/32/suppl\\_2/S178.full.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/32/suppl_2/S178.full.pdf)
- 64- Seeley, Stephens e Tate (Eds.). *Anatomia & Fisiologia*. 6th ed. Lusociência. 2005, p 174-197. [cited 2016 Jan]
- 65- Okoro R, Ngong C. Assessment of patient's anti-diabetic medication adherence levels in non-comorbid diabetes mellitus in a tertiary health care setting in nigeria. *Pharmacie Globale (International journal of comprehensive pharmacy)*, Vol. 03, Issue 07; ISSN 0976-8157; [Internet]. 2012. [cited 2015 Dec] Available from: [http://pharmacie-globale.info/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&qid=69&limit=5&limitstart=0&order=name&dir=DESC&Itemid=41](http://pharmacie-globale.info/index.php?option=com_docman&task=cat_view&qid=69&limit=5&limitstart=0&order=name&dir=DESC&Itemid=41)
- 66- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. [Internet] 2015 [cited 2016 Feb]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>
- 67- Carmona M. Caracterização (fármaco) epidemiológica da diabetes tipo 2 em Portugal. Tese de doutoramento não publicada, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. [Internet] 2011 [cited 2016 Mar]. Available from: <http://repositorio.ul.pt/handle/10451/5869>



*Endocrinologia & Metabologia*. 2007 [Internet] [cited 2016 Feb] Available from: <http://www.repositorio.unifesp.br/handle/11600/3619>

79- Norma nº 001/2011 de 07/01/2011. Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: metformina. [Internet] 2015 [cited 2016 Feb] Available from: <http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?pl=&id=5519&access=0>

80- Ho, P. M., Rumsfeld, J. S., Masoudi, F. A., McClure, D. L., Plomondon, M. E., Steiner, J. F., & Magid, D. J. (2006). Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*, 166(17), 1836-1841. [cited 2016 Apr] Available from: <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/410956>

81- Simó R, Hernández C. Treatment of Diabetes Mellitus: General Goals and Clinical Practice Management. *Rev Esp Cardiol*; 55(8):845-60 [Internet]. 2002. [cited 2015 Dec] Available from: <http://www.ipv.pt/millenium/Millenium40/14.pdf>

82- Norma nº 052/2011 de 07/01/2011. Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. [Internet] 2015 [cited 2016 Feb] Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0522011-de-27122011-atualizada-a-30072013.aspx>

83- Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Archives of Internal Medicine*, 1998, 158:134–140. [cited 2016 Apr] Available from: [http://www.researchgate.net/publication/13781266\\_The\\_effects\\_of\\_improved\\_glycemic\\_control\\_on\\_complications\\_in\\_type\\_2\\_diabetes](http://www.researchgate.net/publication/13781266_The_effects_of_improved_glycemic_control_on_complications_in_type_2_diabetes)

84- Holman R, Paul S, Bethel M, Matthews D, & Neil H. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. 2008. *New England Journal of Medicine*, 359(15), 1577-1589. [cited 2015 Nov] Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0806470>

85- King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999; 48(5):643-648. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x. [cited 2016 Jan] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014359/>

86- Cortez-Dias N, et al. "Prevalência, tratamento e controlo da diabetes mellitus e dos factores de risco associados nos cuidados de saúde primários em Portugal." *Rev Port Cardiol* 29.04 (2010): 509-537. [cited 2016 Jan] Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Nuno\\_Cortez-Dias/publication/45825935\\_Prevalence\\_management\\_and\\_control\\_of\\_diabetes\\_mellitus\\_and\\_associated\\_risk\\_factors\\_in\\_primary\\_health\\_care\\_in\\_Portugal/links/0deec5232](https://www.researchgate.net/profile/Nuno_Cortez-Dias/publication/45825935_Prevalence_management_and_control_of_diabetes_mellitus_and_associated_risk_factors_in_primary_health_care_in_Portugal/links/0deec5232)

[3f762e839000000/Prevalence-management-and-control-of-diabetes-mellitus-and-associated-risk-factors-in-primary-health-care-in-Portugal.pdf](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646343914000418)

87- Cardoso V. "Regimes terapêuticos e controlo glicémico nos diabéticos tipo 2 de uma unidade de saúde familiar." *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 9.2 (2014): 129-135. [cited 2016 Feb] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646343914000418>

88- Benhalima, K., et al. Challenges in the management of the younger adult with Type 2 Diabetes (T2DM). *Diabetic Medicine* 27 (2010): 86. [cited 2016 Apr] Available from: <http://insights.ovid.com/diabetic-medicine/diame/2010/03/001/challenges-management-younger-adult-type-diabetes/260/00003135>

89- Araújo L, et al. "Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções." *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 44.6 (2000): 509-518. . [cited 2016 Apr] Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0004-27302000000600011&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0004-27302000000600011&script=sci_arttext)

90- Duarte R, Nunes J, Dores J, Rodrigues E, Raposo J, Carvalho D, Melo P, et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Versão Resumida. *Revista Portuguesa de Diabetes*; 8 (1): 30-41 [Internet] 2013 [cited 2015 May]. Available from: <http://ww.cm-pvarzim.pt/biblioteca/download/srspd.pdf>

91- Norma nº 025/2011 de 29/09/2011. Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2. [Internet] 2011 [cited 2016 Feb]. Available from: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ymEL4OfzKmkJ:https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/circulares-normas-e-orientacoes/norma-da-direcao-geral-da-saude-n-0252011-de-29092011-pdf.aspx+&cd=1&hl=pt-PT&ct=clnk&gl=pt>

92- Blackburn D, Swidrovich J, Lemstra M. Non-adherence in type 2 diabetes: practical considerations for interpreting the literature. Patient preference and adherence; 7:183–9. [Internet] 2012 [cited 2015 Nov] DOI: 10.2147/ppa.s30613. [cited 2016 Feb] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23487395>

93- Kalyango J, Owino E, and Nambuya A. "Non-adherence to diabetes treatment at Mulago Hospital in Uganda: prevalence and associated factors." *African health sciences* 8.2 (2008). [cited 2016 Jan] Available from: <https://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/7052>

94- Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1015–1021. [cited 2016 Aug] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032108>

- 95- Egede L, Gebregziabher M, Dismuke C, Lynch C, Axon R, Zhao Y, et al. Medication Nonadherence in Diabetes. *Diabetes Care journals*, volume 35, 2012. [cited 2016 Aug] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22912429>
- 96- Boas L, Lima M, and Pace A. "Adherence to treatment for diabetes mellitus: validation of instruments for oral antidiabetics and insulin." *Revista latino-americana de enfermagem* 22.1 (2014): 11-18. [cited 2016 Aug] Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692014000100011&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692014000100011&script=sci_arttext)
- 97- Administração Regional e Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Perfil de Saúde - Região de Lisboa e Vale do Tejo. [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: [http://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/writer\\_file/document/69/ARS\\_Perfil\\_de\\_Saude\\_Final.pdf](http://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/writer_file/document/69/ARS_Perfil_de_Saude_Final.pdf)
- 98- Cooperativa de Ensino Superior Politécnico e Universitário. CESPU. 2016 [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: <https://ects.cespu.pt/informacao-pratica/viver-em-portugal/servicos-de-saude/>
- 99- Figueras, J. et al. Snapshots of health systems, European Observatory on Health Systems and Policies. 2004. [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0010/110242/E87303.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/110242/E87303.pdf)
- 100- Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Ministério da Saúde. 2012 [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: <http://www2.acss.min-saude.pt/Portals/0/Normas%20relativas%20%C3%A0%20dispensa%20de%20medicamentos%20e%20produtos%20de%20sa%C3%BAde.pdf>
- 101- Estatística do Medicamento 2013. Infarmed 2013 [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estat%C3%ADstica+do+Medicamento+2013/031fe3d4-8f86-45f7-adc9-55bc1ca2079e?version=1.1>
- 102- Portaria nº 195/2015 [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: [http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/B9EBB192-952E-4C97-94FD-6B54A9F75A58/41429/PortariaN195\\_D\\_2015\\_ISuplementoSerial20150630.pdf](http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/B9EBB192-952E-4C97-94FD-6B54A9F75A58/41429/PortariaN195_D_2015_ISuplementoSerial20150630.pdf)
- 103- SIARS – Sistema de Informação (ARSLVT,IP). Directório de Informação em Saúde. Ministério da Saúde. [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: <http://dis.dgs.pt/2013/05/30/sistema-de-informacao-da-arslvt-ip-siars/>
- 104- ICPC-2: Sistema Auxiliar de Classificação. [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: <http://icpc2.danielpinto.net/T/7/T90/>
- 105- WHO collaborating centre for drug statistics methodology. 2016 [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)
- 106- Esteves J. Evaluation of long term persistence of Diabetes Mellitus Type II treatment newly diagnosed patients in Lisbon and Tagus health administration region :

- a three year follow up study. Repositório Universidade Nova. [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: <https://run.unl.pt/handle/10362/15713>
- 107- Pordata. Base de dados Portugal contemporâneo. Fundação Francisco Manuel dos Santos [cited 2016 Jul] Available from: <http://www.pordata.pt/>
- 108- Diabetes Factos e Números – o ano de 2009. Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes. [Internet] Lisboa; Sociedade Portuguesa de Diabetologia [cited 2015 Sep] Available from: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/documentos-e-comunicacoes/diabetes-factos-e-numeros-2009-pdf.aspx>.
- 109- American Diabetes Association [Internet] [cited 2016 Jul] Available from: <http://www.diabetes.org/are-you-at-risk/lower-your-risk/nonmodifiables.html>
- 110- Costa F, Pedro A, Teixeira I, Bragança F, Silva J, Cabrita J. Primary non-adherence in Portugal: findings and implications. *Int J Clin Pharm* DOI 10.1007/s11096-015-0108-1 [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11096-015-0108-1>
- 111- Gomes R, Nascimento E, Araújo F. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(3):565-74. [Internet] [cited 2016 Aug] Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2006000500003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2006000500003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
- 112- World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916. [cited 2016 Apr] Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42665/1/WHO\\_TRS\\_916.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42665/1/WHO_TRS_916.pdf)
- 113- Morgan S, Yan L: Persistence with hypertension treatment among community-dwelling BC seniors. *Can J Clin Pharmacol* 2004;12: e267–e273. [cited 2016 Apr] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210833515000441>
- 114- DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis. *Med Care*. 2007;45:521–528. [cited 2016 Apr] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515779>
- 115- Bradley CJ, Dahman B, Jagsi R, Katz S, Hawley S. Prescription Drug Coverage: Implications for hormonal therapy adherence in women diagnosed with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2015;154(2):417-422. doi:10.1007/s10549-015-3630-x. [cited 2016 Aug] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4653093/>
- 116- Schneeweiss S, et al. "Adherence to statin therapy under drug cost sharing in patients with and without acute myocardial infarction." *Circulation* 115.16 (2007): 2128-

2135. [cited 2016 Aug] Available from:  
<http://circ.ahajournals.org/content/115/16/2128.short>

## ANEXOS



Exmo. Senhor  
Dr. André Coelho  
[Andre.coelho@estesl.pt](mailto:Andre.coelho@estesl.pt)

C/c:

Sua Referência	Sua Comunicação de	Nossa Referência	Data
		6805/CES/2015	16-04-2015

Assunto: Estudo "Avaliação da adesão primária, implementação e persistência no tratamento na diabetes tipo 2 na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo."

A Comissão de Ética para a Saúde da ARSLVT apreciou na sua reunião da Secção de Investigação do dia 27-02-2015, o projecto mencionado em epígrafe, tendo sido deliberado um parecer favorável.

Declaração de conflito de interesses: Nada a declarar

O Conselho Directivo, atento ao teor do parecer emitido por aquela Comissão, entende estarem reunidas as condições para a sua concretização.

Com os melhores cumprimentos,

O Vice - Presidente do Conselho Directivo

Luis Pisco

---

Av. Estados Unidos da América nº75-77, 1749-096 Lisboa  
Tel. +351 218 424 800 | Fax. +351 218 409 723  
geral@arslvt.min-saude.pt | www.arslvt.min-saude.pt