

Instituto Politécnico de Lisboa  
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Universidade do Algarve  
Escola Superior de Saúde

**Avaliação da adesão à terapêutica farmacológica no  
Glaucoma na região de saúde de Lisboa e Vale do  
Tejo**

Joana Filipa Ribeiro Menino

Professor Doutor Pedro Camacho, ESTeSL-IPL

Professor Doutor André Coelho, ESTeSL-IPL

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

*Lisboa, 2023*

Instituto Politécnico de Lisboa  
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Universidade do Algarve  
Escola Superior de Saúde

**Avaliação da adesão à terapêutica farmacológica no  
Glaucoma na região de saúde de Lisboa e Vale do  
Tejo**

Joana Filipa Ribeiro Menino

Professor Doutor Pedro Camacho, ESTeSL-IPL

Professor Doutor André Coelho, ESTeSL-IPL

Júri

Presidente: Doutora Margarida Maria Matos Eiras, ESTeSL-IPL

Arguente: Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha, ESDH-UÉ

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

*Lisboa, 2023*

Este projeto não possui qualquer conflito de interesses de ordem pessoal, comercial, acadêmico, político e financeiro nem qualquer apoio financeiro para o desenvolvimento da pesquisa que resultou na sua elaboração.

## Resumo

Este projeto visa caracterizar a adesão inicial e persistência à terapêutica em coorte de novos utilizadores de medicação antiglaucomatosa nas unidades de cuidados de saúde primários da Região de Lisboa e Vale do Tejo. Através de uma abordagem observacional retrospectiva, foi utilizado o Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (SIARS) para a consulta de registos de prescrição e levantamento da medicação nas farmácias comunitárias. Como resultado desta caracterização foram desenvolvidos dois artigos científicos: (1) “*Initial medication adherence in newly diagnosed glaucoma patients: three adherence measures*” no *International Journal of Ophthalmology*; (2) “*Persistence with anti-glaucoma therapy in newly diagnosed patients in Primary Health Care Units of Lisbon and Tagus Valley Region, Portugal*” submetido no *European Journal of Ophthalmology*.

**Adesão inicial à terapêutica:** Um total de 3548 utentes diagnosticados com glaucoma foram incluídos neste estudo, dos quais 1133 utentes (31,9%) foram classificados como não aderentes. Adicionalmente, 277 utentes (11,5%) descontinuaram precocemente o seu tratamento, apenas adquirindo a primeira prescrição. Combinando as duas medidas anteriores a não adesão inicial foi de 39,7%.

**Persistência à terapêutica:** Durante um horizonte temporal de 3 anos foram estudados 2138 novos utilizadores de medicamentos antiglaucomatosos. A taxa de persistência global diminuiu de 91,9% no primeiro ano para 67,7% no terceiro ano. Mesmo com melhores valores de persistência, as faixas etárias mais avançadas diminuíram de 92,7% no primeiro ano para 70,4% no terceiro ano e os utentes em monoterapia mantêm uma maior persistência (1º ano com 92,4% Vs. 3º ano com 70,2%).

Este projeto sugere a necessidade de implementação de estratégias individuais ou em grupo que permitam aos utentes com glaucoma realizar corretamente o seu tratamento e evidencia também a importância do acompanhamento dos utentes ao longo dos anos.

**Palavras-chave** glaucoma, iniciação, descontinuação precoce, adesão inicial à terapêutica, persistência à terapêutica

## Abstract

This project aims to characterize the initial adherence and persistence to therapy in cohort of new users of anti-glaucoma medication carried out in primary health care (PHC) units of Lisbon and Tagus Valley Region. Through a retrospective observational approach, the Information System of the Lisbon and Tagus Valley Region Health Administration (SIARS) was used for consultation of medication prescription registration and collection records in the community pharmacies in Lisbon and Tagus Valley Region. As a result of this characterization, two scientific articles were developed: (1) “*Initial medication adherence in newly diagnosed glaucoma patients: three adherence measures*” on *International Journal of Ophthalmology*; (2) “*Persistence with anti-glaucoma therapy in newly diagnosed patients in Primary Health Care Units of Lisbon and Tagus Valley Region, Portugal*” submitted on *European Journal of Ophthalmology*.

**Initial adherence to therapy:** A total of 3548 new glaucoma patients were included in this study, of which 1133 (31,9%) patients were classified as non-adherent. Additionally, 277 (11,5%) patients discontinued their treatment early, acquiring only their first prescription. Combining the two previous measures the initial non-adherence was 39.7%.

**Persistence to therapy:** During a 3-year time period, 2138 new anti-glaucoma drug users were studied. The global persistence rate decreased from 91.9% in the first year to 67,7% in the third year. Even with better persistence values, the older age groups decreased from 92.7% in the first year to 70.4% in the third year and participants with monotherapy maintained greater persistence (1st year with 92,4% Vs 3rd year with 70,2%).

This project suggests the need to implement individual or group strategies that enable patients with glaucoma to correctly perform their treatment and provide the importance and necessity of monitoring patients over the years.

**Keywords:** Glaucoma, initiation, early discontinuation, initial medication adherence, therapy persistence

# Índice Geral

<b>Abstract</b>	iii
<b>Índice de Tabelas</b>	v
<b>Lista de abreviaturas e acrónimos</b>	vii
<b>Introdução</b>	1
<b>1. Enquadramento Teórico</b>	3
<b>1.1 Envelhecimento da população e doenças crónicas</b>	3
<b>1.2. Glaucoma</b>	4
1.2.1. Glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA)	4
1.2.2. Epidemiologia	5
1.2.3. Diagnóstico	6
1.2.4. Resposta terapêutica	7
<b>1.3. Importância da adesão terapêutica</b>	11
1.3.1. Conceito de adesão terapêutica	11
1.3.2. Problema de não adesão terapêutica	12
1.3.3. Fatores de risco para a não adesão	13
<b>2. Artigo 1 “Initial medication adherence in newly diagnosed glaucoma patients: three adherence measures”</b>	15
<b>3. Artigo 2 “Persistence with anti-glaucoma therapy in newly diagnosed patients in Primary Health Care Units of Lisbon and Tagus Valley Region, Portugal”</b>	30
<b>4. Discussão</b>	44
<b>Conclusão</b>	47
<b>Referências bibliográficas</b>	48

# Índice de Tabelas

Table 1. Main characteristics of study participants and first prescription, by gender.....20

Table 2. Initiation of anti-glaucoma therapy, by patients and first prescription characteristics.....21

Table 3. Early discontinuation of anti-glaucoma therapy, by patients and first prescription characteristics.....22

Table 4. Initial medication adherence to anti-glaucoma therapy, by patients and first prescription characteristics.....23

Table 5. Characterization of study participants and first prescription, by gender.....34

Table 6. First year persistence.....35

Table 7. Second year persistence.....36

Table 8. Third year persistence.....37

## Lista de abreviaturas e acrónimos

AC- Anidrase Carbónica

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

ATC- *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*

CFN- Camada das Fibras Nervosas

GPAA- Glaucoma Primário de Ângulo aberto

INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

PHC- *Primary Health Care* (Cuidados de Saúde Primários)

PIO- Pressão Intraocular

SIARS- Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

SNS- Serviço Nacional de Saúde

SPSS- *Statistical Package for the Social Sciences*

USD- Dólar americano

## Introdução

Globalmente, o envelhecimento populacional resultante do aumento da esperança de vida é uma realidade demográfica incontornável. Este facto tem contribuído para um aumento da prevalência de doenças crónicas, pela particular incidência na população com idade mais avançada (Rodrigues & Bárrios, 2019). Este envelhecimento demográfico, na génese do aumento de diferentes doenças oculares, tem vindo a tornar-se num dos principais fatores de risco para perda de visão e risco de cegueira irreversível (OMS, 2021).

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível em todo o mundo e a segunda causa de cegueira mais comum (Shalaby et al., 2020). É uma doença crónica que, pela lesão das células ganglionares da retina e suas fibras nervosas, pode conduzir à perda progressiva e irreversível da visão (EGS, 2017). Devido à sua natureza progressiva e em grande parte assintomática, é crucial que o diagnóstico ocorra numa fase inicial para uma correta monitorização e minimização da perda funcional da visão, que pode levar à cegueira irreversível (Shu et al., 2021).

A principal resposta terapêutica para o glaucoma passa pelo controlo da pressão intraocular (PIO), sendo este o único fator de risco modificável que demonstra diminuir a progressão da doença (Heo et al., 2019).

A primeira linha de tratamento, fundamental para uma gestão eficaz da doença na prática clínica, é feita em ambulatório através de colírios, o que aumenta a responsabilidade do utente na gestão da doença (Vélez-Gómez & Vásquez-Trespalcios, 2018).

Neste sentido, a adesão ao tratamento do glaucoma é um importante fator na prevenção da progressão da doença e, como tal, uma baixa adesão à terapêutica traduz-se num risco acrescido de deficiência visual e de cegueira irreversível (Vélez-Gómez & Vásquez-Trespalcios, 2018).

A existência de uma fraca adesão interferirá com os esforços terapêuticos, reduzindo assim os benefícios clínicos da medicação e promovendo tratamentos desnecessários (Coelho et al., 2017). Para o sistema de saúde, o glaucoma constitui um desafio financeiro cada vez mais significativo, dada a cronicidade da doença e o custo associado ao longo da vida em consultas, exames e gestão de uma população em envelhecimento (Sousa et al., 2017).

Em 2015, a medicação para redução da pressão intraocular em Portugal representava um custo de 26,1 milhões de euros correspondente a uma taxa de prescrição nacional

de 14568 prescrições por 100 mil habitantes. No entanto, em Portugal ainda existe uma grande escassez de dados epidemiológicos em relação ao glaucoma, assim como ao padrão de prescrição antiglaucomatosa (Sousa et al., 2017), sendo por isso importante o desenvolvimento de novos estudos.

Assim, este trabalho, pretende caracterizar a adesão inicial e persistência à terapêutica antiglaucomatosa prescrita em utentes diagnosticados com glaucoma na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo, durante os anos de 2012 e 2013.

De forma a contextualizar a pertinência deste trabalho, demonstrar o trabalho desenvolvido e a análise crítica, esta dissertação está organizada em quatro capítulos. O primeiro capítulo é referente ao enquadramento teórico e foi organizado e dividido em 3 subcapítulos de forma a demonstrar a problemática do envelhecimento para a saúde das populações, contextualizar o problema de saúde ocular a estudar e a importância da terapêutica no controlo do mesmo. Assim, no primeiro subcapítulo - Envelhecimento da população e doenças crónicas - é feita uma breve descrição do envelhecimento populacional e da sua relação com a incidência e desafios de gestão das doenças crónicas, enquanto problema de saúde pública. No segundo subcapítulo – Glaucoma - é feita a descrição do Glaucoma, diferentes fenótipos, e alguns dados epidemiológicos, de diagnóstico e de resposta terapêutica mais recentes. No terceiro subcapítulo - Importância da adesão à terapêutica - é apresentada a descrição do conceito de adesão à terapêutica e quais os principais fatores de riscos para a não-adesão.

No segundo capítulo é apresentado o artigo 1 - *“Initial medication adherence in newly diagnosed glaucoma patients: three adherence measures”*, publicado no *International Journal of Ophthalmology* com um fator de impacto 1.645 e quartil Q2- onde é feita a caracterização da adesão inicial à terapêutica com medicamentos antiglaucomatosos, em utentes diagnosticados com Glaucoma na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo nos anos de 2012 e 2013.

No terceiro capítulo é apresentado o artigo 2 - *“Persistence with anti-glaucoma therapy in newly diagnosed patients in Primary Health Care Units of Lisbon and Tagus Valley Region, Portugal”*, submetido na revista *European Journal of Ophthalmology* com um fator de impacto 1.922 e quartil Q2- onde se visa caracterizar a persistência à terapêutica com fármacos antiglaucomatosos, ao longo de 3 anos, em utentes diagnosticados com Glaucoma na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

No quarto capítulo é feita a discussão dos resultados obtidos nos dois artigos, tendo por base os objetivos delineados, e apresentadas as limitações do estudo e principais

conclusões. São ainda expostas as principais recomendações e possíveis linhas de investigação para estudos futuros.

## **1. Enquadramento Teórico**

### **1.1 Envelhecimento da população e doenças crónicas**

O envelhecimento populacional consequente do aumento da esperança de vida é cada vez mais uma realidade, não só em Portugal, mas em todo o mundo. Em 2018, a percentagem de população portuguesa com mais de 65 anos e idade superior a 80 anos era de 21,5% e 6,3% respetivamente. Esta situação leva a um aumento da prevalência de doenças crónicas, uma vez que estas incidem principalmente na população com idade mais avançada (Rodrigues & Bárrios, 2019).

As doenças crónicas são um importante problema de saúde cujo aumento tem sido potenciado pelo envelhecimento populacional. Estes dois vetores também têm contribuído para o aumento de doenças oculares constituindo-se um dos principais fatores de risco para perda de visão e risco de cegueira irreversível (OMS, 2021). O aumento da prevalência de presbiopia, catarata, glaucoma e degenerescência macular da idade traduzem estas mudanças demográfica (OMS, 2021).

Até 2030, o número de pessoas em todo o mundo com idade igual ou superior a 60 anos deverá aumentar de 962 milhões (2017) para 1,4 mil milhões, enquanto o número de pessoas com idade superior a 80 anos aumentará de 137 milhões (2017) para 202 milhões (OMS, 2021).

Estas mudanças populacionais levarão a um aumento considerável no número de pessoas com deficiência visual. O número de pessoas com degenerescência macular da idade aumentará 1,2 vezes entre 2020 (195,6 milhões) e 2030 (243,3 milhões). Da mesma forma, o número de pessoas com presbiopia deve aumentar de 1,8 mil milhões em 2015 para 2,1 mil milhões em 2030. Uma vez que a maioria das pessoas com idade superior a 70 anos irá desenvolver cataratas, o número de pessoas com essa condição também aumentará substancialmente (OMS, 2021).

Estima-se que em 2020, existiam cerca de 76 milhões de pessoas dos 40 aos 80 anos com glaucoma. As estimativas de crescimento da frequência de glaucoma, associada com o envelhecimento humano, são de cerca de 1,3 vezes entre 2020 (76 milhões) e 2030 (95,4 milhões) (OMS, 2021).

Atualmente, milhões de pessoas vivem com deficiência visual ou cegueira que poderia ter sido evitada. Mundialmente, estima-se que cerca de 11,9 milhões de pessoas tenham deficiência visual moderada ou grave ou cegueira devido a glaucoma,

retinopatia diabética e tracoma que poderiam ter sido evitadas. Os custos estimados para prevenir a deficiência visual nesses 11,9 milhões seriam de 5,8 mil milhões de USD, representando uma oportunidade perdida na prevenção, dos encargos pessoais e sociais associados a deficiências visuais e à cegueira (OMS, 2021).

Para o sistema de saúde, o glaucoma constitui um desafio financeiro cada vez mais significativo, dada a cronicidade da doença e o custo associado ao longo da vida em consultas, exames e gestão de uma população em envelhecimento (Sousa et al., 2017). O Serviço Nacional de Saúde (SNS), comparticipa todos os medicamentos antiglaucomatosos disponíveis em 90% do seu custo total (exceto apraclonidina) (Sousa et al., 2017).

## **1.2. Glaucoma**

O glaucoma é uma das principais causas de cegueira irreversível em todo o mundo e a segunda causa mais comum de cegueira bilateral (A. G. Konstas et al., 2021). O glaucoma é definido como uma neuropatia ótica caracterizada por achados estruturais e défices funcionais específicos no disco ótico. É caracterizado por uma progressiva degenerescência e morte das células ganglionares da retina e suas fibras nervosas que pode resultar na perda progressiva de campo visual e cegueira irreversível (EGS, 2017). Os diferentes tipos de glaucoma são classificados de acordo com as respetivas alterações estruturais no segmento anterior do olho (Schuster et al., 2020) sendo a forma mais comum o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) em que o principal fator de risco é o aumento da pressão intraocular (EGS, 2017).

### **1.2.1. Glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA)**

O GPAA é uma neuropatia ótica progressiva e crónica, caracterizado pelo aumento da PIO com alterações morfológicas características ao nível do disco ótico e da camada das fibras nervosas (CFN), na ausência de outras doenças oculares ou alterações congénitas. A estas alterações morfológicas encontram-se associadas a morte progressiva de células ganglionares da retina e perda de campo visual (EGS, 2017).

As células ganglionares da retina são neurónios do sistema nervoso central que recebem sinais das células bipolares, os axónios processam e transmitem através do nervo ótico para o cérebro. Os axónios partem do núcleo das células ganglionares na retina para o disco ótico, juntamente com os vasos retinianos através da lâmina crivosa. Após a lâmina crivosa, os axónios, ganham um revestimento por uma bainha de mielina,

continuam posteriormente como nervo ótico. A elevada pressão intraocular pode levar a compressão, deformação e remodelação da lâmina crivosa com consequente interrupção do transporte axonal no nervo ótico, levando a alterações estruturais (Schuster et al., 2020).

A perda crescente de células ganglionares da retina e suas fibras nervosas leva ao comprometimento progressivo do campo visual, geralmente começando na periferia média até, de forma progressiva, à perda grave de campos de visão com um ilhéu central ou periférico de visão remanescente (Schuster et al., 2020).

O GPAA, geralmente bilateral e com maior prevalência, é maioritariamente assintomático o que dificulta o diagnóstico. Assim, na maioria dos casos, os primeiros sintomas já estão associados a danos funcionais severos e uma vez diagnosticado requer monitorização e controlo da sua progressão ao longo da vida (Schuster et al., 2020).

As características clínicas associadas ao GPAA são a evidência de alterações no nervo ótico por pelo menos uma das seguintes formas: as alterações estruturais do disco ótico ou da camada de fibras nervosas e alterações funcionais, verificadas no campo visual de uma forma fiável e reprodutível; aparecimento na idade adulta; ângulo aberto da câmara anterior e a ausência de causas de glaucoma secundário (AAO, 2020).

Os fatores de risco para o GPAA incluem idade avançada, raça africana ou etnia latina/hispânica, elevada pressão intraocular, história familiar de glaucoma, diminuição de pressão de perfusão ocular, diabetes mellitus tipo 2, miopia, baixa pressão arterial sistólica e diastólica, hemorragia do disco ótico, aumento da escavação ótica, alto desvio padrão no limiar no exame de campo visual, hipotireoidismo, género masculino e espessura central da córnea fina (AAO, 2020).

### 1.2.2. Epidemiologia

Dos cerca de 2,2 mil milhões de pessoas com deficiência visual quase 50% destes casos poderiam ser evitados. Aproximadamente 6,9 milhões são utentes com glaucoma. Estima-se que, mesmo nos países desenvolvidos, só cerca de 50% dos portadores de glaucoma sejam diagnosticados e tratados, porque a maioria dos utentes não apresenta, inicialmente, alterações visuais perceptíveis (OMS, 2021).

Estima-se que globalmente, o glaucoma afete mais de 60 milhões de pessoas dos 40 aos 80 anos com glaucoma. Até 2040, espera-se que cerca de 112 milhões de pessoas em todo o mundo venham a ter glaucoma e muitas delas com cegueira bilateral proveniente desta condição (Sousa et al., 2017).

Na Europa, a prevalência de glaucoma é de 2,93% entre pessoas de 40 a 80 anos de idade e existe um aumento de prevalência com o aumento da idade atingindo os 10% em pessoas com mais de 90 anos. A maioria das pessoas sofre de glaucoma de ângulo aberto, sendo a prevalência de 2,51% dos 40 aos 80 anos (Schuster et al., 2020). Em Portugal, estima-se uma prevalência de glaucoma entre 2 % e 3% na população com idade superior a 40 anos (Sousa et al., 2017), prevendo-se um aumento da incidência e prevalência devido ao envelhecimento da população (OMS, 2021).

### 1.2.3. Diagnóstico

O glaucoma é diagnosticado com base em evidências estruturais e funcionais. No entanto, a identificação precoce da doença, dificultada pelo seu carácter assintomático, é essencial para o acompanhamento clínico e minimização do risco de cegueira irreversível (Chu & Racette, 2021).

Os dois componentes fundamentais da monitorização da progressão do glaucoma incluem a documentação e o acompanhamento longitudinal das medidas estruturais e funcionais relevantes. Embora no glaucoma existam danos estruturais e funcionais, existe controvérsia sobre se a atenuação de CFN precede a perda funcional medida por perimetria automatizada (Nguyen et al., 2019).

O glaucoma caracteriza-se por uma alteração estrutural ao nível do nervo ótico e/ou funcional ao nível do campo visual cuja progressão pode ser controlada (na maioria dos casos) através da redução da PIO (EGS, 2017).

A avaliação da PIO no diagnóstico inicial é essencial e constitui-se como o único fator de risco modificável no controlo da doença. No entanto outros parâmetros devem ser avaliados pela influência dos valores obtidos da PIO. A espessura e a curvatura da córnea devem ser medidas ao mesmo tempo para determinar a probabilidade de as medições da pressão intraocular serem artificialmente altas ou baixas, sendo que o erro pode variar de acordo com o método tonométrico utilizado (Schuster et al., 2020).

A tomografia de coerência ótica, através de técnicas morfométricas permitem a realização do exame quantitativo do disco ótico, medição da CFN e do anel neuroretiniano. Os exames, fotografia do disco ótico, medição morfométrica do nervo ótico e da espessura da camada de fibras nervosas da retina deve ser realizado na consulta inicial e é especialmente importante para avaliação do curso da doença (Schuster et al., 2020). As alterações estruturais que estes exames permitem visualizar é o estreitamento do anel neuroretiniano, aumento da escavação do disco ótico,

hemorragias na CFN ou no anel neuro-retiniano, alterações difusas ou localizadas na CFN peripapilar, principalmente superiores ou inferiores e assimetria do anel neuro-retiniano entre os dois olhos consistente com perda de tecido nervoso (AAO, 2020).

O exame gonioscópico que avalia o ângulo da câmara anterior fornece no diagnóstico inicial informações sobre a patogênese da doença (AAO, 2020).

Os campos visuais também devem ser executados para avaliação do grau de comprometimento funcional decorrente da perda das fibras do nervo ótico e como forma de orientação do tratamento (Schuster et al., 2020). As alterações funcionais compatíveis com danos na CFN, são escotoma arqueado, defeito em degrau nasal ou defeito paracentral ou perdas de sensibilidade diferentes entre dois hemis campos (inferior e superior) (AAO, 2020). Por esse motivo, recomenda-se que a realização dos campos visuais seja pelo menos três vezes no primeiro ano após o diagnóstico (Schuster et al., 2020). Para além do diagnóstico, os exames complementares de diagnóstico são importantes para a monitorização e aferição do impacto da terapêutica no controlo da doença.

#### 1.2.4. Resposta terapêutica

A principal resposta terapêutica para o glaucoma passa pelo controlo da pressão intraocular, sendo este o único fator de risco modificável que demonstra diminuir a progressão da doença (Vélez-Gómez & Vásquez-Trespalcios, 2018).

Assim, os tratamentos correntes são direcionados à redução da pressão intraocular por meio de vários métodos incluindo medicação, lasers e cirurgias (Jiang & Ondeck, 2020) (Heo et al., 2019).

Como referido, o tratamento de primeira linha geralmente compreende medicação para baixar a pressão intraocular realizado em ambulatório através de colírios hipotensores. Atualmente os fármacos mais utilizados, pela diminuição da produção aquosa e aumento do escoamento, incluem betabloqueadores, análogos de prostaglandina, inibidores da anidrase carbónica e agonistas adrenérgicos (Jiang & Ondeck, 2020).

No contexto da adesão e da persistência à terapêutica estes fármacos, apesar de essenciais, podem provocar diferentes efeitos secundários (Stalmans et al., 2020) o que pode comprometer a toma dos medicamentos provocando assim uma baixa adesão e persistência do utente ao tratamento e comprometendo o controlo da progressão da doença (Shu et al., 2021).

O principal objetivo do tratamento é a manutenção da visão dos utentes. A decisão para o início do tratamento deve ser a mais prudente possível, pois trata-se de uma doença crónica, assintomática, que normalmente requer múltipla medicação (Shirai et al., 2021). Os agentes hipotensores oculares dividem-se em diversas classes farmacológicas com base na estrutura química e no mecanismo de ação: Análogos das prostaglandinas (incluindo prostamidas e docosanóides); Bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  (não selectivos ou seletivos  $\beta_1$ ); Agonistas adrenérgicos (não selectivos ou seletivos  $\alpha_2$ ); Agentes parassimpaticomiméticos (mióticos, de acção directa ou indirecta); inibidores da anidrase carbónica (tópicos e orais) e agentes hiperosmóticos (sistémicos) (Norma 042/2011, 2011).

Na classe de análogos das prostaglandinas: a prostaglandina  $PGF_{2\alpha}$  diminui a pressão intraocular mas tem efeitos laterais intoleráveis. A modificação da estrutura química da  $PGF_{2\alpha}$  permitiu obter compostos igualmente eficazes e com melhor perfil de tolerabilidade. Nesta classe estão disponíveis o latanoprost, o travoprost, o bimatoprost e o tafluprost (Toris et al., 2008).

Trata-se da classe farmacológica mais recente, com um efeito hipotensivo superior às restantes classes e associada a poucos efeitos secundários. Esta classe farmacológica face às suas características representa o novo “gold standard” no tratamento do glaucoma, e está associado a uma diminuição da PIO atuando através do aumento da drenagem úveo-escleral (Shalaby et al., 2020).

Cada um dos fármacos demonstrou ter um efeito superior na diminuição da PIO em comparação com o timolol, apresentando um efeito que perdura durante as 24 horas, sendo superior a qualquer outra classe farmacológica. Trata-se de uma classe farmacológica de primeira linha podendo funcionar em monoterapia, mas também em esquema de terapêutica adjuvante, havendo mesmo combinações fixas com bloqueador  $\beta$ -adrenérgico (timolol) (Holló et al., 2018).

O latanoprost é administrado à noite para apresentar um efeito maximizado durante o dia. Trata-se de um fármaco versátil, usado em monoterapia ou em terapêutica adjuvante com bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, agonistas colinérgicos ou brimonidina (Costagliola et al., 2009b).

O travoprost demonstra melhor eficácia em utentes de raça negra (Barnebey & Robin, 2017).

O bimatoprost apresenta em alguns estudos uma eficiência superior em relação aos restantes fármacos do grupo, está associado a uma incidência elevada de hiperémia conjuntival (Craven et al., 2019).

O tafluprost é um fármaco recente, sendo o único com formulação sem conservantes, parecendo apresentar diminuição da PIO similar aos restantes fármacos do grupo (Konstas et al., 2016).

Na classe farmacológica dos Bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos incluem-se bloqueadores  $\beta_1$  selectivos: betaxolol; bloqueadores  $\beta$  não-selectivos: timolol, metipranolol, levobunolol e befunolol e bloqueadores  $\beta$  com atividade simpaticomimética intrínseca: carteolol, pindolol). Esta classe atua inibindo a adenosina monofosfato cíclica do epitélio do corpo ciliar levando à diminuição da produção do humor aquoso (Costagliola et al., 2009a).

Estão indicados para situações de PIO elevada quando associados a possibilidade de evolução para doença glaucomatosa ou na doença glaucomatosa já estabelecida. É necessário ter em atenção a concentração mínima de fármaco que obtém o nível de PIO alvo e também à possibilidade de efeito cruzado devido à absorção sistémica (Pfeiffer et al., 2013).

Trata-se de uma classe farmacológica amplamente usado na prática clínica, quer em regime de monoterapia, quer sob a forma de combinação com outras classes farmacológicas (Pfeiffer et al., 2013).

O timolol, um bloqueador  $\beta$ -adrenérgico não seletivo, foi considerado durante um longo período de tempo como “gold standard”. Está associado a diminuições da PIO durante um longo período evitando a progressão dos defeitos a nível dos campos visuais (Lama, 2002).

O carteolol, também um bloqueador  $\beta$ -adrenérgico não seletivo, com atividade simpaticomimética intrínseca, está associado a menores efeitos adversos pulmonares e cardíacos, pressupondo menor incidência de efeitos adversos no sistema nervoso central (Shalaby et al., 2020).

O metipranolol tem mecanismos e características semelhantes ao timolol, parecendo estar associado a um aumento da perfusão retiniana e da velocidade de fluxo retiniano, mas parece diminuir o fluxo a nível da coróide e a nível do nervo ótico. O levobunolol apresenta um tempo de ação mais longo, mas efeitos semelhantes ao timolol (Pfeiffer et al., 2013).

O betaxolol, o único fármaco bloqueador  $\beta_1$ -adrenérgico seletivo, apresenta menos efeitos adversos a nível pulmonar e do sistema nervoso central, está, no entanto, associado a efeitos duas vezes menos potente no que diz respeito à diminuição da PIO em comparação com o padrão (timolol) (Shalaby et al., 2020).

Os Agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos ou Simpaticomiméticos (agentes não seletivos: epinefrina e dipivefrina e agonistas seletivos  $\alpha_2$ : apraclonidina, brimonidina e clonidina) têm um

mecanismo de ação duplo. Inicialmente consiste na diminuição de produção de humor aquoso e numa fase posterior o aumento da drenagem úveo-escleral. Os agentes não seletivos, a epinefrina e a dipivefrina, são atualmente pouco utilizados, sendo que a epinefrina pode ser usada como adjuvante com parassimpaticomiméticos ou bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos (Costagliola et al., 2009a).

No que diz respeito aos agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos seletivos, a brimonidina, o fármaco mais utilizado do grupo, diminui a PIO de uma forma dose-dependente, existindo estudos que demonstraram que promove a proteção da degenerescência induzida pela isquemia do nervo ótico e das células ganglionares da retina. O cloridrato de apraclonidina é um fármaco atualmente pouco utilizado devido à taquifilaxia após administração crônica. Está descrito que os agentes não seletivos estão frequentemente associados a edema macular cistóide e a incidência superior de efeitos adversos sistêmicos (Arthur & Cantor, 2011).

Nas classes farmacológicas utilizadas no tratamento do glaucoma os parassimpaticomiméticos (agonistas colinérgicos de ação direta: pilocarpina, carbacol e agentes anti-colinesterásicos de ação indireta: iodeto de ecotiofato), atuam essencialmente através de um mecanismo que leva à contração do músculo ciliar longitudinal levando à abertura da malha trabecular, com aumento concomitante da drenagem do humor aquoso, provocando uma diminuição na PIO (Shalaby et al., 2020), estes fármacos mióticos tópicos, têm uma importância histórica no tratamento do glaucoma, sendo hoje raramente utilizados (Norma 042/2011, 2011).

Os inibidores da anidrase carbônica (AC) (fármacos tópicos: brinzolamida, dorzolamida e fármacos sistêmicos: acetazolamida, metazolamida), atuam inibindo a AC presente a nível do epitélio ciliar, levando à diminuição da produção de humor aquoso. Podem ser utilizados em monoterapia ou mais frequentemente em associação com agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos ou bloqueador  $\beta$ -adrenérgicos, diminuem eficazmente a PIO durante o dia apresentando menor efeito durante a noite (Costagliola et al., 2009b).

Dentro dos inibidores da AC tópicos destaca-se a dorzolamida, o primeiro a ser utilizado, apresenta em alguns estudos comparativos, eficácia hipotensiva semelhante ao betaxolol. Além da diminuição da produção de humor aquoso, tem sido relatado aumento do fluxo sanguíneo a nível do nervo ótico e coróide (Tanna & Lin, 2015).

A brinzolamida é mais lipofílica apresentando um Ph neutro tornando-se por isso mais confortável, apresenta uma eficácia semelhante à restante classe, mas inferior ao timolol. Em termos de administração sistêmica, estes estão indicados sobretudo em situações de glaucoma agudo, podendo ser administrados por via oral, intravenosa ou

intramuscular, estão associados a uma diminuição mais rápida da PIO, podendo, no entanto, provocar alterações sistêmicas graves (Moosavi & Ansari, 2018).

Os agentes hiperosmóticos, são a classe farmacológica menos utilizada, no entanto são os agentes mais eficientes no controlo agudo da PIO. Atuam aumentando a osmolaridade do sangue, criando um gradiente osmótico entre o sangue e o vítreo, levando à saída de água deste e como representantes deste grupo temos o manitol ou glicerol (Mira et al., 2010).

### **1.3. Importância da adesão terapêutica**

#### **1.3.1. Conceito de adesão terapêutica**

A adesão terapêutica é fundamental na eficaz gestão da doença na prática clínica, particularmente nas doenças crónicas. A adesão terapêutica assume-se como um determinante primário da efetividade do tratamento, uma vez que uma fraca adesão interfere com a efetividade terapêutica, reduzindo os benefícios clínicos da medicação e promovendo a utilização de meios de diagnóstico e tratamentos adicionais desnecessários (Coelho et al., 2017).

Em todo o mundo, a não adesão terapêutica é um problema generalizado que causa altos custos. A adesão é importante para alcançar os resultados desejados em doenças crónicas com terapias de longo prazo, mas geralmente é baixa. A baixa adesão constitui um problema global que levanta fortes preocupações ao nível da saúde pública, por ser um fenómeno frequente, generalizado e independente da área terapêutica (Gast & Mathes, 2019).

A adesão terapêutica refere-se ao processo pelo qual os utentes tomam os medicamentos de acordo com uma dada prescrição/recomendação médica, integrando três componentes distintas entre si: iniciação, implementação e descontinuação (Vrijens et al., 2012).

O termo adesão assume que o utente e o profissional de saúde estão numa relação de igualdade e de parceria, em que as indicações sugeridas pelo profissional de saúde são resultado de um acordo com o utente, de um entendimento prévio em relação ao que é sugerido (Gast & Mathes, 2019). O termo adesão deve ser distinguido de outro termo usado na literatura, *compliance*, onde o papel do utente é entendido como sendo passivo e de obediência cega à prescrição/recomendação médica (Shahin et al., 2019). O processo começa com a iniciação do tratamento, quando o utente toma a primeira dose do medicamento prescrito. A partir desse ponto ocorre a implementação do

tratamento, sendo que nesta etapa o utente toma a medicação tendo em conta a posologia prescrita até à última dose. A descontinuação marca o fim do tratamento, não sendo tomadas mais doses posteriormente. O período de tempo entre a iniciação e a descontinuação denomina-se persistência (Marsha A. Raebel et al., 2013). A persistência pode ser considerada em termos de persistência terapêutica, ou seja, a proporção de utentes que permaneceram em qualquer medicamento independentemente da troca ou do uso de múltiplos medicamentos durante o período entre a iniciação e a descontinuação.

### 1.3.2. Problema de não adesão terapêutica

O uso consistente da medicação prescrita é crucial para evitar o agravamento da doença em todas as áreas da medicina, e o glaucoma não é exceção. Medicamentos antiglaucomatosos podem prevenir ou retardar a progressão da perda de visão em utentes com glaucoma e estudos mostram que a baixa adesão a esses medicamentos podem levar à progressão da doença (Gale et al., 2021).

A não-adesão pode ocorrer numa (ou em mais do que uma) das seguintes situações: atraso ou não-iniciação do tratamento, má implementação ou interrupção precoce do tratamento prescrito (Coelho et al., 2017).

A não adesão terapêutica também é descrita em muitas doenças crónicas oculares que requerem administração frequente ou de longo prazo de colírios. Dada a natureza assintomática do glaucoma e o regime terapêutico ao longo da vida sem melhoria subjetiva aparente, os utentes com glaucoma correm o risco de não adesão ao seu tratamento (Zaharia et al., 2022).

Vários estudos sobre adesão terapêutica no glaucoma demonstraram que muitos utentes interrompem o seu tratamento (Rosu et al., 2021) logo após a aquisição da primeira receita numa farmácia, fenómeno denominado por descontinuação precoce ou persistência curta.

A existência de uma má persistência irá interferir nos esforços terapêuticos, reduzindo assim os benefícios clínicos da medicação comprometendo o controlo da progressão da doença o que resultará na realização desnecessária de outros tipos de tratamento (Shu et al., 2021).

O estudo da adesão inicial e o da persistência terapêutica são importantes para a análise de padrões de comportamento do uso de medicamentos após o diagnóstico.

A monoterapia nem sempre consegue obter uma diminuição satisfatória da PIO, havendo necessidade de associação de mais de um fármaco. Existem várias

possibilidades de associação de agentes de classes farmacológicas diferentes, mas a sua utilização esgota-se no facto de existirem no mercado várias associações fixas, com eficácia e segurança bem estabelecida (Machen et al., 2020).

Estas combinações fixas tornam a terapêutica mais simples, apresentam menos efeitos secundários, menos custos e maior adesão por parte do utente. As várias combinações disponíveis são a associação de timolol com: dorzolamida, latanoprost, travoprost, bimatoprost, brimonidina e brinzolamida (Machen et al., 2020).

### 1.3.3. Fatores de risco para a não adesão

Sendo o glaucoma uma doença crónica, e inicialmente assintomática, existe um risco aumentado de não cumprimento terapêutico. A adesão é essencial para a eficácia terapêutica, pois a falta de adesão terapêutica pode resultar na substituição desnecessária da medicação ou na realização de outros tipos de tratamento laser ou cirúrgico (Shu et al., 2021).

A não adesão terapêutica para o glaucoma é um problema fundamental no cuidado de utentes com glaucoma, e cerca de 24% a 59% não recebem o efeito pretendido ou total do tratamento. As barreiras à adesão no glaucoma e sua avaliação são complexas, e a maneira como os utentes com glaucoma tomam os seus medicamentos tópicos é variável (Zaharia et al., 2022).

Pela complexidade e diferentes fatores de risco, vários estudos têm abordado as causas para a baixa adesão terapêutica no glaucoma. Esses incluem desconforto, frequência de administração, falta de evidência óbvia ou imediata de sintomas de glaucoma até estágios mais avançados, idade, motivação, educação, literacia em saúde, esquecimento e custo do medicamento (Lacey et al., 2009). Alguns utentes revelam que não se encontram totalmente satisfeitos com o nível de educação em glaucoma que receberam, tanto no diagnóstico quanto no seguimento (Lacey et al., 2009), ou problemas de comunicação médico- utente, como por exemplo o uso de diferentes nomes muitas vezes podem causar confusão ao utente (McClelland et al., 2019).

A associação da idade à baixa adesão terapêutica não é um facto consensual, sendo que alguns estudos apontam para a não adesão de utentes mais novos e outros para utentes mais velhos. A diminuição da adesão terapêutica nas faixas etárias mais jovens pode ser explicada pelo estilo de vida e atividade laboral, o que pode levar a mais tempo longe de casa e ao esquecimento de aplicação do colírio (Rees et al., 2010). Por outro lado, o glaucoma é considerado uma doença associada aos idosos, existindo assim uma

baixa literacia sobre glaucoma e sobre a importância da adesão medicamentosa (Tse et al., 2016).

A falta de adesão terapêutica pode refletir a incerteza dos utentes sobre os métodos de aplicação e pela dificuldade na administração das gotas, o que leva a uma redução de confiança e de precisão da aplicação. A inadequada técnica de administração de colírios está mais associada a utentes de idade avançada uma vez que pode existir tremor das mãos e doenças relacionadas com a idade (Xu et al., 2017).

O esquecimento de administração dos colírios está correlacionado com a não-adesão terapêutica, os utentes referem que fatores que influenciam a rotina podem levar ao esquecimento das gotas. O esquecimento foi associado à diminuição da adesão em diversos artigos. O motivo mais comum para a má adesão, foram eventos que alteraram a rotina normal, como estar longe de casa/viagem, incómodo durante o trabalho, dificuldade na administração do colírio, irritação nos olhos e descrença na eficácia das gotas (McClelland et al., 2019).

Os maiores fatores como possíveis barreiras à adesão são: o custo (55%), o esquecimento (32%), o medo ou negação (16%), a falta de compreensão sobre o glaucoma (16%) e a complexidade do regime (15%) (Zaharia et al., 2022).

O fator económico desempenha um papel fulcral na adesão terapêutica antiglaucomatosa, uma vez que os utentes com menor rendimento e com elevado custo dos medicamentos foram associados a uma menor aderência (Meier-Gibbons & Töteberg-Harms, 2020).

Os fatores específicos dos medicamentos podem ser uma grande barreira para a adesão terapêutica. Embora não consensuais, os complexos esquemas terapêuticos, a frequência de administração da terapia prescrita e/ou o aumento do número de colírios prescritos, estão relacionados com baixa adesão (Meier-Gibbons & Töteberg-Harms, 2020).

Os análogos da prostaglandina têm demonstrado ter uma maior capacidade de redução da pressão intraocular do que outras classes terapêuticas prescritas para utentes com glaucoma e estão associados a uma maior persistência do que outras classes medicamentosas. Existe uma maior persistência por parte dos utentes com terapêutica de latanoprost do que os utentes com terapêutica de bimatoprost. Os grupos de travoprost e bimatoprost têm um maior risco de descontinuação da terapia de primeira linha do que o grupo latanoprost. Na terapia de segunda linha, o grupo travoprost é o mais provável de se adicionar aos medicamentos alternativos ao usuário de latanoprost (Heo et al., 2019).

## 2. Artigo 1 “Initial medication adherence in newly diagnosed glaucoma patients: three adherence measures”

Artigo publicado (03/04/2023) no jornal indexado (Q2) *International Journal of Ophthalmology* (doi: [10.18240/ijo.2023.04.18](https://doi.org/10.18240/ijo.2023.04.18))

Joana Menino<sup>1</sup>; Pedro Camacho<sup>2,3,4</sup>; André Coelho<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisbon 1990-096, Portugal

<sup>2</sup>H&TRC- Health & Technology Research Center, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisbon 1990-096, Portugal, Portugal.

<sup>3</sup>iNOVA4Health, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, NMS, FCM, Universidade NOVA de Lisboa; Lisbon 1150-082, Portugal

<sup>4</sup>Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, Lisbon 1150-255, Portugal

**Correspondence to:** Joana Menino. Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Av. Dom João II Lote 4.69 01, 1990-096 Lisboa, Portugal. joanamenino24@gmail.com

Received: 2022-10-31 Accepted: 2023-02-16

### Abstract

**AIM:** To determine initial medication adherence in newly diagnosed glaucoma patients treated with anti-glaucoma drugs in the Lisbon and Tagus Valley Health Region, during 2012 and 2013.

**METHODS:** This retrospective and observational study included all patients diagnosed with glaucoma in the Primary Health Care units during the years 2012 and 2013, which in consequence received a first prescription for anti-glaucoma drugs. Data was collected from electronic prescribing records of the primary care units and from pharmacy claims records. Initiation of glaucoma treatment and early discontinuation were measured and the combination of (non)-initiation and early discontinuation accounted for initial medication (non)-adherence.

**RESULTS:** A total of 3,548 new glaucoma patients (40.1% male; 59.9% female) were included. 1,133 (31.9%) patients were initially classified as non-users, since there was

no pharmacy claim found for their first prescription for glaucoma treatment. Additionally, 277 (11.5%) patients early discontinued their treatment, acquiring only their first prescription. Overall, the initial medication non-adherence rate was 39.7% since 1,410 patients either didn't initiate treatment or discontinued it early.

**CONCLUSION:** This study, with the three adherence measures, revealed a major opportunity to improve glaucoma treatment and its control, since a large proportion of patients fail to engage with their prescribed therapy, which implies that implementation of individual or group strategies that enable patients with glaucoma to correctly perform their treatment is still needed.

**KEYWORDS:** glaucoma; glaucoma treatment; initiation; early discontinuation; initial medication adherence

**DOI:10.18240/ijo.2023.04.18**

**Citation:** Menino J, Camacho P, Coelho A. Initial medication adherence in newly diagnosed glaucoma patients: three adherence measures. *Int J Ophthalmol* 2023;16(4):630-637

## **INTRODUCTION**

Glaucoma is a chronic, progressive, and neurodegenerative ocular disease described by the death of retinal ganglion cells and the loss of axons<sup>[1]</sup>, which involves long-term treatment<sup>[2]</sup>. Considered as the main cause of irreversible blindness, and the second most common blindness cause worldwide<sup>[3]</sup>, primary open angle glaucoma (POAG), the most common subtype of glaucoma, is a real public health challenge, whose major risk factors include the level of intraocular pressure (IOP) and advanced age<sup>[4-5]</sup>. In Portugal, as other European countries, 4% of the population aged 40ys or more has POAG<sup>[6]</sup> and the estimated 68.56 million people with glaucoma in 2020, highlights the need for a quick diagnosis and a careful therapeutic approach<sup>[5]</sup>.

Advanced age, the asymptomatic progression and the chronic condition of this disease requires a life-long treatment which may face a range of challenges<sup>[5]</sup>. Therefore, it is crucial that the diagnosis occur in an initial phase, with no delays in initiating pharmacological treatment, for correct monitoring and minimize the functional loss of vision that can lead to irreversible blindness<sup>[3,7]</sup>, since lowering IOP is the only proven intervention to slow down disease progression<sup>[8]</sup>. The benefits of IOP reduction in managing POAG irrespective of the level of untreated IOP as well as reducing the

conversion of ocular hypertension to POAG have been well established<sup>[4]</sup>. Unfortunately, non-adherence to anti-glaucoma therapy can undermine such efforts.

Medication adherence, defined as the process by which patients take their medications as prescribed<sup>[9]</sup>, in glaucoma treatment is of paramount importance to prevent disease progression<sup>[3]</sup>, since low adherence patients show worse results with bigger visual deficiency and even blindness<sup>[10]</sup>. Several risk factors for non-adherence including age, gender and ethnicity or geographic locations have been previously described<sup>[5]</sup>. Others, like the ability to manage eye drops, especially in older patients with glaucoma with visual impairment and physical and mental comorbidities, remain a great challenge<sup>[3,11]</sup>.

Medication adherence consists of three elements: initiation, implementation, and discontinuation<sup>[9]</sup>. The process starts with initiation of the treatment, which occurs when the patient takes the first dose of a prescribed medication, after its acquisition from a pharmacy and it ends (discontinuation) when the patient stops taking the prescribed medication<sup>[12]</sup>. Typically, the literature on medication adherence focuses on the implementation of therapy, skipping its first element, initiation<sup>[13]</sup>. Also, many patients interrupt their treatment after the acquisition in a pharmacy of their first prescription, phenomena called early discontinuation or short persistence<sup>[14]</sup>.

In an aging population, with different comorbidities, knowing the initial medication adherence to glaucoma therapy is essential<sup>[15]</sup>, not just for optimizing patient's patterns of medication-taking behavior, but also the effectiveness of this therapy and the reduction of costs associated with disease progression and its complications.

Thus, this study aims to determine initial medication adherence in newly diagnosed glaucoma patients treated with anti-glaucoma drugs in the Lisbon and Tagus Valley Health Region, during 2012 and 2013, focusing on the initiation rate and early discontinuation of anti-glaucoma therapy and possible risk factors.

## **SUBJECTS AND METHODS**

**Ethical Approval** All identifiable individual characteristics were removed from the data before transfer to the researchers, which were not evolved in data collection. This study was approved by the ethics committee of ARSLVT (Lisbon and Tagus Valley Regional Health Administration; CE-ARSLVT-647/CES/2020) as well by the ethics committee of Lisbon School of Health Technology (CE-ESTeSL-N<sup>o</sup>58-2019).

**Data Sources and Study Population** Two main data sources were used: 1) electronic prescribing (e-prescribing) records from the Primary Health Care (PHC) units in the Lisbon and Tagus Valley region; 2) pharmacy claims records. The regional health

administration of Lisbon and Tagus Valley accounts for about 13% of the Portuguese territory and 34.6% (3.7 million) of its population. Within the PHC units, all prescription information is collected centrally. Pharmacy claims are submitted also electronically to a centralized reimbursement system.

Data were drawn from SIARS—Information System of the Regional Health Administration of Lisbon and Tagus Valley, which is an administrative database, developed to facilitate analysis and monitoring of PHC units' activity and production. This automated system includes information on diagnosis made, according to the International Classification for Primary Care, 2<sup>nd</sup> version (ICPC-2)<sup>[16]</sup> and registered within the PHC network, as well as patients demographic and administrative data.

Prescription data includes all e-prescriptions issued within the PHC units, regardless of whether they were eventually filled (i.e. dispensed to the patient) or not. As extracted from SIARS, each record includes a unique identification number, patient identification, and prescription date. Drugs are identified by ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) code and national drug code, generic—if classified as such—or brand name, strength, pharmaceutical form, presentation (package size) and number of packages prescribed. Patient identification number allows for linkage within SIARS to collect patient's personal information (age, gender, housing parish code, and diagnosis code).

Pharmacy claims include data on prescriptions that were filled and reimbursed by the National Health System (NHS). The claims data includes the e-prescription identification number, encoded patient identification, and prescription fill date. Dispensed drugs are identified with the same information as prescribed drugs.

Study population consists of all newly diagnosed adult patients ( $\geq 18$ y) with glaucoma (ICPC-2 code F93) in the PHC units of the region of Lisbon and Tagus Valley from January 1<sup>st</sup> 2012 to December 31<sup>st</sup> 2013. For these patients, data on all e-prescriptions and pharmacy claims for anti-glaucoma drugs (S01E-antiglaucoma preparations and miotics: S01EA-sympathomimetics in glaucoma therapy; S01EC-carbonic anhydrase inhibitors; S01ED-beta blocking agents, and S01EE-prostaglandin analogues) were collected for a 48-month study period. Additionally, data was collected for the 6mo period prior to the diagnosis date, to account only for new users of anti-glaucoma drugs. All patients diagnosed with glaucoma and with the corresponding first prescription were included.

**Linking Pharmacy Claims to E-Prescribing Records** Each prescription has its one individual identification number that was used to link pharmacy claims to e-prescribing

records. Since each prescription can include up to four different drugs, we've also used the ATC code to match both files. If the prescription has four different drugs, patients may fill only a single drug. Thus, a drug was defined as dispensed if there was a match between both files of the prescription individual identification number and the ATC code at any time prior to the end of our data. This linkage was conducted following the methodology defined by Coelho<sup>[17]</sup> for the same database.

**Analyses** Initiation to anti-glaucoma therapy was evaluated as a dichotomous event (patient initiates therapy: yes/no). It was quantified as the proportion of patients filling their first prescription within six months, which is the maximum allowed period for dispensing of a prescribed drug in a community pharmacy in Portugal. Such patients were classified as new users of anti-glaucoma therapy and, consequently, those who didn't fill their first prescription were classified as non-users.

Early discontinuation was also evaluated as a dichotomous event (patient discontinues therapy: yes/no) and it was defined as the failure to ever refill the prescriptions for anti-glaucoma drugs, i.e. a patient acquired only his/her first prescription.

The combination of (non)-initiation and early discontinuation accounted for initial medication non-adherence.

We compared all three adherence measures across patients' characteristics, such as gender, age, as well across drug classes and other drug characteristics, such as its classification as generic or brand name drug and pharmaceutical form. Bivariate analysis was conducted to determine which characteristics were related to all three adherence measures. Categorical variables were analyzed using the Chi-square test. All analyses were conducted with the SPSS statistical software package version 26.

## RESULTS

A total of 3548 new glaucoma patients (40.1% male, 59.9% female) were included in this study, predominantly older patients (71.8%). Almost half of the patients (46.6%) received a fixed-dose combination of anti-glaucoma drugs as their first prescription, with no differences between male and female patients, which implies that 53.4% of these patients were initially treated with monotherapy, being beta adrenergic blockers, in that case, the most prescribed drug class. Overall, brand name drugs and dropper bottles were the first choice for glaucoma therapy in these patients. All results are shown in Table 1.

**Table 1 Main characteristics of study participants and first prescription, by gender** n (%)

Characteristics	Male	Female	Total	<sup>a</sup> p
Total	1424 (40.1)	2124 (59.9)	3548 (100)	
<b>Age group</b>				0.426
18-44y	67 (4.7)	81 (3.8)	148 (4.2)	
<b>45-64y</b>	341 (23.9)	510 (24.0)	851 (24.0)	
<b>65y or more</b>	1016 (71.3)	1533(72.2)	2549 (71.8)	
<b>First prescription number of drugs</b>				0.369
1	740 (52.0)	1155 (54.4)	1895 (53.4)	
<b>2</b>	317 (22.3)	449 (21.1)	766 (21.6)	
<b>3 or more</b>	367 (25.8)	520 (24.5)	887 (25)	
<b>Pharmacological class</b>				0.396
S01EA	15 (1.1)	33(1.6)	48 (1.4)	
<b>S01EC</b>	42 (2.9)	77 (3.6)	119 (3.4)	
<b>S01ED</b>	413 (29.0)	633 (29.8)	1046 (29.5)	
<b>S01EE</b>	270 (19.0)	412 (19.4)	682 (19.2)	
<b>Fixed combinations</b>	684 (48.0)	969 (45.6)	1653 (46.6)	
<b>Brand/generic classification</b>				0.292
Generic drug	11 (1.5)	25 (2.2)	36 (1.9)	
<b>Brand name drug</b>	729 (98.5)	1130 (97.8)	1859 (98.1)	
<b>Pharmaceutical form of the initial drug</b>				0.722
Dropper bottle	682 (92.2)	1075 (93.1)	1757 (92.7)	
<b>Single dose container</b>	42 (5.7)	56 (4.8)	98 (5.2)	
<b>Orally</b>	16 (2.2)	24 (2.1)	40 (2.1)	

<sup>a</sup>Chi-square test. S01EA: Sympathomimetics in glaucoma therapy; S01EC: Carbonic anhydrase inhibitors; S01ED: Beta blocking agents; S01EE: Prostaglandin analogues.

Analyzing the initiation rate, 1133 (31.9%) patients were classified as non-users since there was no pharmacy claim found for their first prescription for glaucoma therapy. No differences were found between male and female patients, and between age groups, although a slightly higher initiation rate was found in older patients. Considering the pharmacological classes, 750 (45.4%) of patients who received a prescription of a fixed-dose combination, were classified as non-users and in terms of monotherapy classes, prostaglandin analogues had the highest initiation rate ( $P < 0.001$ ). Also, as the number of drugs in the first prescription increases, the initiation rate decreases ( $P < 0.001$ ). Although not statistically significant, initiation was higher when a generic drug was prescribed (88.9% vs 79.6% for brand name drugs). All results are shown in Table 2.

**Table 2 Initiation of anti-glaucoma therapy, by patients and first prescription characteristics** *n (%)*

Initiation	Yes	No	Total	<sup>a</sup> <i>p</i>
Total	2415 (68.1)	1133 (31.9)	3548 (100)	
Gender				0.674
Male	975 (68.5)	449 (31.5)	1424 (40.1)	
Female	1440 (67.8)	684 (32.2)	2124 (59.9)	
Age group				0.131
18-44y	93 (62.8)	55 (37.2)	148 (4.2)	
45-64y	564 (66.3)	287 (33.7)	851 (24.0)	
65y or more	1758 (69.0)	791 (31.0)	2549 (71.8)	
First prescription drug number				<0.001
1	1512 (79.8)	383 (20.2)	1895 (53.4)	
2	523 (68.3)	243 (31.7)	766 (21.6)	
3 or more	380 (42.8)	507 (57.2)	887 (25)	
Pharmacological class				<0.001
S01EA	39 (81.3)	9 (18.8)	48 (1.4)	
S01EC	95 (79.8)	24 (20.2)	119 (3.4)	
S01ED	813 (77.7)	233 (22.3)	1046 (29.5)	
S01EE	565 (82.8)	117 (17.2)	682 (19.2)	
Fixed combinations	903 (54.6)	750 (45.4)	1653 (46.6)	
Brand/generic classification				0.170
Generic drug	32 (88.9)	4 (11.1)	36 (1.9)	
Brand name drug	1480 (79.6)	379 (20.4)	1859 (98.1)	
Pharmaceutical form of the initial drug				0.424
Dropper bottle	1407 (80.1)	350 (19.9)	1757 (92.7)	
Single dose container	76 (77.6)	22 (22.4)	98 (5.2)	
Orally	29 (72.5)	11 (27.5)	40 (2.1)	

<sup>a</sup>Cui-square test. S01EA: Sympathomimetics in glaucoma therapy; S01EC: Carbonic anhydrase inhibitors; S01ED: Beta blocking agents; S01EE: Prostaglandin analogues.

Of the 2415 who initiated glaucoma therapy, 277 (11.5%) failed to ever refill their prescriptions for anti-glaucoma drugs, meaning that they early on discontinued their treatment. This early discontinuation was more prominent in younger patients, where almost one out five only fill the first prescription. In opposition, only 9.2% of the older patients discontinued their treatment in an early stage ( $P<0.001$ ). Early discontinuation was higher in patients who received initially a prescription of only one anti-glaucoma drug (84.9% vs 98.9% for patients who were initially medicated with three or more drugs,  $P<0.001$ ). Compared to the other drug classes, early discontinuation was also lower in patients initially prescribed with a fixed-dose combination (Table 3).

**Table 3 Early discontinuation of anti-glaucoma therapy, by patients and first prescription characteristics** *n* (%)

Early discontinuation	No	Yes	Total	<sup>a</sup> <i>p</i>
Total	2138 (88.5)	277 (11.5)	2415 (100)	
<b>Gender</b>				0.618
Male	867 (88.9)	108 (11.1)	975 (40.4)	
<b>Female</b>	1271 (88.3)	169 (11.7)	1440 (59.6)	
<b>Age group</b>				<0.001
18-44y	73 (78.5)	20 (21.5)	93 (3.9)	
<b>45-64y</b>	468 (83.0)	96 (17.0)	564 (23.4)	
<b>65y or more</b>	1597 (90.8)	161 (9.2)	1758 (72.8)	
<b>First prescription drug number</b>				<0.001
1	1283 (84.9)	229 (15.1)	1512 (62.6)	
<b>2</b>	479 (91.6)	44 (8.4)	523 (21.7)	
<b>3 or more</b>	376 (98.9)	4 (1.1)	380 (15.7)	
<b>Pharmacological class</b>				<0.001
S01EA	33 (84.6)	6 (15.4)	39 (1.6)	
<b>S01EC</b>	76 (80.0)	19 (20.0)	95 (3.9)	
<b>S01ED</b>	695 (85.5)	118 (14.5)	813 (33.7)	
<b>S01EE</b>	479 (84.8)	86 (15.2)	565 (23.4)	
<b>Fixed combinations</b>	855 (94.7)	48 (5.3)	903 (37.4)	
<b>Brand/generic classification</b>				0.283
Generic drug	25 (78.1)	7 (21.9)	32 (2.1)	
<b>Brand name drug</b>	1258 (85.0)	222 (15.0)	1480 (97.9)	
<b>Pharmaceutical form of the initial drug</b>				0.964
Dropper bottle	1193 (84.8)	214 (15.2)	1407 (93.1)	
<b>Single dose container</b>	65 (85.5)	11 (14.5)	76 (5.0)	
<b>Orally</b>	25 (86.2)	4 (13.8)	29 (1.9)	

<sup>a</sup>Cui-square test. S01EA: Sympathomimetics in glaucoma therapy; S01EC: Carbonic anhydrase inhibitors; S01ED: Beta blocking agents; S01EE: Prostaglandin analogues.

Combining the rate of initiation and the proportion of patients who early discontinued glaucoma therapy, initial medication adherence for these patients was 60.3%, which means that 39.7% of the newly diagnosed and treated glaucoma patients failed to initially adhere to their prescribed therapy.

Initial medication adherence was higher in older patients ( $P < 0.001$ ), with a first prescription of just one anti-glaucoma drug ( $P < 0.001$ ), particularly a prostaglandin analogue ( $P < 0.001$ ). Results are shown in Table 4.

**Table 4 Initial medication adherence to anti-glaucoma therapy, by patients and first prescription characteristics**

Initial adherence	Yes	No	Total	<sup>a</sup> p
Total	2138 (60.3)	1410 (39.7)	3548 (100.0)	
<b>Gender</b>				0.533
Male	867 (60.9)	557 (39.1)	1424 (40.1)	
<b>Female</b>	1271 (59.8)	853 (40.2)	2124 (59.9)	
<b>Age group</b>				0.001
18-44y	73 (49.3)	75 (50.7)	148 (4.2)	
<b>45-64y</b>	468 (55.0)	383 (45.0)	851 (24.0)	
<b>65y or more</b>	1597 (62.7)	952 (37.3)	2549 (71.8)	
<b>First prescription drug number</b>				<0.001
1	1283 (67.7)	612 (32.3)	1895 (53.4)	
<b>2</b>	479 (62.5)	287 (37.5)	766 (21.6)	
<b>3 or more</b>	376 (42.4)	511 (57.6)	887 (25.0)	
<b>Pharmacological class</b>				<0.001
S01EA	33 (68.8)	15 (31.3)	48 (1.4)	
<b>S01EC</b>	76 (63.9)	43 (36.1)	119 (3.4)	
<b>S01ED</b>	695 (66.4)	351 (33.6)	1046 (29.5)	
<b>S01EE</b>	479 (70.2)	203 (29.8)	682 (19.2)	
<b>Fixed combinations</b>	855 (51.7)	798 (48.3)	1653 (46.6)	
<b>Brand/generic classification</b>				0.822
Generic drug	25 (69.4)	11 (30.6)	36 (1.9)	
<b>Brand name drug</b>	1258 (67.7)	601 (32.3)	1859 (98.1)	
<b>Pharmaceutical form of the initial drug</b>				0.737
Dropper bottle	1193 (67.9)	564 (32.1)	1757 (92.7)	
<b>Single dose container</b>	65 (66.3)	33 (33.7)	98 (5.2)	
<b>Orally</b>	25 (62.5)	15 (37.5)	40 (2.1)	

<sup>a</sup>Cui-square test. S01EA: Sympathomimetics in glaucoma therapy; S01EC: Carbonic anhydrase inhibitors; S01ED: Beta blocking agents; S01EE: Prostaglandin analogues.

## DISCUSSION

Glaucoma is the main cause of irreversible blindness, and the second most common blindness cause worldwide<sup>[3]</sup>, being IOP one of its most important risk factors<sup>[4-5]</sup>. However, and in spite of advances in glaucoma treatment, it continues to be an important public health problem, with low rates of adherence to anti-glaucoma therapy<sup>[18]</sup> whose prevalence is increasing worldwide, especially in older patients. This means that there is room for improvement in the management of glaucoma, by implementing individual or group strategies that enable patients with glaucoma to correctly perform their treatment. Adherence to anti-glaucoma therapy is an important factor to prevent disease progression. Low adherence is associated with an increased risk of visual impairment and irreversible blindness<sup>[18]</sup>.

Thus, assessing adherence to anti-glaucoma therapy in all its components, and not just for implementation, and the identification of potential risk factors for non-adherence are of major importance in planning preventive strategies aimed at improving IOP control and, therefore, slowing down disease progression. To do so, adherence cannot be seen as a therapeutic parameter that can be described by a single number, as usually reported in the literature, where quantification of adherence and interventions to its improvement have been largely conditional on patients acquiring their initial prescriptions, and have failed to accurately account for the component of initiation.

In this study we found that for the patients diagnosed with glaucoma in 2012 and 2013 in the Lisbon and Tagus Valley Region, almost two out of five failed to engage in anti-glaucoma therapy, by not initiating therapy or by early on discontinuing it. These findings were more relevant for younger patients, those initially treated with three or more anti-glaucoma drugs, including fixed-dose combinations. Based on these results, more attention should be given to this group of glaucoma patients to ensure adequate access to healthcare and medications, adherence to treatment regimes, knowledge of their disease and social support<sup>[19]</sup>.

Possible reasons might have been uncertainty about whether real glaucoma existed (due to the initial asymptomatic nature of this condition) and the appearance of adverse drug effects. During treatment patients may experience no symptom relief and experience more side-effects while taking their medications correctly. Prostaglandin analogues, the most recent drug class in glaucoma therapy, have a superior hypotensive effect to remaining groups, and it is also associated with less adverse drug effects<sup>[4]</sup>, which might explain the higher adherence rates for this drug class when prescribed in monotherapy. Also, and as Wolfram et al<sup>[20]</sup> found, monotherapies, particularly with prostaglandins, and simplified treatment regimens lead to better adherence and persistence. In spite of fixed-combination eye drops may be a convenient treatment option for glaucoma patients according to the patients' medical needs, especially for those who are already at the severe glaucoma stage at the initial glaucoma consultation and need early IOP lowering treatment, for those who are relatively young and for whom it is important to delay blindness, or for those who need personalized medication due to their lifestyle<sup>[21]</sup>, the initial medication adherence for this anti-glaucoma drugs was lower than for the monotherapy drugs.

Our results also show that younger patients were more likely to early discontinue their treatment, after the first dispensing. In fact, almost one out of five patients under 45y interrupted their glaucoma treatment after the first dispensing. Similar results for other

components of medication adherence were found by Rosu et al<sup>[13]</sup>. Different factors may play a role in this decision: as we already mentioned, it's well known that the asymptomatic nature of glaucoma reduces patient motivation to take the drugs as prescribed, which might be more relevant for younger patients. Also, younger patients have an active lifestyle and work activity that can relate negatively with the instillation of eye drops, by being more time away from home and forgetting to apply eye drops<sup>[22]</sup>. Also, the fact that glaucoma is commonly associated with the elderly can represent a lack of literacy in younger patients about this condition and about the importance of adherence to anti-glaucoma therapy<sup>[23]</sup>. In the opposite end, older patients with more severe forms of glaucoma, as Shu et al<sup>[7]</sup> reported, by having greater functional changes are therefore more likely to adhere to anti-glaucoma therapy.

In spite of the innovative features of this study, our results should weigh against some limitations, most of them related to the method used for estimating adherence to anti-glaucoma therapy.

First of all, medication-taking behavior is extremely complex and individual, and influenced by multiple factors<sup>[24]</sup>. Unmeasured patient and physician factors, such as the extent of physician–patient communication and education about prescriptions, the absence of data on possible confounding factors, such as co-morbidities and severity of concomitant diseases, are likely to influence adherence, and that was not analyzed in this study. Another limitation refers to the diagnosis of glaucoma, which under ICPC-2 is registered as single code, without specifying the type of glaucoma.

Still, despite the scarcity of information, this study made it possible to characterize for the first time, according to our best knowledge, the early patterns of adherence to anti-glaucoma therapy, by looking at the initiation rate and early discontinuation, considering some patient and drug-related factors.

Second, e-prescriptions data refers only to the PHC network and patients may have received prescriptions from other providers, including specialist and hospital outpatient settings that are not captured by SIARS, which may lead us to underestimate adherence rates. Any other data errors in the prescribing and/or claims records could lead to a drug being falsely labeled as not dispensed; this type of misclassification of the outcome could lead us to overestimate non-adherence.

Also, claims-based research is subject to misclassification because all prescriptions not captured in the claims database are considered not dispensed, yet there are other reasons for not capturing drugs dispensed, such as system failure or malfunction of the

prescribing software or still an accidental drug entry prescription by the physician during the consultation.

Nevertheless, prescription and dispensing/claims (refill) databases have been considered the “gold standard” method for initiation measurement if both databases are combined<sup>[25]</sup>, which as we’ve demonstrated can be done within SIARS, and also for discontinuation. This method would also be important to enhance the usefulness of e-prescribing records in which future glaucoma centers could monitor and collaborate proactively to reduce therapy discontinuation.

Being a chronic disease, increasing with age, our findings reinforce the need for health promotion strategies related to the disease but also the importance of treatment and correct placement of eye drops<sup>[26]</sup>. Physician-patient relationship is of paramount importance to enable more information on glaucomatous disease and its outcomes if neglected, in order to clarify a patient’s need of therapy. Low medication adherence can reflect the uncertainty of patients about the methods of application and the difficulty in administering the drops<sup>[26]</sup>, and new strategies must be developed such as creating new containers that are easier to handle for the elderly.

Educational strategies must be carried out to get information to the population, brochures should be available on various shelves of health care units so that patients can be informed, also knowing that patients prefer an oral explanation, brochures, videos and exhibits could be held and/or illustrative educational videos could be shown in the waiting rooms to inform patients<sup>[27]</sup>.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

Authors acknowledge and thank the support of H&TRC - Health & Technology Research Center and ESTeSL - Escola Superior de Tecnologia da Saúde, and ARSLVT for the permission to data access.

**Authors’ contributions:** In this work, Menino J, Coelho A, and Camacho P designed the study, collected, and treated the data. All the team performed the statistical analysis and prepared the manuscript. Coelho A and Camacho P supervised the project. All authors read and approved the final manuscript.

**Conflicts of Interest:** Menino J, None; Camacho P, None; Coelho A, None.

## REFERENCES

1. Nucci C, Russo R, Martucci A, Giannini C, Garaci F, Floris R, Bagetta G, Morrone LA. New strategies for neuroprotection in glaucoma, a disease that affects the central nervous system. *Eur J Pharmacol* 2016;787:119-126.
2. González Fleitas MF, Dorfman D, Rosenstein RE. A novel viewpoint in glaucoma therapeutics: enriched environment. *Neural Regen Res* 2022;17(7):1431-1439.
3. Shalaby WS, Shankar V, Razeghinejad R, Katz LJ. Current and new pharmacotherapeutic approaches for glaucoma. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21(16):2027-2040.
4. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol* 2021;105(Suppl 1):1-169.
5. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep* 2021;11(1):13762.
6. Sousa DC, Leal I, Nascimento N, Marques-Neves C, Tuulonen A, Abegão Pinto L. Use of ocular hypotensive medications in Portugal: PEM study: a cross-sectional nationwide analysis. *J Glaucoma* 2017;26(6):571-576.
7. Shu YH, Wu J, Luong T, Mattox C, Fang EN, Lee BL, Jones JP, Campbell J, Shih V, Zhao C, Fong DS. Topical medication adherence and visual field progression in open-angle glaucoma: analysis of a large US health care system. *J Glaucoma* 2021;30(12):1047-1055.
8. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(13):225-234.
9. Andrzejczyk A, Clyne W, Geest S, et al. Ascertaining barriers to compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe. Final Report of the ABC Project. Project ID: 223477. Lodz, ABC Project, 2012. <http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf>.
10. Vélez-Gómez MC, Vásquez-Trespalacios EM. Adherence to topical treatment of glaucoma, risk and protective factors: a review. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2018;93(2):87-92.
11. Jang Y, Jee D, Lee D, Choi NK, Bae S. Medication adherence and persistence of open-angle glaucoma patients in Korea: a retrospective study using national health insurance claims data. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(8):4106.
12. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne

- W, Aronson JK, Urquhart J; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(5):691-705.
13. Rosu AM, Coelho A, Camacho P. Assessment of medication therapy adherence in glaucoma: scoping review. *Expert Review of Ophthalmology* 2021;16(2):113-124.
  14. Raebel MA, Carroll NM, Ellis JL, Schroeder EB, Bayliss EA. Importance of including early nonadherence in estimations of medication adherence. *Ann Pharmacother* 2011;45(9):1053-1060.
  15. Tapply I, Broadway DC. Improving adherence to topical medication in patients with glaucoma. *Patient Prefer Adherence* 2021;15:1477-1489.
  16. World Organization of Family Doctors (WONCA). *International Classification of Primary Care*, second edition. Oxford University Press; 1999, revised in 2011.
  17. Coelho A. Linkage between electronic prescribing data and pharmacy claims records to determine primary adherence: the case of antihypertensive therapy in the Lisbon and Tagus Valley Region, Portugal. *Fam Pract* 2022:cmac109.
  18. Kolko M, Heegaard S, Cvenkel B. Novel approaches to optimize treatment strategies in glaucoma. *J Ophthalmol* 2021;2021:9876478.
  19. Jordan VA, Mowatt LL. Vision-related quality-of-life in Jamaican glaucoma patients at Kingston Public Hospital. *Int J Ophthalmol* 2022;15(11):1791-1797.
  20. Wolfram C, Stahlberg E, Pfeiffer N. Patient-reported nonadherence with glaucoma therapy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2019;35(4):223-228.
  21. Shirai C, Matsuoka N, Nakazawa T. Adherence and persistence with first-line therapy and compliance with glaucoma guidelines using Japanese health care/pharmacy claims database. *J Ocul Pharmacol Ther* 2021;37(1):35-44.
  22. Rees G, Leong O, Crowston JG, Lamoureux EL. Intentional and unintentional nonadherence to ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2010;117(5):903-908.
  23. Tse AP, Shah M, Jamal N, Shaikh A. Glaucoma treatment adherence at a United Kingdom general practice. *Eye (Lond)* 2016;30(8):1118-1122.
  24. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013;4:91.
  25. 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(2):212-220.

26. Xu L, Wang X, Wu M. Topical medication instillation techniques for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2(2):CD010520.
27. Becerril-Ledezma V, Alvarez-Ascencio D, Del Hierro-Gutiérrez CE, Hernandez-Oteyza A, Jiménez-Román J. Knowledge and awareness of glaucoma in Mexican patients with and without glaucoma diagnosis in an Ophthalmology Referral Center. *Int J Ophthalmol* 2022;15(6):990-996.

### 3. Artigo 2 “Persistence with anti-glaucoma therapy in newly diagnosed patients in Primary Health Care Units of Lisbon and Tagus Valley Region, Portugal”

Artigo submetido (25/04/2023) no jornal indexado (Q2) European Journal of Ophthalmology

Joana Menino<sup>1</sup>; Pedro Camacho<sup>2,3,4</sup>; André Coelho<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa

<sup>2</sup>H&TRC- - Health & Technology Research Center, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisbon, Portugal

<sup>3</sup>NOVA4Health, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, NMS, FCM, Universidade NOVA de Lisboa; Lisboa, Portugal

<sup>4</sup>Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

Corresponding author: Joana Menino. Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Av. Dom João II Lote 4.69 01, 1990-096 Lisboa, Portugal. joanamenino24@gmail.com

#### Abstract

**Introduction:** Monotherapy, age, side effects have been described as important risk factors for discontinuation of anti-glaucoma therapy. Long term persistence with this therapy is a crucial factor to slow disease progression and irreversible blindness. Therefore there's a need to identify patients in higher risk for discontinuation.

**Purpose:** To evaluate real world persistence with anti-glaucoma therapy in patients diagnosed with glaucoma in the Primary Health Care Units of Lisbon and Tagus Valley Region.

**Methods:** We've conducted a retrospective cohort study of new anti-glaucoma drug users who were diagnosed with glaucoma during 2012 and 2013 in the Primary Health Care Units of Lisbon and Tagus Valley Region. Persistence was considered in terms of therapy persistence, i.e. the proportion of patients remaining on any anti-glaucoma drug, regardless of eventual modifications and switches of drugs over time. Persistence assessment was performed at three moments (end of first, second and third year) during the observation period. Data were extracted from prescription records, for a 3-year period for each study participant.

**Results:** A total of 2.138 new anti-glaucoma drug users (40,6% male; 59,4% female) were included. Over the course of the observation period, overall persistence rates decreased from 91.9% in the first year to 67.3% in the third year. Older patients showed higher persistence rates despite the decrease during the 3-year follow-up (92.7% to 70.4%). Also, participants initially treated with monotherapy showed higher persistence, which ranged from 92.4% (first year) to 70.2% (third year).

**Conclusion:** The results suggest the importance and necessity of patients' follow-up over time, since almost one out of three new anti-glaucoma users completely discontinue treatment and therefore are at risk for disease progression, which can be modified with proper use of these drugs.

**Keywords:** glaucoma; anti-glaucoma therapy; discontinuation; persistence; therapy persistence

## Introduction

Recent global estimations of 68.58 million people with primary open-angle glaucoma (POAG) highlights the need to focus on this health problem<sup>[1]</sup>. POAG is a leading cause of irreversible blindness<sup>[2]</sup> and the asymptomatic, progressive, and neurodegenerative features<sup>[3]</sup> result in retinal structural losses and typical functional impairment<sup>[4]</sup>.

First-line treatment, eye drops, is important to control intraocular pressure (IOP), a modifiable risk factor that lowers disease progression<sup>[5]</sup>. Medication adherence has been related with a slower rate of visual field loss<sup>[3]</sup> and educational interventions appear to provide benefit to eye drops instillation technique<sup>[6]</sup>.

The consistent use of anti-glaucoma drugs, by controlling IOP, is fundamental to avoid disease progression and exacerbations<sup>[7]</sup>. However, previous studies have demonstrated that both adherence and persistence with these drugs are low worldwide<sup>[8,10,11]</sup>.

Adherence is the degree to which a patient follows treatment instructions for a given time period, and the time from initiation to discontinuation, i.e., when a patient first stops taking its prescribed medications, is referred to as persistence<sup>[12,13]</sup>. Both are different components of medication-taking behavior and should be defined and measured separately<sup>[13]</sup>.

In chronic diseases, such as glaucoma, up to half of patients discontinue their medications within the first few months of starting therapy. Our team's previous results demonstrated that in Portugal, about 39.7% of patients did not initiate glaucoma treatment or discontinued it early after being diagnosed with glaucoma<sup>[8]</sup>. And in Europe,

persistence rates range from 69% to 84%, with an average duration of therapy ranging from 10.8 to 21.8 months<sup>[14]</sup>.

Although the use of electronic records for medication adherence evaluation do not allow a full comprehension of why a patient discontinued therapy, it can be useful to map those who do it. Variability in persistence rates can reflect differences in education, forgetfulness, tolerability, and medication costs<sup>[15]</sup>.

This study aims to evaluate real world persistence with anti-glaucoma therapy in patients diagnosed with glaucoma in the Primary Health Care (PHC) Units of Lisbon and Tagus Valley Health Region who started IOP-lowering drugs between January 2012 to December 2013. Since, over time, the use of therapy tends to decrease, we've evaluated therapy persistence at the end of years one, two and three.

## **Methods**

### Study Design, Study Population and Data Source

We conducted a retrospective cohort study of patients diagnosed with glaucoma in the PHC units of Lisbon and Tagus Valley Region between January 2012 and December 2013 who initiated anti-glaucoma therapy. Patients who were diagnosed in this time period and early discontinued therapy (data published previously)<sup>[8]</sup> were not included. Prescription data were collected from SIARS – Information System of the Regional Health Administration of Lisbon and Tagus Valley, including all electronic prescriptions of anti-glaucoma drugs, according to ATC drug classification, during a 36-month period for each study participant. The methodology and type of data retrieved from SIARS has also been published previously<sup>[8,9]</sup>.

This study was approved by the ethics committee of both Lisbon and Tagus Valley Health Administration (CE-ARSLVT- 647/CES/2020) and Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico de Lisboa (CE-ESTeSL-Nº58-2019).

### Analyses

Persistence was considered in terms of therapy persistence, i.e. the proportion of patients remaining on any anti-glaucoma drug, regardless of eventual modifications and switches of drugs over time. Persistence assessment was performed at three moments (end of first, second and third year) during the observation period. In that sense, persistence with anti-glaucoma therapy was evaluated as a dichotomous event (patient remains on treatment: yes/no).

This study compared persistence across patients' characteristics, such as gender and age; drug characteristics, including initial drug class, monotherapy or drug combinations. To determine which characteristics were related to persistence, we've used the chi-square test, with a significance level of 5%. All analyses were conducted with the SPSS statistical software package version 26.

## **Results**

A total of 2,138 new anti-glaucoma drug users (40.6% male; 59.4% female) were included in this study. Four main features related to study participants and the initial medical prescription for these patients can be highlighted: an old age group ( $\geq 65$  years) predominance with 1,597 participants; 1,283 participants-initiated treatment with monotherapy (57.1% male and 78% female) ( $p=0.032$ ); 1,258 participants preferred a brand name drug; and 1,193 participants used a dropper bottle as the main form of the initial drug. Results are shown in Table 5.

Table 5. Characterization of study participants and first prescription, by gender

	Male	Female	Total	p-value
Total	867 (40.6%)	1271 (59.4%)	2138 (100%)	
Age group				0.201
18-44	35 (4.0%)	38 (3.0%)	73 (3.4%)	
45-64	200 (23.1%)	268 (21.1%)	468 (21.9%)	
≥65	632 (72.9%)	965 (75.9%)	1597 (74.7%)	
First prescription number of drugs				0.032
1	495 (57.1%)	788 (62.0%)	1283 (60.0%)	
2	199 (23.0%)	280 (22.0%)	479 (22.4%)	
3 or more	173 (20.0%)	203 (16.0%)	376 (17.6%)	
Initial drug class				0.067
S01EA	8 (0.9%)	25 (2.0%)	33 (1.5%)	
S01EC	28 (3.2%)	48 (3.8%)	76 (3.6%)	
S01ED	278 (32.1%)	417 (32.8%)	695 (32.5%)	
S01EE	181 (20.9%)	298 (23.4%)	479 (22.4%)	
Combinations	372 (42.9%)	483 (38.0%)	855 (40.0%)	
Drug classification <sup>a</sup>				0.495
generic	8 (1.6%)	17 (2.2%)	25 (1.9%)	
brand name	487 (98.4%)	771 (97.8%)	1258 (98.1%)	
Pharmaceutical form <sup>a</sup>				0.736
dropper bottle	457 (92.3%)	736 (93.4%)	1193 (93.0%)	
single dose container	28 (5.7%)	37 (4.7%)	65 (5.1%)	
<i>per os</i>	10 (2.0%)	15 (1.9%)	25 (1.9%)	

**Legend:** <sup>a</sup> analyses only for patients who received one drug in the first prescription; % = relative frequency; p-value obtained through qui-square test; S01EA- Sympathomimetics in glaucoma therapy; S01EC- Carbonic anhydrase inhibitors; S01ED- Beta blocking agents; S01EE- Prostaglandin analogues

At the end of the first year, 91.9% of patients were still engaged with their treatment. A difference was found across age groups ( $p=0,045$ ), where older patients had a higher persistence rate than younger patients (92,7% vs 87,7%). Although not statistically significant, patients who were initially treated with one (92.4%) or two (92.7%) anti-glaucoma drugs had higher persistence rates at the end of the first year of treatment. On the other hand, patients initially treated with three or more drugs had a non-persistence/discontinuation rate of 10.9%.

In prescriptions with only one drug (92.4%), the pharmacological class with greater persistence was prostaglandin analogues (93.7%) followed by carbonic anhydrase inhibitors (93.4%). The pharmacological class with lower 1<sup>st</sup> year persistence was sympathomimetics (15.2%) ( $p=0,254$ ). All results are shown in Table 6.

Table 6. First year persistence

	Persistent	Non-persistent	p-value
Total	1965 (91.9%)	173 (8.1%)	
Gender			0.248
male	804 (92.7%)	63 (7.3%)	
female	1161 (91.3%)	110 (8.7%)	
Age group			0.045
18-44	64 (87.7%)	9 (12.3%)	
45-64	420 (89.7%)	48 (10.3%)	
≥65	1481 (92.7%)	116 (7.3%)	
First prescription number of drugs			0.087
1	1186 (92.4%)	97 (7.6%)	
2	444 (92.7%)	35 (7.3%)	
3 or more	335 (89.1%)	41 (10.9%)	
Initial drug class			0.254
S01EA	28 (84.8%)	5 (15.2%)	
S01EC	71 (93.4%)	5 (6.6%)	
S01ED	638 (91.8%)	57 (8.2%)	
S01EE	449 (93.7%)	30 (6.3%)	
Combinations	779 (91.1%)	76 (8.9%)	
Drug classification <sup>a</sup>			0.292 <sup>b</sup>
generic	22 (88.0%)	3 (12.0%)	
brand name	1164 (92.5%)	94 (7.5%)	
Pharmaceutical form <sup>a</sup>			0.793 <sup>b</sup>
dropper bottle	1102 (92.4%)	91 (7.6%)	
single dose container	60 (92.3%)	5 (7.7%)	
<i>per os</i>	24 (96.0%)	1 (4.0%)	

**Legend:** <sup>a</sup> :analyses only for patients who received one drug in the first prescription; <sup>b</sup> : Fisher's exact test; %=relative frequency; p-value obtained through qui-square test; S01EA- Sympathomimetics in glaucoma therapy; S01EC- Carbonic anhydrase inhibitors; S01ED- Beta blocking agents; S01EE- Prostaglandin analogues

In the second year of treatment, the overall persistence rate dropped to 81.4%. This drop is more pronounced in the younger patients, where at the end of the second year of treatment, the persistence rate was 72,6%, in opposition to a persistence rate of 83,5% in older patients ( $p < 0,001$ ).

As at the end of the second year, differences were found ( $p = 0,026$ ) with patients who started treatment with two anti-glaucoma drugs, maintaining a higher persistence rate (84,3%).

In prescriptions with only one drug, sympathomimetics drugs account for the lowest persistence rate (27.3%) (p=0.655). Results are shown in Table 7.

Table 7. Second year persistence

	Persistent	Non-persistent	p-value
Total	1740 (81.4%)	398 (18.6%)	
Gender			0.416
male	708 (81.7%)	159 (18.3%)	
female	1032 (81.2%)	239 (18.8%)	
Age group			<0.001
18-44	53 (72.6%)	20 (27.4%)	
45-64	353 (75.4%)	115 (24.6%)	
≥65	1334 (83.5%)	263 (16.5%)	
First prescription number of drugs			0.026
1	1046 (81.5%)	237 (18.5%)	
2	404 (84.3%)	75 (15.7%)	
3 or more	290 (77.1%)	86 (22.9%)	
Initial drug class			0.655
S01EA	24 (72.7%)	9 (27.3%)	
S01EC	64 (84.2%)	12 (15.8%)	
S01ED	571 (82.2%)	124 (17.8%)	
S01EE	387 (80.8%)	92 (19.2%)	
Combinations	694 (81.2%)	161 (18.8%)	
Drug classification <sup>a</sup>			0.503 <sup>b</sup>
generic	20 (80.0%)	5 (20.0%)	
brand name	1026 (81.6%)	232 (18.4%)	
Pharmaceutical form <sup>a</sup>			0.726
dropper bottle	975 (81.7%)	218 (18.3%)	
single dose container	52 (80.0%)	13 (20.0%)	
<i>per os</i>	19 (76.0%)	6 (24.0%)	

**Legend:** <sup>a</sup> :analyses only for patients who received one drug in the first prescription; <sup>b</sup> : Fisher's exact test; %=relative frequency; p-value obtained through qui-square test; S01EA- Sympathomimetics in glaucoma therapy; S01EC- Carbonic anhydrase inhibitors; S01ED- Beta blocking agents; S01EE- Prostaglandin analogues

At the end of year three, older patients had the highest persistence rate at 70.4% (p < 0.001). Also, those who started treatment with monotherapy had the highest persistence rate: 70.2% (p=0,026).

In terms of pharmacologic class, the pattern of low persistence associated with sympathomimetics remained the same (27.6%), on the other hand, carbonic anhydrase inhibitors had the higher persistence (p=0.004). Results are shown in Table 8.

Table 8. Third year persistence

	Persistent	Non-persistent	p-value
Total	1439 (67.3%)	699 (32.7%)	
Gender			0.739
male	580 (66.9%)	287 (33.1%)	
female	859 (67.6%)	412 (32.4%)	
Age group			<0.001
18-44	36 (49.3%)	37 (50.7%)	
45-64	279 (59.6%)	189 (40.4%)	
≥65	1124 (70.4%)	473 (29.6%)	
First prescription number of drugs			<0.001
1	901 (70.2%)	382 (29.8%)	
2	331 (69.1%)	148 (30.9%)	
3 or more	207 (55.1%)	169 (44.9%)	
Initial drug class			0.004
S01EA	19 (57.6%)	14 (42.4%)	
S01EC	55 (72.4%)	21 (27.6%)	
S01ED	494 (71.1%)	201 (28.9%)	
S01EE	333 (69.5%)	146 (30.5%)	
Combinations	538 (62.9%)	317 (37.1%)	
Drug classification <sup>a</sup>			0.478 <sup>b</sup>
generic	17 (68.0%)	8 (32.0%)	
brand name	884 (70.3%)	374 (29.7%)	
Pharmaceutical form <sup>a</sup>			0.278
dropper bottle	844 (70.7%)	349 (29.3%)	
single dose container	40 (61.5%)	25 (38.5%)	
<i>per os</i>	17 (68.0%)	8 (32.0%)	

**Legend:** <sup>a</sup> :analyses only for patients who received one drug in the first prescription; <sup>b</sup> : Fisher's exact test; %=relative frequency; p-value obtained through qui-square test; S01EA- Sympathomimetics in glaucoma therapy; S01EC- Carbonic anhydrase inhibitors; S01ED- Beta blocking agents; S01EE- Prostaglandin analogues

## Discussion

In Portugal, prevalence of glaucoma in adults over 40 years old is between 2% to 3%, similar to Europe<sup>[16]</sup> and mainstream treatment practices such as the Portuguese guidelines for glaucoma therapy are followed<sup>[17]</sup>. For the healthcare system, glaucoma represents an ever-increasing financial challenge given the chronic condition of the disease and the associated costs of lifelong follow-up visits, testing, and management of an aging population<sup>[16]</sup>. Therefore, real world data, such as presented in this study, is

needed to define the best approaches for diagnosis and treatment. Anti-glaucoma therapy is essential to control IOP. Its continuous use has demonstrated effectiveness in lowering disease progression<sup>[2]</sup>. The Newman-Casey et al.<sup>[18]</sup> study demonstrated a clear relationship between therapy persistence and preservation of retinal sensitivity by visual field assessment. Similar to the decrease verified in the Newman-Casey et al.<sup>[18]</sup> study, our study describes that over time persistence decreases.

Over time, older patients show a higher persistence rate than younger ones. As reported by Shu et al.<sup>[3]</sup>, this may be related to the fact that older people with severe glaucoma have greater functional changes and therefore are more likely to take anti-glaucoma drugs continuously. Jang et al.<sup>[19]</sup>, also concluded that glaucoma in the early stages is an asymptomatic disease and visual loss progresses slowly, which may be a reason why younger patients are not fully aware of the importance of taking their medications, leading to discontinuation.

Another important feature of our study is that patients who started treatment with monotherapy had the highest persistence rates over time. This finding is consistent with the general view that nonadherence to anti-glaucoma drugs increases with increasing dosing frequency. According to Weinreb et al.<sup>[20]</sup> the target intraocular pressure should be achieved with the least number of drugs and minimal adverse effects. These findings are in line with Portuguese<sup>[21]</sup> and European guidelines for the treatment of glaucoma<sup>[22]</sup>. However, our study is in line with the findings of Meier-Gibbons and Töteberg-Harms<sup>[23]</sup> study, where complex therapy regimens, such as administering the prescribed therapy more frequently and/or increasing the number of prescribed eye drops, were associated with low persistence.

In prescriptions with only one drug, the patients who had less persistence were those who used sympathomimetics in glaucoma therapy as the pharmacological class. On the other hand patients who started treatment and had high persistence were those who used carbonic anhydrase inhibitors as the pharmacological class. Sympathomimetics in glaucoma therapy is a pharmacological class currently rarely used due to the side effects it can cause<sup>[24]</sup> and carbonic anhydrase inhibitors is currently one of the most used drugs, effectively lower IOP during the day having less effect at night<sup>[25,26]</sup>.

Glaucoma therapy persistence is an important factor in preventing progression of the disease, if there is poor adherence and/or persistence, the therapy efforts will fail, reducing the clinical benefits of medication and promoting unnecessary treatments.

Our results should be looked at considering some limitations. First of all, medication-taking behavior is extremely complex and individualized and is influenced by numerous

factors<sup>[27]</sup>, which were not evaluated in this study and cannot be using this method, such as the extent of physician-patient communication and education about the disease and its treatment. Also, the lack of data on potential confounders, such as co-morbidities and severity of concomitant diseases, are likely to influence persistence. A second limitation refers to the use of prescription records. SIARS only includes records from the PHC units. Therefore, we may have underestimated persistence, since patients can receive prescriptions from specialists and hospital outpatient departments not included in SIARS. A third and important limitation is related to diagnosis code for glaucoma. PHC units in Portugal use the ICPC-2 classification, which only includes a single code for glaucoma diagnosis. Differences in the condition can influence patients' decision to continue (or not) in treatment.

Poor adherence and/or persistence will interfere with therapy efforts, thus, reducing the clinical benefits of the medication. Over the years, the persistence with anti-glaucoma therapy decreases, about one third of patients diagnosed with glaucoma at the end of three years are not taking any medication for this condition.

The results point to the need to implement different strategies that enable patients with glaucoma to manage their treatment correctly and demonstrate the importance and necessity of following patients over time.

### **Declaration Of Conflicting Interests**

The Author(s) declare(s) that there is no conflict of interest.

### **Funding**

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

### **ORCID id**

<https://orcid.org/0000-0001-7685-6735>

## References

1. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep.* 2021 Jul 2;11(1):13762. doi: 10.1038/s41598-021-92971-w. PMID: 34215769; PMCID: PMC8253788.
2. Shalaby WS, Shankar V, Razeghinejad R, Katz LJ. Current and new pharmacotherapeutic approaches for glaucoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Nov;21(16):2027-2040. doi: 10.1080/14656566.2020.1795130. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32717157.
3. Shu YH, Wu J, Luong T, Mattox C, Fang EN, Lee BL, Jones JP, Campbell J, Shih V, Zhao C, Fong DS. Topical Medication Adherence and Visual Field Progression in Open-angle Glaucoma: Analysis of a Large US Health Care System. *J Glaucoma.* 2021 Dec 1;30(12):1047-1055. doi: 10.1097/IJG.0000000000001943. PMID: 34669680; PMCID: PMC8635266.
4. Heo JH, Rascati KL, Wilson JP, Lawson KA, Richards KM, Nair R. Comparison of Prostaglandin Analog Treatment Patterns in Glaucoma and Ocular Hypertension. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019 Sep;25(9):1001-1010. doi: 10.18553/jmcp.2019.25.9.1001. PMID: 31456491.
5. Vélez-Gómez MC, Vásquez-Trespalcacios EM. Adherence to topical treatment of glaucoma, risk and protective factors: A review. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2018 Feb;93(2):87-92. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2017.07.012. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29032867.
6. Davis SA, Sleath B, Carpenter DM, Blalock SJ, Muir KW, Budenz DL. Drop instillation and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018 Mar;29(2):171-177. doi: 10.1097/ICU.0000000000000451. PMID: 29140818; PMCID: PMC6422028.
7. Gale, M.J., Kinast, R.M., Sanchez, F.G. et al. Adherence With Glaucoma Medications: Barriers to Success and Prospects for Improvement. *Curr Ophthalmol Rep* 9, 184–189 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40135-021-00273-1>
8. Menino J, Camacho P, Coelho A. Initial medication adherence in newly diagnosed glaucoma patients: three adherence measures. *Int J Ophthalmol.* 2023 Apr 18;16(4):630-637. doi: 10.18240/ijo.2023.04.18. PMID: 37077479; PMCID: PMC10089901.

9. Coelho A. Linkage between electronic prescribing data and pharmacy claims records to determine primary adherence: the case of antihypertensive therapy in the Lisbon and Tagus Valley Region, Portugal. *Fam Pract.* 2022:cmac109.
10. Rosu, A. M., Coelho, A., & Camacho, P. Assessment of medication therapy adherence in glaucoma: scoping review. *Expert Review of Ophthalmology.* 2021, 16(2), 113–124. <https://doi.org/10.1080/17469899.2020.1842197>
11. Kashiwagi, K., Chono, E., Koesters, S. et al. Persistence and treatment patterns of fixed combination drugs for glaucoma: a retrospective claims database study in Japan. *BMC Ophthalmol* 20, 223 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01508-8>
12. Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008 Nov;53 Suppl1:S57-68. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.002. PMID: 19038625.
13. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008 Jan-Feb;11(1):44-7. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x. PMID: 18237359.
14. Hwang DK, Liu CJ, Pu CY, Chou YJ, Chou P. Persistence of topical glaucoma medication: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Dec;132(12):1446-52. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3333. PMID: 25211300.
15. Robin AL, Muir KW. Medication adherence in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Expert Review of Ophthalmology.* 2019 Sep 3;14(4-5):199-210. doi: 10.1080/17469899.2019.1635456
16. Sousa DC, Leal I, Nascimento N, Marques-Neves C, Tuulonen A, Abegão Pinto L. Use of Ocular Hypotensive Medications in Portugal: PEM Study: A Cross-sectional Nationwide Analysis. *J Glaucoma.* 2017 Jun;26(6):571-576. doi: 10.1097/IJG.0000000000000668. Erratum in: *J Glaucoma.* 2017 Oct;26(10):961. PMID: 28368997.
17. Couto, G., Pessoa, U. F., & Oliveira, I. J. Patient Compliance To Glaucoma Therapeutics : A Portuguese Overview Adesão do paciente à terapêutica do glaucoma: uma visão geral portuguesa. 2018. Adhesión del paciente con la terapéutica del glaucoma: una visión general de Portugal. 7-12.
18. Newman-Casey PA, Niziol LM, Gillespie BW, Janz NK, Lichter PR, Musch DC. The Association between Medication Adherence and Visual Field Progression in

- the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2020 Apr;127(4):477-483. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.10.022. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31932093; PMCID: PMC7093219.
19. Jang Y, Jee D, Lee D, Choi NK, Bae S. Medication Adherence and Persistence of Open-Angle Glaucoma Patients in Korea: A Retrospective Study Using National Health Insurance Claims Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 13;18(8):4106. doi: 10.3390/ijerph18084106. PMID: 33924601; PMCID: PMC8069643.
  20. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1901-11. doi: 10.1001/jama.2014.3192. PMID: 24825645; PMCID: PMC4523637.
  21. Norma 042/2011. Abordagem Terapêutica Farmacológica do Glaucoma Primário de Ângulo Aberto/ Hipertensão Ocular. Direção Geral Da Saúde. 2011 <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas.aspx>
  22. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jun;101(6):130-195. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.003. PMID: 28559477; PMCID: PMC5583689.
  23. Meier-Gibbons F, Töteberg-Harms M. Influence of Cost of Care and Adherence in Glaucoma Management: An Update. *J Ophthalmol*. 2020 Apr 8;2020:5901537. doi: 10.1155/2020/5901537. PMID: 32322410; PMCID: PMC7168718.
  24. Arthur S, Cantor LB. Update on the role of alpha-agonists in glaucoma management. *Exp Eye Res*. 2011 Sep;93(3):271-83. doi: 10.1016/j.exer.2011.04.002. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21524649.
  25. Costagliola C, dell'Omo R, Romano MR, Rinaldi M, Zeppa L, Parmeggiani F. Pharmacotherapy of intraocular pressure: part I. Parasympathomimetic, sympathomimetic and sympatholytics. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Nov;10(16):2663-77. doi: 10.1517/14656560903300103. PMID: 19874249.
  26. Costagliola C, dell'Omo R, Romano MR, Rinaldi M, Zeppa L, Parmeggiani F. Pharmacotherapy of intraocular pressure - part II. Carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandin analogues and prostamides. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Dec;10(17):2859-70. doi: 10.1517/14656560903300129. PMID: 19929706.

27. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013;4:91.

## 4. Discussão

Este estudo analisou a adesão inicial e persistência à terapêutica antiglaucomatosa através da consulta de registos de prescrição e levantamento da medicação nas farmácias comunitárias da região de Lisboa e Vale do Tejo em utentes diagnosticados com glaucoma nos anos de 2012 e 2013.

Analisando os resultados dos dois artigos, os grupos etários mais velhos (idade  $\geq 65$  anos) apresentam um melhor padrão de adesão à terapêutica antiglaucomatosa (maior adesão inicial e maior taxa de persistência) comparativamente aos mais jovens, à semelhança dos resultados apresentados na revisão conduzida por Rosu et al (2021).

Diferentes fatores podem desempenhar um papel nesta decisão, como já mencionado, é bem conhecido que a natureza assintomática do glaucoma reduz a motivação do paciente para tomar os medicamentos prescritos (Shu et al., 2021), o que pode ser mais relevante para utentes mais jovens.

Acresce que os utentes mais jovens têm um estilo de vida e atividade laboral mais ativo que se pode relacionar negativamente com a colocação dos medicamentos antiglaucomatosos, uma vez que mais tempo longe de casa pode levar ao esquecimento da aplicação do colírio (Rees et al., 2010). Além disso, o facto de o glaucoma ser considerado uma doença associada aos idosos, pode representar uma falta de conhecimento por parte dos utentes mais jovens sobre a condição e a importância da adesão à terapêutica anti-glaucomatosa (Tse et al., 2016). Por outro lado, Shu et al. (2021) relata que utentes mais velhos, com glaucoma em estado avançado e que apresentam alterações funcionais são mais propensos à adesão terapêutica antiglaucomatosa, embora no nosso estudo não tenha sido possível analisar o estado do glaucoma aquando do diagnóstico, uma vez que o registo de diagnóstico apenas considera o código e a data do mesmo, sem informação clínica adicional.

A maioria dos utentes apresentam uma maior adesão inicial e persistência à terapêutica antiglaucomatosa em regime de monoterapia.

Uma maior adesão inicial e persistência à terapêutica antiglaucomatosa em regime de monoterapia foi também identificado por Weinreb et al. (2014), onde os autores referem que a pressão intraocular alvo deve ser alcançada com o menor número de medicamentos e efeitos adversos mínimos. A necessidade de um aumento de medicamentos anti glaucomatosos pode surgir, quando existe dificuldade em controlar a pressão intraocular ou em utentes com defeitos de campo visual mais avançados (Hwang et al., 2014).

A escolha da medicação inicial no tratamento do glaucoma pode ser influenciada pelo custo, efeitos adversos e esquemas de dosagem (Weinreb et al., 2014). A literatura refere que as classes de medicamentos mais utilizados incluem análogos de prostaglandina, betabloqueadores, inibidores da anidrase carbônica e agonistas adrenérgicos (Jiang & Ondeck, 2020). Observando a prescrição de medicamentos antiglaucomatosos para a população em estudo, em regime de monoterapia, as classes farmacológicas mais utilizadas encontram-se em concordância com as classes mais utilizadas e com as que apresentam menos efeitos adversos. A classe farmacológica de análogos da prostaglandina apresenta-se como a classe com maior adesão à terapêutica antiglaucomatosa, sendo considerada o novo “gold standard” no tratamento do glaucoma com um efeito hipotensivo superior aos restantes grupos e associado a poucos, se nenhum, efeito sistêmico adverso (Shalaby et al., 2020) (Weinreb et al., 2014). Por outro lado, são os doentes em tratamento com a classe farmacológica de inibidores da anidrase carbônica, que exibem uma maior persistência. Os inibidores da anidrase carbônica, diminuem efetivamente a PIO durante o dia tendo menos efeito à noite (Costagliola et al., 2009b)(Costagliola et al., 2009a). Na sua forma tópica possuem efeitos adversos mínimos e podem causar alguns efeitos adversos locais como irritação ocular, olho seco ou sensação de ardor (Weinreb et al., 2014). Os utentes que utilizaram a classe farmacológica de simpaticomiméticos demonstraram uma menor persistência à terapêutica. Este grupo pode causar muitos efeitos colaterais (Arthur & Cantor, 2011), que podem levar o utente a abandonar tratamento.

Considerando a prescrição inicial em monoterapia, os utentes que apresentaram menor adesão inicial à terapêutica foram os utentes que utilizaram combinações fixas. Segundo Machen et al. (2020), as combinações fixas devem ser iniciadas quando em monoterapia não se consegue obter uma diminuição satisfatória da PIO. Inoue (2022), refere que quando existem reações adversas nas combinações fixas, as reações podem ocorrer semelhantes às dos agentes incluídos no colírio (mesmas reações quando o agente é administrado isoladamente).

No entanto, e apesar dos avanços no tratamento do glaucoma, continua a ser um importante problema de saúde pública, com baixas taxas de adesão/persistência à terapêutica antiglaucomatosa. Isso significa que há espaço para melhorias na gestão do glaucoma, implementando estratégias de promoção de saúde relacionadas com a doença, individuais ou em grupo que permitam aos utentes com glaucoma entender a importância do tratamento e a realização correta do seu tratamento.

Para uma maior adesão e persistência à terapêutica seria importante o investimento direcionado para grupos mais jovens ou de idade intermédia uma vez que segundo este trabalho são os grupos que necessitam de uma maior intervenção.

A adesão inicial e persistência à terapêutica são inferiores ao necessário para um correto controlo da doença. Cerca de 40% dos utentes diagnosticados com glaucoma não iniciam o tratamento e dos que iniciam, cerca de 19% dos utentes passado 3 anos, já não se encontram em tratamento.

Até à data, em Portugal, existe uma escassez de dados epidemiológicos em relação ao glaucoma assim como ao padrão de prescrição antiglaucomatosa.

Como limitações deste estudo, não foi analisado fatores entre paciente e médico, como a extensão da comunicação médico-paciente e educação sobre prescrições, a ausência de dados sobre possíveis fatores de confusão, como comorbidades e gravidade das doenças concomitantes.

Outra limitação refere-se ao facto de o código de diagnóstico de glaucoma ser único, não sendo possível especificar o tipo de glaucoma.

Por outro lado, as prescrições eletrónicas apenas se referem aos dados provenientes dos cuidados de saúde primários, não contabilizando as prescrições provenientes dos hospitais ou setor privado onde o utente pode estar a ser seguido, o que pode influenciar o valor estimado de adesão e persistência, subestimando-o.

Quaisquer outros erros de dados nos registos de prescrição podem-nos levar a acreditar que um medicamento foi falsamente rotulado como não dispensado. Este tipo de erro de classificação do resultado pode levar a subestimar a não adesão e a persistência.

Outras limitações dizem respeito à própria metodologia seguida. Nestas bases de dados, por exemplo o levantamento de prescrições não significa necessariamente que o utente utilize os medicamentos prescritos ou que os utilize corretamente e a informação sobre os indivíduos é relativamente escassa.

## **Conclusão**

Sendo o glaucoma uma neuropatia ótica progressiva e crónica, a existência de uma fraca adesão e persistência à terapêutica interferirá com os esforços terapêuticos, reduzindo os benefícios clínicos da medicação e promovendo tratamentos desnecessários.

OS resultados obtidos sugerem a necessidade de implementação de estratégias individuais ou em grupo que permitam aos utentes com glaucoma realizar corretamente o seu tratamento e evidenciam a importância e necessidade do acompanhamento dos utentes ao longo dos anos.

A adesão inicial e persistência à terapêutica são inferiores ao necessário para um correto controlo da doença. Cerca de 40% dos utentes diagnosticados com glaucoma não iniciam o tratamento e dos que iniciam, cerca de 19% dos utentes passados 3 anos, já não se encontram em tratamento.

Como perspectiva futura em função dos resultados obtidos, seria interessante continuar o estudo agregando informações de prescrições provenientes de hospitais e do sector privado e o estudo de cada medicamento prescrito por classe farmacológica e a distribuição de adesão por zona geográfica.

## Referências bibliográficas

- AAO, A. A. of O. (2020). Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern®. In *Ophthalmology* (Vol. 128, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.10.022>
- Arthur, S., & Cantor, L. B. (2011). Update on the role of alpha-agonists in glaucoma management. *Experimental Eye Research*, 93(3), 271–283. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.04.002>
- Barnebey, H. S., & Robin, A. L. (2017). Adherence to Fixed-Combination Versus Unfixed Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% for Glaucoma or Ocular Hypertension: A Randomized Trial. *American Journal of Ophthalmology*, 176, 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.002>
- Chu, F. I., & Racette, L. (2021). Characterizing and quantifying the temporal relationship between structural and functional change in glaucoma. *PLoS ONE*, 16(4 April), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249212>
- Coelho, A., Vilares, C., Silva, M., Rodrigues, C., Costa, M., Gordicho, S., & Caetano, P. (2017). Investigação sobre adesão à terapêutica na população portuguesa: uma revisão de âmbito. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 33(4), 262–276. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v33i4.12226>
- Costagliola, C., Dell’Omo, R., Romano, M. R., Rinaldi, M., Zeppa, L., & Parmeggiani, F. (2009a). Pharmacotherapy of intraocular pressure: Part I. Parasympathomimetic, sympathomimetic. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(16), 2663–2677. <https://doi.org/10.1517/14656560903300103>
- Costagliola, C., Dell’Omo, R., Romano, M. R., Rinaldi, M., Zeppa, L., & Parmeggiani, F. (2009b). Pharmacotherapy of intraocular pressure part II. Carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandin analogues and prostamides. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(17), 2859–2870. <https://doi.org/10.1517/14656560903300129>
- Couto, G., Pessoa, U. F., & Oliveira, I. J. (2018). Patient Compliance To Glaucoma Therapeutics : A Portuguese Overview Adesão do paciente à terapêutica do glaucoma : uma visão geral portuguesa Adhesión del paciente con la terapéutica ... December.
- Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A., & Wong, P. K. (2008). Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value in Health*, 11(1), 44–47. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>

- Craven, E. R., Walters, T., Christie, W. C., Day, D. G., Lewis, R. A., Goodkin, M. L., Chen, M., Wangsadipura, V., Robinson, M. R., & Bejanian, M. (2019). *24-Month Phase I/II Clinical Trial of Bimatoprost Sustained-Release Implant (Bimatoprost SR) in Glaucoma Patients – Enhanced Reader.pdf*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s40265-019-01248-0>
- Davis, S. A., Sleath, B., Carpenter, D. M., Blalock, S. J., Muir, K. W., & Budenz, D. L. (2018). Drop instillation and glaucoma. In *Current Opinion in Ophthalmology* (Vol. 29, Issue 2, pp. 171–177). <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000451>
- EGS. (2017). European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation. In *British Journal of Ophthalmology* (Vol. 101, Issue 6). <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.003>
- Gale, M. J., Kinast, R. M., Sanchez, F. G., & Mansberger, S. L. (2021). Adherence With Glaucoma Medications: Barriers to Success and Prospects for Improvement. *Current Ophthalmology Reports*, 9(4), 184–189. <https://doi.org/10.1007/s40135-021-00273-1>
- Gast, A., & Mathes, T. (2019). Medication adherence influencing factors - An (updated) overview of systematic reviews. *Systematic Reviews*, 8(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1014-8>
- Heo, J. H., Rascati, K. L., Wilson, J. P., Lawson, K. A., Richards, K. M., & Nair, R. (2019). Comparison of Prostaglandin Analog Treatment Patterns. *Journal of Managed Care & Speciality Pharmacy*, 25(9), 1001–1010.
- Holló, G., Katsanos, A., Boboridis, K. G., Irkec, M., & Konstas, A. G. P. (2018). Preservative-Free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/Timolol Fixed Combinations in the Treatment of Glaucoma: Efficacy, Safety and Potential Advantages. *Drugs*, 78(1), 39–64. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0843-9>
- Hwang, D. K., Liu, C. J. L., Pu, C. Y., Chou, Y. J., & Chou, P. (2014). Persistence of topical glaucoma medication a nationwide population-based cohort study in Taiwan. In *JAMA Ophthalmology* (Vol. 132, Issue 12, pp. 1446–1452). <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.3333>
- Inoue K. (2014). Managing adverse effects of glaucoma medications. In *Clinical Ophthalmology*. 12;8:903-13. doi: 10.2147/OPHTH.S44708. PMID: 24872675; PMCID: PMC4025938.o
- Jang, Y., Jee, D., Lee, D., Choi, N. K., & Bae, S. (2021). Medication adherence and persistence of open-angle glaucoma patients in Korea: A retrospective study using

- national health insurance claims data. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 18, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/ijerph18084106>
- Jiang, Y., & Ondeck, C. (2020). A Review of New Medications and Future Directions of Medical Therapies in Glaucoma. *Seminars in Ophthalmology*, 35(5–6), 280–286. <https://doi.org/10.1080/08820538.2020.1818796>
- Kashiwagi, K., Chono, E., Koesters, S., & Yap, P. S. (2020). Persistence and treatment patterns of fixed combination drugs for glaucoma: A retrospective claims database study in Japan. *BMC Ophthalmology*, 20(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01508-8>
- Konstas, A. G., Labbé, A., Katsanos, A., Meier-Gibbons, F., Irkec, M., Boboridis, K. G., Holló, G., García-Feijoo, J., Dutton, G. N., & Baudouin, C. (2021). The treatment of glaucoma using topical preservative-free agents: an evaluation of safety and tolerability. *Expert Opinion on Drug Safety*, 20(4), 453–466. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1873947>
- Konstas, A., Panayiotou, K. G. B. P. K. K. M. I. C. V. D., Mikropoulos, D. G., Pagkalidou, E., Haidich, A.-B., Katsanos, A., & Quaranta, L. (2016). *24-Hour Efficacy and Ocular Surface Health with Preservative-Free Tafluprost Alone and in Conjunction with Preservative-Free Dorzolamide/Timolol Fixed Combination in Open-Angle Glaucoma Patients Insufficiently Controlled with Preserved Latanoprost Monotherapy*. <https://doi.org/DOI: 10.1007/s12325-016-0448-9>
- Lacey, J., Cate, H., & Broadway, D. C. (2009). Barriers to adherence with glaucoma medications: A qualitative research study. *Eye*, 23(4), 924–932. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.103>
- Lama, P. (2002). *Systemic Adverse Effects of Beta-adrenergic Blockers*. 749–760. [https://doi.org/DOI: 10.1016/s0002-9394\(02\)01699-9](https://doi.org/DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01699-9)
- Machen, L., Razeghinejad, R., & Myers, J. S. (2020). Fixed-combination topical anti-hypertensive ophthalmic agents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(10), 1269–1282. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1743264>
- Marsha A. Raebel, Schmittiel, J., Karter, A. J., Konieczny, J. L., & Steiner, J. F. (2013). Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence. *Med. Care*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a>. Standardizing
- McClelland, J. F., Bodle, L., & Little, J. A. (2019). Investigation of medication adherence and reasons for poor adherence in patients on long-term glaucoma treatment

- regimes. *Patient Preference and Adherence*, 13, 431–439.  
<https://doi.org/10.2147/PPA.S176412>
- Meier-Gibbons, F., & Töteberg-Harms, M. (2020). Influence of Cost of Care and Adherence in Glaucoma Management: An Update. *Journal of Ophthalmology*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5901537>
- Mira, F., Nolasco, J., Andrês, R., Lopes, N., Filipe, J., Paiva, C., & Loureiro, A. R. (2010). Terapêutica Médica actual no Glaucoma Crónico de Ângulo Aberto Primário – Revisão. *Oftalmologia*, 34(34), 445–452.
- Moosavi, R., & Ansari, E. (2018). *Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination: Simplifying Glaucoma Treatment Regimens \_ Enhanced Reader.pdf*.  
[https://doi.org/DOI: 10.1007/s40123-018-0150-x](https://doi.org/DOI:10.1007/s40123-018-0150-x)
- Newman-Casey, P. A., Niziol, L. M., Gillespie, B. W., Janz, N. K., Lichter, P. R., & Musch, D. C. (2020). The Association between Medication Adherence and Visual Field Progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*, 127(4), 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.10.022>
- Nguyen, A. T., Greenfield, D. S., Bhakta, A. S., Lee, J., & Feuer, W. J. (2019). Detecting Glaucoma Progression Using Guided Progression Analysis with OCT and Visual Field Assessment in Eyes Classified by International Classification of Disease Severity Codes. *Ophthalmology Glaucoma*, 2(1), 36–46.  
<https://doi.org/10.1016/j.ogla.2018.11.004>
- Norma 042/2011. (2011). *Abordagem Terapêutica Farmacológica do Glaucoma Primário de Ângulo Aberto/ Hipertensão Ocular*. Direção Geral Da Saúde.  
<http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas.aspx>
- OMS. (2021). Relatório Mundial sobre a Visão. In *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* (Vol. 91, Issue 7).
- Pfeiffer, N., Lamparter, J., Gericke, A., Grus, F. H., Hoffmann, E. M., & Wahl, J. (2013). Neuroprotection of medical IOP-lowering therapy. *Cell and Tissue Research*, 353(2), 245–251. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1671-1>
- Rees, G., Leong, O., Crowston, J. G., & Lamoureux, E. L. (2010). Intentional and Unintentional Nonadherence to Ocular Hypotensive Treatment in Patients with Glaucoma. *Ophthalmology*, 117(5), 903–908.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.10.038>
- Robin, A. L., & Muir, K. W. (2019). Medication adherence in patients with ocular hypertension or glaucoma. In *Expert Review of Ophthalmology* (Vol. 14, Issues 4–5, pp. 199–210). <https://doi.org/10.1080/17469899.2019.1635456>

- Rodrigues, P. G., & Bárrios, M. J. (2019). A Sociedade Portuguesa e o Inverno Demográfico: Cinco Estratégias de Política Social. *Lusíada. Economia & Empresa*, 27(2019), 119–141. <http://revistas.lis.ulsiada.pt/index.php/lee/article/view/2749/3003>
- Rosu, A. M., Coelho, A., & Camacho, P. (2021). Assessment of medication therapy adherence in glaucoma: scoping review. *Expert Review of Ophthalmology*, 16(2), 113–124. <https://doi.org/10.1080/17469899.2020.1842197>
- Schuster, A. K., Erb, C., Hoffmann, E. M., Dietlein, T., & Pfeiffer, N. (2020). The diagnosis and treatment of glaucoma. *Deutsches Arzteblatt International*, 117(13), 225–234. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0225>
- Schwartz, G. F., & Quigley, H. A. (2008). Adherence and Persistence with Glaucoma Therapy. *Survey of Ophthalmology*, 53(6S), 57–68. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.08.002>
- Shahin, W., Kennedy, G. A., & Stupans, I. (2019). The impact of personal and cultural beliefs on medication adherence of patients with chronic illnesses: A systematic review. *Patient Preference and Adherence*, 13, 1019–1035. <https://doi.org/10.2147/PPA.S212046>
- Shalaby, W. S., Shankar, V., Razeghinejad, R., & Katz, L. J. (2020). Current and new pharmacotherapeutic approaches for glaucoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(16), 2027–2040. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1795130>
- Shirai, C., Matsuoka, N., & Nakazawa, T. (2021). Adherence and Persistence with First-Line Therapy and Compliance with Glaucoma Guidelines Using Japanese Health Care/Pharmacy Claims Database. *JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS*, 37. <https://doi.org/DOI: 10.1089/jop.2020.0096>
- Shu, Y. H., Wu, J., Luong, T., Mattox, C., Fang, E. N., Lee, B. L., Jones, J. P., Campbell, J., Shih, V., Zhao, C., & Fong, D. S. (2021). Topical Medication Adherence and Visual Field Progression in Open-angle Glaucoma: Analysis of a Large US Health Care System. *Journal of Glaucoma*, 30(12), 1047–1055. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001943>
- Sousa, D. C., Leal, I., Nascimento, N., Marques-Neves, C., Tuulonen, A., & Pinto, L. A. (2017). Use of Ocular Hypotensive Medications in Portugal: PEM Study: A Cross-sectional Nationwide Analysis. *Journal of Glaucoma*, 26(6), 571–576. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000668>
- Stalmans, I., Lemij, H., Clarke, J., & Baudouin, C. (2020). Signs and symptoms of ocular

- surface disease: The reasons for patient dissatisfaction with glaucoma treatments. *Clinical Ophthalmology*, 14, 3675–3680. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S269586>
- Tanna, A. P., & Lin, A. B. (2015). Medical therapy for glaucoma: What to add after a prostaglandin analogs? *Current Opinion in Ophthalmology*, 26(2), 116–120. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000134>
- Toris, C. B., Gabelt, B. T., & Kaufman, P. L. (2008). *Update on the Mechanism of Action of Topical Prostaglandins for Intraocular Pressure Reduction*. 7. <https://doi.org/doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.010>
- Tse, A. P., Shah, M., Jamal, N., & Shaikh, A. (2016). Glaucoma treatment adherence at a United Kingdom general practice. In *Eye (Basingstoke)* (Vol. 30, Issue 8, pp. 1118–1122). <https://doi.org/10.1038/eye.2016.103>
- Vélez-Gómez, M. C., & Vásquez-Trespalacios, E. M. (2018). Adherence to topical treatment of glaucoma, risk and protective factors: A review. *Archivos de La Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 93(2), 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2017.07.012>
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppard, T., Dobbels, F., Fargher, E., Morrison, V., Lewek, P., Matyjaszczyk, M., Mshelia, C., Clyne, W., Aronson, J. K., & Urquhart, J. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), 691–705. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x>
- Weinreb, R. N., Aung, T., & Medeiros, F. A. (2014). The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *Jama*, 311(18), 1901–1911. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3192>
- Xu, L., Wang, X., & Wu, M. (2017). Topical medication instillation techniques for glaucoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/DOI:10.1002/14651858.CD010520.pub2>
- Zaharia, A.-C., Dumitrescu, O.-M., Radu, M., & Rogoz, R.-E. (2022). Adherence to Therapy in Glaucoma Treatment—A Review. *Journal of Personalized Medicine*, 12(4), 514. <https://doi.org/10.3390/jpm12040514>
- Zhang, N., Wang, J., Li, Y., & Jiang, B. (2021). Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. In *Scientific Reports* (Vol. 11, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92971-w>