

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA
UNIVERSIDADE DO ALGARVE- ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE

Dissertação de Mestrado

**Influência da utilização de medicamentos genéricos na
adesão à terapêutica anti-hipertensiva**

Patrícia Isabel Neves Silva

Trabalho realizado sobre a orientação de:

André Filipe Ferreira Coelho, PhD

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

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Lisboa, Outubro de 2022

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA
UNIVERSIDADE DO ALGARVE- ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE

Dissertação de Mestrado

**Influência da utilização de medicamentos genéricos na
adesão à terapêutica anti-hipertensiva**

Patrícia Isabel Neves Silva

Trabalho realizado sobre a orientação de:

André Filipe Ferreira Coelho, PhD

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

Júri:

Presidente: Margarida Eiras, Doutorada, ESTeSL

Arguente: Ângelo Jesus, Doutorado, IPP

Orientador: André Coelho, Doutorado, ESTeSL

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

Lisboa, Outubro de 2022

Agradecimentos

Ao Professor Doutor André Coelho pela sua dedicação, orientação e ajuda preciosa neste projeto.

À minha família, à minha mãe, ao meu pai e à minha irmã, pelo apoio e amor incondicional.

Ao Pedro, pelo apoio incondicional, pois sem ele não teria sido possível este caminho.

Também a todos os amigos que em diferentes momentos me deram palavras de incentivo e motivação para a elaboração deste projeto.

Muito obrigada!

Resumo

Introdução: A Hipertensão Arterial é uma doença crónica e o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares cuja prevalência tem vindo a aumentar em todo o mundo. A adesão à terapêutica anti-hipertensiva (TAH) é um problema mundial tendo implicações na morbilidade e mortalidade bem como no aumento na utilização de cuidados de saúde e dos custos para o sistema de saúde. Os medicamentos genéricos surgem como uma alternativa mais custo-efetiva, embora algum ceticismo generalizado sobre a sua eficácia e segurança por parte dos médicos e doentes possa ter impacto na adesão à terapêutica.

Objetivos: Identificar as diferenças na adesão à terapêutica anti-hipertensiva em doentes diagnosticados com hipertensão arterial nas unidades da rede de cuidados de saúde primários da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, que iniciem tratamento com um medicamento genérico *versus* um medicamento de referência.

Métodos: Foi desenvolvido um estudo de coorte retrospectivo. A coorte foi formada por todos os doentes (entre os 18 e os 90 anos), que foram diagnosticados com o código K86 - Hipertensão arterial sem complicações, no primeiro trimestre de 2011, e que iniciaram terapêutica anti-hipertensiva em monoterapia ou associação fixa. A adesão à terapêutica foi avaliada nas suas três componentes: iniciação, implementação e descontinuação. A iniciação foi determinada pela aquisição da prescrição inicial num prazo máximo de seis meses. Foi analisado o tempo para a iniciação da terapêutica, por doente, através da curva de Kaplan-Meier. A implementação foi estimada com recurso ao *Medication Possession Ratio*. A persistência foi determinada pela proporção de doentes que permaneceram em tratamento durante o período em estudo, tendo sido considerado como lacuna máxima no tratamento 90 dias. Foi também analisada a reiniciação do tratamento. A análise de sobrevivência de Kaplan-Meier foi usada para estimar as taxas de risco de descontinuação.

Resultados: Dos 3.424 elementos da coorte, 2.918 (85,2%) iniciaram o tratamento no período de seis meses após a prescrição inicial. Os doentes mais jovens apresentaram taxas de iniciação mais baixas. Não existiram diferenças na taxa de iniciação entre doentes que iniciaram com TAH genérica ou de marca, embora os doentes que iniciaram com TAH genérica demoraram menos tempo a iniciar o tratamento. Dos 2.003 (68,6%) doentes que ainda se encontravam em tratamento dois anos após o início da TAH, apenas 146 (5%) foram classificados como persistentes,

ou seja, não tinham qualquer lacuna superior a 90 dias durante o período em estudo. O risco de descontinuação foi maior para doentes mais jovens. Quando avaliada a influência do MG não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes que iniciaram tratamento com um medicamento genérico ou com um medicamento de marca. Analisando a implementação da TAH, apenas 151 (5,2%) doentes foram classificados como aderentes, ou seja, obtiveram um $MPR \geq 80\%$. Doentes mais velhos apresentaram taxas de implementação mais altas. Também não se verificaram diferenças nas taxas de implementação entre os doentes que iniciaram tratamento com um medicamento genérico ou com um medicamento de marca.

Conclusões: Os resultados desta dissertação vão ao encontro dos resultados de estudos anteriores, os quais verificaram que a adesão a TAH é baixa. No entanto essa baixa adesão à terapêutica não é influenciada pelo facto da prescrição inicial da terapêutica corresponder a um medicamento genérico ou de referência. Tal suporta a decisão de promover a utilização de medicamentos genéricos no tratamento de doenças crónicas, pelo seu maior custo-eficácia.

Palavras-chave: Hipertensão arterial, medicamento genérico, medicamento de referência, adesão à terapêutica.

Abstract

Background: Arterial Hypertension is a chronic disease and the main risk factor for cardiovascular diseases whose prevalence has been increasing worldwide. Adherence to antihypertensive therapy (AHT) is a worldwide problem with implications for morbidity and mortality as well as an increase in the use of health care and costs for the healthcare system. Generic drugs emerge as a more cost-effective alternative, although some widespread skepticism about their efficacy and safety on the part of physicians and patients may have an impact on adherence to therapy.

Objective: To identify the differences in adherence to antihypertensive therapy in patients diagnosed with arterial hypertension in the units of the primary health care network of the Lisbon and Tagus Valley Health Region, who start treatment with a generic drug versus a reference drug.

Methods: A retrospective cohort study was developed. The cohort consisted of all patients (between 18 and 90 years old), who were diagnosed with the code K86 - Uncomplicated arterial hypertension, in the first quarter of 2011, and who started antihypertensive therapy in monotherapy or fixed combination. Adherence to therapy was evaluated in its three components: initiation, implementation, and discontinuation. Initiation was determined by acquiring the initial prescription within a maximum period of six months. The time for initiation of therapy, per patient, was analyzed using the Kaplan-Meier survival. The implementation was estimated using the Medication Possession Ratio. Persistence was determined by the proportion of patients who remained on treatment during the study period, with a maximum treatment gap of 90 days being considered. Restarting treatment was also analyzed. Kaplan-Meier survival analysis was used to estimate discontinuation risk rates.

Results: Of the 3,424 cohort members, 2,918 (85.2%) started treatment within six months of the initial prescription. Younger patients had lower initiation rates. There were no differences in initiation rate between patients who started with generic or branded TAH, although patients who started with generic TAH took less time to start treatment. Of the 2,003 (68.6%) patients who were still on treatment two years after starting TAH, only 146 (5%) were classified as persistent, i.e., they had no gap of more than 90 days during the study period. The risk of discontinuation was higher for younger patients. When evaluating the influence of MG, there were no statistically

significant differences between patients who started treatment with a generic drug or a branded drug. Analyzing the implementation of the TAH, only 151 (5.2%) patients were classified as adherent, that is, they obtained an MPR \geq 80%. Older patients had higher implementation rates. There were also no differences in implementation rates between patients who started treatment with a generic drug or a brand-name drug.

Conclusion: The results of this dissertation agree with the results of previous studies, which found that adherence to TAH is low. However, this low adherence to therapy is not influenced by the fact that the initial prescription of therapy corresponds to a generic or branded drug. This supports the decision to promote the use of generic drugs in the treatment of chronic diseases, due to their greater cost-effectiveness.

Key-Words: Arterial hypertension, generic drug, reference drug, adherence to therapy.

Índice Geral

Agradecimentos.....	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice Geral	xi
Índice de Tabelas	xiv
Índice de Figuras	xvi
Lista de Abreviaturas	xviii
Introdução.....	1
1. Enquadramento Teórico Parte I – Hipertensão Arterial	4
1.1. Doenças cardiovasculares - Hipertensão Arterial como fator de risco	5
1.2. Definição e classificação da Hipertensão Arterial	6
1.3. Prevalência da Hipertensão Arterial	7
1.4. Abordagem terapêutica da Hipertensão Arterial	8
1.4.1. Alterações do estilo de vida	8
1.4.2. Tratamento farmacológico	9
2. Enquadramento Teórico Parte II - Adesão à Terapêutica Farmacológica	11
2.1. Conceito de adesão à terapêutica	12
2.2. Adesão à terapêutica anti-hipertensiva.....	14
3.3. Fatores de risco para a não-adesão à terapêutica.....	15
3.3.1. Fatores socioeconómicos e culturais	15
3.3.2. Fatores relacionados com os profissionais e serviços de saúde	15
3.3.3. Fatores relacionados com a terapêutica	16
3.3.4. Fatores relacionados com a doença	17
3.3.5. Fatores individuais relacionados com o doente.....	17
3.4. Influência do medicamento genérico na adesão à terapêutica	17
3.4.1. Medicamento genérico em Portugal.....	17
3.4.2. Adesão à terapêutica genérica.....	18
3.4.3. Crenças acerca dos Medicamentos Genéricos	20
3. Enquadramento Teórico Parte III – Quantificação da adesão à terapêutica.....	22
4.1. Métodos de medição da adesão à terapêutica	23
4.2. Bases de dados de prescrição e faturação de medicamentos	25
4.3. Indicadores utilizados no cálculo da Adesão e Persistência à Terapêutica utilizando Bases de Dados	26
4. Objetivos.....	30

4.1. Objetivo Geral	31
4.2 Objetivos específicos.....	31
5. Metodologia	32
5.1. Contextualização do local de estudo	33
5.2. Desenho do estudo	34
5.3. População em estudo.....	35
5.3.1. Critérios de exclusão	36
5.4. Exposição à terapêutica e medidas de adesão.....	36
5.4.1. Iniciação	36
5.4.2. Implementação	37
5.4.3. Descontinuação	38
5.4.4. Duração de tratamento associado a cada embalagem.....	39
5.4.5. Recolha de dados	39
5.4.6. Variáveis em estudo	40
5.4.7Análise dos dados.....	40
6. Resultados.....	42
6.1. Caracterização sociodemográfica dos doentes	43
6.2. Caracterização dos registos de prescrição	44
6.3. Adesão à terapêutica anti-hipertensiva.....	48
6.3.1. Iniciação	48
6.3.1.1 Tempo para a Iniciação.....	51
6.3.2 Implementação	52
6.3.3. Descontinuação	55
7. Discussão de Resultados.....	61
Conclusões.....	68
Referências Bibliográficas	70

Índice de Tabelas

Tabela 1. Definição e classificação dos níveis de pressão arterial medido no consultório	6
Tabela 2. Métodos diretos e indiretos para medição da adesão à terapêutica	23
Tabela 3. Vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação da adesão à terapêutica nos diferentes componentes.....	25
Tabela 4. Indicadores para medição da adesão à terapêutica com recurso a dados administrativos.....	27
Tabela 5. Características dos doentes em estudo	43
Tabela 6. TAH prescrita durante o período de observação, por código ATC.....	45
Tabela 7. Prescrição da TAH de acordo com as características dos doentes	47
Tabela 8. Iniciação à TAH de acordo com as características dos doentes.....	49
Tabela 9. Iniciação à TAH de acordo com as características da prescrição terapêutica inicial	50
Tabela 10. Implementação da TAH de acordo com as características dos doentes e da prescrição terapêutica inicial.....	53
Tabela 11. Persistência após 2 anos de TAH de acordo com as características dos doentes.....	55
Tabela 12. Persistência após 2 anos de TAH de acordo com as características da prescrição inicial	56
Tabela 13. Descontinuação e reiniciação da TAH de acordo com as características dos doentes.....	58
Tabela 14. Descontinuação e reiniciação da TAH de acordo com as características da prescrição terapêutica inicial.....	60

Índice de Figuras

Figura 1. Processo de adesão à medicação e o processo de gestão de adesão.	13
Figura 2. TAH genérica vs marca prescrita durante o período de observação	46
Figura 3. Proporção de MG vs marca de acordo com o custo suportado pelo doente.	48
Figura 4. Curva de Kaplan-Meier da iniciação à TAH de acordo com a prescrição inicial genérica ou de marca.	52
Figura 5. Persistência, incluindo reinício da TAH, de acordo com a prescrição inicial genérica ou de marca.	59

Lista de Abreviaturas

ABC Project - *Ascertaining Barriers for Compliance Project*

AML - Área Metropolitana de Lisboa

APOGEN - Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares

ARA - Antagonistas dos recetores da angiotensina

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

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*

AVC - Acidente vascular cerebral

BB - Betabloqueadores

BCC - Bloqueadores dos canais do cálcio

CNP - Código Nacional do Produto

CV - Cardiovasculares

DALYs - *Disability-Adjusted Life Years* (Anos de vida ajustados à incapacidade)

DCI - Denominação Comum Internacional

DCV - Doenças Cardiovasculares

DGS - Direção-Geral da Saúde

ECRs - Ensaio Clínicos Randomizados

EMA - Agência Europeia do Medicamento

ESC - *European Society of Cardiology* (Sociedade Europeia de Cardiologia)

ESH - *European Society of Hypertension* (Sociedade Europeia de Hipertensão)

EUA - Estados Unidos da América

HTA - Hipertensão Arterial

ICPC - *International Classification of Primary Care*

IECA - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

LOMH - Lesão de órgão mediada pela Hipertensão

MeSH - Medical Subject Heading

MG - Medicamentos genéricos

MPR - *Medication possession ratio*

NUTS - Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos

OMS - Organização Mundial de Saúde

PA - Pressão Arterial

PAD - Pressão rterial diastólica

PAP - *Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Portugal*

PAS- Pressão arterial sistólica

PDC - *Proportion of days covered*

PHYSA - *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade*

PMD - Posologia Média Diária

SIARS - Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TAH - Terapêutica anti-hipertensiva

VALSIM - Estudo Epidemiológico de Prevalência da Síndrome Metabólica na População Portuguesa

Introdução

Introdução

A Hipertensão Arterial (HTA) é uma doença crónica reconhecida como o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares (DCV), cuja prevalência tem vindo a aumentar em todo o mundo⁽¹⁾. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que 1,28 mil milhões de adultos, entre os 30 e os 79 anos de idade, em todo o mundo apresentem HTA, sendo apenas diagnosticados e tratados 42% e desses 21% apresentam a HTA controlada⁽²⁾. Num estudo realizado em 2015, estimou-se que a prevalência da HTA na população portuguesa seria de 36%⁽³⁾.

O aumento da pressão arterial (PA) está associado a um maior risco de DCV, tais como acidente vascular cerebral (AVC) isquémico e hemorrágico, enfarte do miocárdio, morte súbita, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, doença renal crónica⁽⁴⁻⁶⁾, declínio cognitivo, síndromes demenciais^(5,7), disfunção erétil e, possivelmente, à degenerescência macular da idade⁽⁵⁾.

O tratamento da HTA assenta em duas vertentes: alterações do estilo de vida e/ou tratamento farmacológico^(4,8), tendo como principal objetivo reduzir a PA para valores <140/90mmHg, e quando bem tolerado pelo doente para valores <130/80mmHg⁽⁴⁾.

No entanto, apesar das várias opções terapêuticas disponíveis e eficazes no mercado, o controlo da PA mantém-se inadequado. Uma das razões para o baixo controlo da HTA é a não adesão à terapêutica^(9,10). Estima-se que em Portugal apenas 55% dos doentes com HTA tomem os medicamentos conforme a prescrição médica⁽⁸⁾.

A adesão à terapêutica é definida como o processo pelo qual os doentes tomam os seus medicamentos como prescrito. É um processo complexo e dinâmico caracterizado por três componentes: iniciação, implementação e descontinuação⁽¹¹⁾. Sendo a adesão à terapêutica constituída por diferentes componentes, a não adesão à terapêutica pode ocorrer por diferentes motivos ou combinações de vários motivos: não iniciar ou iniciar tarde o tratamento prescrito, implementação subótima do regime terapêutico prescrito ou a descontinuação precoce do tratamento⁽¹¹⁾.

Na literatura são descritos múltiplos métodos de quantificação da adesão à terapêutica, tendo sido classificados por Osterberg e Blaschke(2005)⁽¹²⁾ em métodos diretos e indiretos. As bases de dados de prescrição e/ou faturação de medicamentos (método indireto) permitem avaliar o comportamento de adesão à terapêutica em

grandes populações e durante longos períodos de tempo, sendo considerado o método “*Gold standard*” para as componentes de iniciação e descontinuação. No cálculo da adesão à terapêutica, nomeadamente na componente da implementação, destacam-se o *medication possession ratio* (MPR) e *proportion of days covered* (PDC)^(13–16), sendo o MPR aceite como indicador padrão na avaliação da adesão à terapêutica com base em dados retrospectivos⁽¹⁷⁾.

Diferentes barreiras para a adesão à terapêutica são documentadas na literatura, no entanto, uma das mais mencionadas prende-se com o aumento dos copagamentos por parte dos doentes. Diversos estudos revelam que o aumento dos copagamentos dos medicamentos está associado à diminuição da adesão à terapêutica prescrita, mesmo em terapêuticas altamente eficazes utilizadas no tratamento da HTA^(18–21), e que essa redução é independente da terapêutica anti-hipertensiva (TAH) prescrita ser um medicamento genérico (MG) ou um medicamento de referência, vulgarmente designado de medicamento de marca^(18,20).

O aumento da esperança média de vida e a maior prevalência das doenças crónicas como a HTA, faz prever um aumento da pressão sobre o Serviço Nacional de Saúde (SNS). Neste sentido, a alternativa passa pelo recurso a terapêuticas mais custo-efetivas como o MG, contribuindo para uma potencial poupança da despesa por parte do SNS bem como do cidadão^(22,23). Segundo a Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares (APOGEN), os MG dispensados nas farmácias portuguesas, em 2020, permitiram uma poupança superior a 462 milhões de euros ao Estado e aos cidadãos⁽²⁴⁾.

O mercado de MG em Portugal tem vindo a aumentar de forma constante, registando, em 2021, 48.8% do total de unidades dispensadas⁽²⁵⁾. No entanto, apesar do significativo potencial de crescimento, nos últimos anos verificou-se uma estagnação da quota de mercado do MG⁽²³⁾.

Assim, o principal objetivo deste estudo é identificar as diferenças na adesão à TAH em doentes diagnosticados com HTA nas unidades da rede de cuidados de saúde primários da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, que iniciaram o tratamento com um medicamento genérico *versus* um medicamento de referência.

A presente dissertação encontra-se dividida em oito capítulos principais. No capítulo um é feita uma breve introdução. No capítulo dois, abordamos a definição, classificação e prevalência da HTA bem como as abordagens terapêuticas recomendadas. Ainda neste capítulo retratamos a relação entre o controlo da PA e a adesão à terapêutica, elaborando o encadeamento para o capítulo seguinte. No

capítulo três descrevemos o conceito de adesão à terapêutica bem como a prevalência da não adesão e os seus fatores de risco, segundo as cinco categorias definidas pela OMS. Neste mesmo capítulo é ainda abordada a definição do MG, a introdução do MG no mercado e o estado atual em Portugal referente à utilização destes medicamentos. É igualmente descrito a adesão ao medicamento genérico bem como as crenças associadas ao mesmo. No capítulo quatro são descritos os diferentes métodos de quantificação da adesão à terapêutica, com foco nas bases de dados de prescrição e/ou faturação. No capítulo cinco enumeramos os objetivos da dissertação e no capítulo seis são descritas todas as questões metodológicas do desenho do estudo. No capítulo sete são apresentados os principais resultados desta dissertação e no último capítulo são discutidos os resultados, tendo como base a literatura publicada sobre a influência do MG na adesão à terapêutica nas diferentes componentes da adesão.

1. Enquadramento Teórico Parte I – Hipertensão Arterial

1.1. Doenças cardiovasculares - Hipertensão Arterial como fator de risco

As DCV continuam a ser uma das principais causas de mortalidade prematura e morbidade, bem como do aumento dos custos associados aos cuidados de saúde^(26,27). Nas últimas décadas o número de mortes por DCV aumentou exponencialmente, de 12,2 para 18,6 milhões entre os anos de 1990 e 2019⁽²⁸⁾. Em Portugal, apesar do decréscimo verificado nos últimos anos, em 2018 as DCV foram a principal causa de morte, sendo responsáveis por 29% do total de mortes⁽²⁹⁾.

As DCV estão associadas a diferentes fatores de risco que podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis. Os fatores de risco modificáveis, subdividem-se em biológicos, dos quais se destacam a HTA, diabetes *mellitus*, dislipidemia e a pré-obesidade/obesidade; em fatores relacionados com o estilo de vida, como o tabaco, a dieta inadequada, o consumo excessivo de álcool, o sedentarismo e/ou o nível baixo de atividade física; e, por fim, em fatores sociais, nomeadamente, o rendimento, a educação, a profissão e as condições de vida. Os fatores de risco não modificáveis, englobam o sexo, idade, património genético⁽³⁰⁾.

A HTA é o fator de risco mais prevalente e relevante para desenvolvimento de DCV, contribuindo para cerca de 19,2% do total de mortes em todo o mundo. De acordo com o Global Burden of Disease de 2019, a PA elevada é a segunda e a terceira causa responsável pelos anos de vida ajustados por incapacidade (disability-associated life-years, DALYs) nas mulheres e nos homens, respetivamente⁽³¹⁾. Na população portuguesa, os dados mais atuais revelam que a HTA é o segundo fator de risco contribuindo para 13% DALYs⁽³²⁾.

A HTA está associada a vários eventos cardiovasculares (CV), sendo responsável por 37% dos AVC e por 18% dos enfartes do miocárdio em todos o mundo. É também associada à morte súbita, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, doença renal crónica^(4,5), declínio cognitivo, síndromes demenciais^(5,7), disfunção erétil e, possivelmente, à degenerescência macular da idade⁽⁵⁾.

1.2. Definição e classificação da Hipertensão Arterial

A distinção entre normotensão e hipertensão é difícil de definir, no entanto sabe-se que os valores para os quais não são evidenciados riscos CV encontram-se até um limiar de 115/75mmHg. O risco de DCV duplica por cada aumento de 10 e de 20 mmHg da pressão arterial diastólica (PAD) e da pressão arterial sistólica (PAS), respetivamente⁽⁵⁾.

Na prática clínica, de forma a simplificar o diagnóstico e a abordagem terapêutica, foram estabelecidos valores para os quais os benefícios do tratamento (estilo de vida ou farmacológico) inequivocamente superem os riscos do tratamento evidenciados por ensaios clínicos randomizados (ECRs)⁽⁴⁾.

De acordo com as *guidelines* de 2018 da *European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH)* para o Tratamento da Hipertensão Arterial, define-se por HTA, quando os valores PAS no consultório são superiores ou iguais a 140mmHg e/ou valores da PAD superiores ou iguais a 90mmHg⁽⁴⁾.

A definição e classificação dos níveis de PA são demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1. Definição e classificação dos níveis de pressão arterial medido no consultório

Categoria	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e	<90

Adaptado de Williams, et al ⁽⁴⁾

Segundo as *guidelines* de 2018 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial⁽⁴⁾, o diagnóstico da HTA não deve ser apenas baseado numa única série de leituras de PA e numa única visita ao consultório, a não ser que a PA seja substancialmente elevada (grau 3) e haja evidencia clara de lesão de órgão mediada pela Hipertensão (LOMH). Para os outros casos, as medições de PA

repetidas, em consultas repetidas, têm sido a estratégia adotada. Sendo que o número de visitas e intervalo de tempo entre consultas varia de acordo com a gravidade da HTA.

- Elevação Grau 2 ou mais, requer mais visitas e intervalos de tempo mais curtos entre visitas (dias ou semanas).
- Elevação Grau 1, o período de repetição de medições pode alongar-se até alguns meses.

Como estratégia alternativa as medições fora do consultório são uma forma de confirmar o diagnóstico, desde que logisticamente e economicamente viável.

1.3. Prevalência da Hipertensão Arterial

Segundo a OMS estima-se que 1,28 mil milhões de adultos, entre os 30 e 79 anos de idade, em todo o mundo apresentam HTA, sendo apenas diagnosticados e tratados 42% e desses, 21% apresentam a HTA controlada⁽²⁾.

Globalmente, em 2015, a prevalência da HTA era de cerca de 30-45% da população adulta, com uma prevalência, respetivamente, de 24% e 20% em homens e mulheres, sendo mais comum com o aumento da idade, apresentando uma prevalência superior a 60% em idades superiores a 60 anos⁽⁴⁾. Apesar da elevada persistência de HTA em adultos em todo o mundo, nos países de alto rendimento tem se verificado uma diminuição da prevalência de HTA nas últimas décadas, enquanto nos países de médio e baixo rendimento a prevalência tem-se mantido estável ou aumentado⁽⁷⁾. Estima-se que o número de pessoas com HTA no mundo, aumentará 15 a 20% até 2025, resultante do envelhecimento progressivo das populações⁽⁴⁾.

Em Portugal, de acordo com o Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015)⁽³⁾, a prevalência de HTA na população residente em Portugal com idades entre os 25 e os 74 anos de idade, era de 36%. Estes resultados revelaram um aumento da prevalência de HTA, no sexo masculino, comparativamente ao sexo feminino, bem como na faixa etária dos 65 aos 74 anos de idade. Entre os indivíduos hipertensos, 69,8% referiu possuir conhecimento acerca da sua condição de saúde, 69,4% revelou tomar medicação anti-hipertensiva, no entanto destes, apenas 71,3% apresentaram a PA controlada.

Para além deste estudo, outros estudos de prevalência com medição da PA, foram realizados em Portugal a uma população com idades entre os 18 e os 90 anos. Destacam-se o *Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Portugal, PAP*⁽³³⁾, de 2003, e o *Prevalence of Hypertension and Salt Study, PHYSA*⁽³⁴⁾, de 2011-2012, que reportaram uma prevalência de HTA de 42,1% e 42,2%, bem como um controlo da PA de 11,2% e 42,5%, respetivamente. Quando comparados estes valores com os valores do estudo INSEF 2015⁽³⁾, evidencia-se uma redução na prevalência de HTA e um melhor controlo dos valores de PA dos indivíduos com HTA, o que reflete a redução da mortalidade por DCV observado em Portugal.

1.4. Abordagem terapêutica da Hipertensão Arterial

Têm sido demonstradas evidências de que a redução da PA pode reduzir de forma substancial a morbilidade e mortalidade prematura associada às DCV^(4,35,36). A redução da PA está associado a um menor risco de eventos CV, nomeadamente doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e insuficiência renal^(35,37), independentemente da PA base dentro da faixa hipertensiva, do nível de risco cardiovascular, comorbidades, idade, sexo e etnia⁽⁴⁾.

O tratamento da HTA pode ser abordado por duas estratégias principais, alterações do estilo de vida e/ou tratamento farmacológico^(4,8). Em todos os doentes o principal objetivo é reduzir a PA para valores <140/90mmHg, no entanto, desde que bem tolerado, os valores alvo de PA devem ser 130/80mmHg⁽⁴⁾.

1.4.1. Alterações do estilo de vida

É amplamente aceite que o estilo de vida saudável pode prevenir ou adiar o início da HTA, bem como reduzir o risco CV, no entanto estas alterações no estilo de vida nunca devem protelar o início da terapia farmacológica⁽⁴⁾.

A OMS considera que mais de três quartos da mortalidade global devido às DCV podiam ser prevenidos por alterações adequadas do estilo de vida⁽³⁸⁾.

As alterações ao estilo de vida recomendadas para reduzir a PA são: restrição de sal, moderação no consumo de álcool, consumo elevado de legumes e frutas,

redução de peso, manutenção do peso ideal e atividade física regular bem como a cessação do tabagismo⁽⁴⁾.

1.4.2. Tratamento farmacológico

A maioria dos doentes necessitará de terapêutica farmacológica para além das alterações ao nível do estilo de vida para o controlo da PA. Para doentes com idade inferior a 80 anos, com alto risco CV e HTA grau 2 e 3 é recomendado iniciar o tratamento farmacológico juntamente com as intervenções no estilo de vida. Nos doentes de baixo risco CV e grau 1 de HTA, o tratamento farmacológico deve ser iniciado após 3-6 meses, caso a PA não seja controlada apenas por intervenções no estilo de vida^(4,39).

De acordo com as *guidelines* ESH/ESC de 2018⁽⁴⁾ é recomendado para o tratamento da HTA, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), betabloqueadores (BB), bloqueadores dos canais do cálcio (BCC) e diuréticos (tiazídicos e diuréticos *tiazídico-like*, como clortalidona e indapamida), sejam em monoterapia ou em combinações.

Em Portugal, num estudo realizado nas unidades de saúde, baseado no registo dos Médicos de Medicina Geral e Familiar, referente ao ano de 2013, identificou-se como os medicamentos mais prescritos para o controlo da HTA, os Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAII)- 47.4%, Diuréticos - 27,2% e Bloqueadores Beta 27%⁽⁴⁰⁾.

Já num estudo mais recente, com base nos incidentes de HTA reportados da Rede de Médicos Sentinela, entre 2014 e 2015, os fármacos mais utilizados na terapêutica da HTA foram os IECA (51,3%), diuréticos tiazídicos (32,2%), e ARA (21,4%)⁽⁴¹⁾.

O início do tratamento farmacológico, de acordo com as *guidelines* ESH/ESC de 2018⁽⁴⁾, deve ser feito com dois fármacos em contrapartida do recurso a monoterapia na grande maioria dos hipertensos, privilegiando-se essa associação em comprimido único – associação fixa . No estudo VALSIM⁽⁴²⁾ (Estudo Epidemiológico de Prevalência da Síndrome Metabólica na População Portuguesa), desenvolvido em 2009, dos indivíduos sob tratamento, 47,62% foram tratados em monoterapia, enquanto 52,38% foram tratados em terapêutica combinada (36.16% medicados com duas classes e 16,22% com três ou mais classes). No estudo da PHYSA⁽³⁴⁾, realizado

em 2011-2012, constatou-se que entre os doentes com HTA controlada, 39,2% estavam em monoterapia e 56,4% em terapia combinada.

A Direção Geral de Saúde (DGS) recomenda como princípios gerais de prescrição de fármacos: a) a utilização de medicamentos genéricos, sempre que apropriados e de baixo custo; b) a utilização, sempre que possível, de medicamentos de toma única diária; c) o tratamento de doentes com hipertensão sistólica isolada da mesma forma dos doentes com hipertensão sistó-diastólica, tendo em conta as comorbilidades presentes; d) caso o doente esteja devidamente controlado com diferente opção terapêutica, esta deverá ser mantida e justificada no processo clínico (43).

2. Enquadramento Teórico Parte II - Adesão à Terapêutica Farmacológica

2.1. Conceito de adesão à terapêutica

Na literatura, diferentes termos como “*compliance*”, “*adherence*”, “*persistence*” e “*concordance*” foram sendo introduzidos para descrever o ato de procurar atendimento médico, levantar a receita médica e tomar o medicamento de forma adequada. Estes termos são muitas das vezes utilizados indistintamente, no entanto implicam diferentes visões acerca da relação entre o doente e o profissional de saúde⁽⁴⁴⁾.

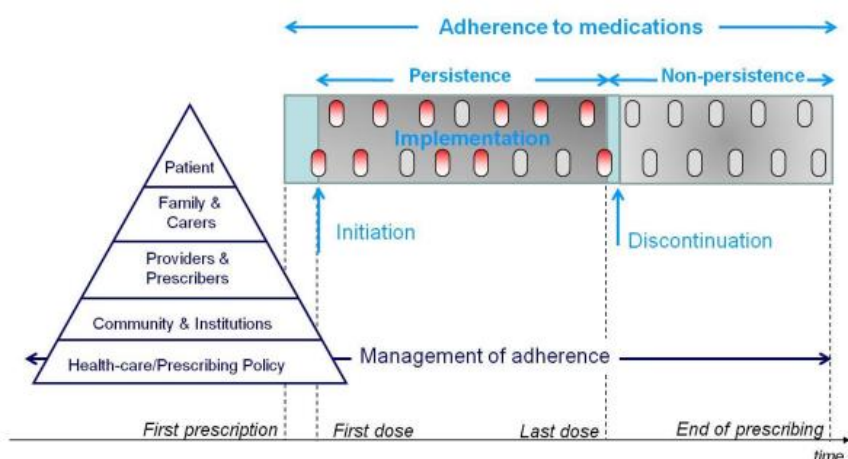
Em 1975, o termo “*compliance*” foi introduzido como um termo oficial MeSH (Medical Subject Heading) na Biblioteca Nacional de medicina dos Estados Unidos da América (EUA)⁽¹¹⁾. Este refere-se a uma abordagem tradicional da prescrição e inclui a obediência simples e cega às recomendações emitidas pelo médico, onde as opiniões dos doentes são completamente negligenciadas^(11,45). Posteriormente, o termo “*compliance*” foi cada vez mais substituído pelo termo “*adherence*”. Este reconhece que o doente é um sujeito ativo, admitindo a relação fundamental entre o doente e o médico. Ultrapassa o ato de aceitar apenas as instruções médicas, sendo empregue como “sinónimo de concordância, compreendendo a aceitação e intervenção ativa e voluntária do doente, que partilha a responsabilidade do tratamento com a equipa de profissionais de saúde que o segue”⁽⁴⁵⁾.

No seguimento desta mudança o termo “*concordance*” foi proposto pela primeira vez pela *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain* em 1995. Este reconhece a necessidade dos doentes e dos profissionais de saúde cooperarem mutuamente na abordagem terapêutica, reconhecendo que os doentes e os profissionais de saúde podem ter pontos de vista diferentes⁽¹¹⁾.

A OMS, em 2003, publicou oficialmente a primeira definição de adesão como “the extent to which a person’s behaviour – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider”⁽⁹⁾.

Em 2011, emerge o termo “*persistence*” na tentativa de encontrar um novo padrão de medição⁽¹¹⁾. Este termo reflete a continuidade do tratamento e pode ser definido como o período de tempo entre o início da terapêutica até à sua interrupção⁽¹¹⁾. Permite operacionalizar a avaliação da adesão à terapêutica durante o tempo do tratamento, devendo a adesão e a persistência serem definidas e medidas discriminadamente de forma a avaliar a adesão de forma mais vasta⁽⁴⁶⁾.

Em 2012, na sequência de um consórcio internacional no domínio da adesão ao medicamento, designado ABC (*Ascertaining Barriers for Compliance*) Project ⁽⁴⁴⁾, foi proposta uma nova taxonomia para adesão ao tratamento. Esta assenta em três pilares, a “adesão ao medicamento” (*Adherence to medications*), a “gestão da adesão” (*Management of adherence*), e as disciplinas que estudam os processos inerentes às anteriores, como as “Ciências relacionadas à adesão” (*Adherence-related sciences*), como demonstrado na Figura 1.



Fonte: ABC Project, 2012 ⁽⁴⁴⁾

Figura 1. Processo de adesão à medicação e o processo de gestão de adesão.

A adesão à terapêutica pode ser definida como o processo pelo qual os doentes tomam os seus medicamentos conforme prescrito, sendo este um processo complexo e dinâmico, caracterizando-se por três componentes distintos: iniciação, implementação e descontinuação⁽¹¹⁾.

Iniciação: Caracteriza-se pelo tempo desde a prescrição até a primeira toma do medicamento. É uma variável dependente do tempo, com a origem de tempo definida, a prescrição, e um final fixo, a primeira dose tomada.

Implementação: Implementação do regime de dosagem, é definida como a extensão de que a dosagem real de um doente corresponde ao regime de dosagem prescrito, desde a iniciação até à última dose tomada.

Descontinuação: Marca o fim da terapia, ou seja, quando a próxima dose a tomar é omitida e nenhuma outra dose é tomada posteriormente.

A não adesão à terapêutica é constituída por diferentes componentes, desta forma, pode ocorrer por diferentes motivos ou combinações de vários motivos: não

iniciar ou iniciar tarde o tratamento prescrito, subótima implementação do regime de dosagem ou a descontinuação precoce do tratamento⁽¹¹⁾.

2.2. Adesão à terapêutica anti-hipertensiva

Apesar das várias opções terapêuticas disponíveis e eficazes no mercado, o controlo da PA mantém-se inadequado. O baixo controlo da PA acarreta custos não só para a saúde dos doentes, mas também económicos, uma vez que a não adesão à TAH está associada ao aumento do risco de eventos coronários e cerebrovasculares⁽⁴⁷⁾. As causas do baixo controlo da PA ainda não são bem claras, no entanto são apontadas três causas principais: inercia terapêutica, baixa adesão do doente ao tratamento e deficiência dos sistemas de saúde em abordar doenças crónicas⁽⁴⁸⁾.

Neste sentido a baixa adesão à TAH surge como a causa mais importante da baixa taxa de controlo de PA^(9,10), sendo um problema que é inerente a qualquer doença na qual exista autoadministração da terapêutica⁽⁹⁾. De acordo com revisão sistemática conduzida por Kearney et al. (2004)⁽⁴⁹⁾ a percentagem de doentes que tomam a TAH e apresentam a PA controlada varia entre 5,4% na Coreia e 58% nos Barbados.

Estima-se que entre os doentes hipertensos, cuja doença não se encontra controlada, cerca de metade não tome a medicação corretamente⁽⁴⁾. Num estudo intitulado “*Medical Adherence in Patients with Arterial Hypertension: The Relationship with Healthcare Systems’ Organizational Factors*” (2019), no qual se avaliou a adesão ao tratamento dos doentes com HTA em 31 países, verificou-se que em Portugal apenas 55% dos doentes tomam os medicamentos conforme a prescrição médica⁽⁸⁾.

Estima-se que 17% da população de doentes com HTA não inicia a TAH nos primeiros 30 dias após a prescrição médica, sendo mais propícios os doentes com idade mais avançada, do sexo feminino, com valores PA mais baixos e com mais de duas comorbidades médicas associadas⁽⁵⁰⁾.

De acordo com o estudo conduzido por Vrijens et al.(2008)⁽¹⁰⁾, a descontinuação precoce do tratamento e o uso diário subótimo dos regimes prescritos são os aspetos mais comuns da fraca resposta ao tratamento. Calcula-se que após seis meses, mais de um terço dos hipertensos interrompem o seu tratamento inicial⁽⁴⁾,

após um ano cerca de 50%^(4,10) e apenas 10% a 15% dos doentes mantêm a sua terapêutica após cinco anos do início da mesma⁽⁵¹⁾.

3.3. Fatores de risco para a não-adesão à terapêutica

A adesão terapêutica é considerada a chave para o sucesso terapêutico. No entanto, segundo a OMS (2003)⁽⁹⁾ a adesão à terapêutica é descrita com um fenómeno multidimensional determinado pela influência de pelo menos cinco dimensões.

3.3.1. Fatores socioeconómicos e culturais

Dentro desta dimensão, destacam-se o analfabetismo, pobreza, o desemprego, vulnerabilidade habitacional, custo da medicação, custo dos transportes aos locais de tratamento, crenças e costumes. Estes são fatores que podem contribuir para a desigualdade entre doentes, levando à necessidade de ponderarem prioridades, nas quais possam não estar incluídas a medicação⁽⁴⁵⁾. São ainda incluídos os fatores sociodemográficos como a faixa etária, sexo e o estado civil⁽⁵²⁾.

Um dos fatores preditores à não adesão é o pagamento por parte dos doentes, vários estudos revelam que os aumentos dos copagamentos por parte do doente diminuem a adesão à TAH⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Os fatores como a idade ou sexo são incongruentes na literatura. Estudos revelam o aumento da adesão com o avançar da idade⁽¹⁸⁾ enquanto outros revelam uma menor adesão^(52,53). Menor adesão à TAH está associada às mulheres^(18,52,54) enquanto outro estudo revela o inverso⁽⁵⁵⁾.

No entanto o apoio social e familiar está significativamente associado a um efeito positivo na adesão à TAH^(21,56,57).

3.3.2. Fatores relacionados com os profissionais e serviços de saúde

O grau de desenvolvimento dos sistemas de saúde, a rede de distribuição da medicação, a ausência de conhecimento/educação dos profissionais de saúde relativamente à doença crónica, a curta duração das consultas e disponibilidade para

seguimento, a falta de incentivos, a incapacidade de avaliar a adesão à terapêutica, bem como a relação inadequada entre profissionais de saúde e o doente são fatores de grande importância na adesão à TAH^(8,9,45). Num estudo relacionado com a organização dos sistemas de saúde, o número de médicos e enfermeiros é demonstrado como um fator preponderante na adesão à terapêutica. O aumento do número de profissionais de saúde facilita o acesso aos cuidados de saúde, um acompanhamento mais apertado, bem como um maior envolvimento dos doentes no seu próprio tratamento⁽⁸⁾.

Embora a não adesão seja muitas das vezes associada a falhas por parte dos doentes, há evidências de que fatores associados ao sistema de saúde, também podem ter um impacto importante na adesão. O acesso precário aos cuidados de saúde, o fornecimento insuficiente de medicamentos, informações pouco claras sobre a administração dos medicamentos, bem como o acompanhamento deficiente por parte do profissional de saúde ao doente, são fatores que influenciam negativamente a adesão à terapêutica⁽²¹⁾.

Neste âmbito, a OMS(2003)⁽⁹⁾, sugere formação dos profissionais de saúde, de forma a envolverem-se neste tema, bem como o desenvolvimento dos serviços de saúde de forma a dar resposta aos cuidados de saúde necessários aos doentes agudos, mas também aos crónicos.

3.3.3. Fatores relacionados com a terapêutica

A complexidade do regime terapêutico, a duração do tratamento, a baixa tolerabilidade ao medicamento, as alterações frequentes do esquema de tratamento, a ausência imediata de melhoria clínica e os efeitos adversos do tratamento são fatores mencionados como causas do baixo nível de adesão à TAH^(9,21,45).

Na literatura a complexidade do esquema terapêutico na HTA é descrita múltiplas vezes como uma das causas do baixo nível de adesão à TAH^(52,53,58). As classes farmacológicas associadas aos seus efeitos adversos surgem como um fator com impacto na adesão e persistência do tratamento farmacológico^(52,59), existindo uma diminuição significativa na adesão com o aumento dos efeitos adversos dos medicamentos⁽⁶⁰⁾, bem como, com o aumento da frequência da substituição do tratamento⁽⁶¹⁾.

3.3.4. Fatores relacionados com a doença

Quanto aos fatores relacionado com a doença, identificam-se como fatores de risco para a não adesão à terapêutica, a compreensão e percepção do doente sobre a gravidade da doença, a disponibilidade de terapêuticas eficazes e as comorbilidades associadas dos doentes ^(9,45).

A natureza assintomática da HTA poderá reduzir a motivação para a adesão à TAH⁽⁴⁾, bem como a insuficiente percepção, por parte dos doentes, das consequências/complicações da PA elevada a longo prazo^(54,60,62). No entanto, a gravidade/severidade dos sintomas da doença podem ter um efeito positivo na adesão à TAH⁽²¹⁾.

3.3.5. Fatores individuais relacionados com o doente

A ausência de informação e de conhecimento relativo à sua doença, a confiança nos benefícios do tratamento, as competências em manusear o esquema de tratamento, a ausência de percepção da necessidade de tratamento, bem como o medo de dependência ou discriminação interferem na adesão ao tratamento ^(9,45).

Na hipertensão a baixa satisfação por parte do doente com o tratamento prescrito está associada negativamente à adesão à TAH⁽⁶³⁾. Segundo Tajeu et al.(2019)⁽⁶⁴⁾, os doentes com um bom conhecimento sobre a sua doença e as suas complicações, seriam sete vezes mais propensos a ter boa adesão à medicação.

3.4. Influência do medicamento genérico na adesão à terapêutica

3.4.1. Medicamento genérico em Portugal

O MG de acordo com o Infarmed⁽⁶⁵⁾, é um “medicamento com a mesma substancia ativa, forma farmacêutica e dose ou concentração, e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento inovador, de marca, que lhe serviu de referência, tendo demonstrado que atua no organismo humano da mesma forma que o medicamento de referência”. Todos estes medicamentos, antes de serem comercializados, têm de ser autorizados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e pela agência nacional do medicamento, no caso de Portugal, o Infarmed.

Estes medicamentos são identificados pela sigla (MG), inserida na embalagem exterior e o cidadão tem acesso ao mesmo, a um preço no mínimo 50% inferior ao medicamento de referência que o originou⁽⁶⁵⁾.

Os MG constituem uma alternativa mais barata ao medicamento de referência, contribuindo simultaneamente para uma potencial poupança da despesa por parte do SNS, bem como do cidadão⁽²²⁾.

Em Portugal, o mercado do MG desenvolveu-se com a implementação do Sistema de Preços de Referência, em 2003. No início de 2012, de forma a promover a quota do MG no mercado, foram implementadas diversas medidas, destacando-se a criação do novo sistema de remuneração às farmácias de 0,35 euros por cada embalagem de medicamento dispensada e uma maior monitorização e disponibilização de informação a profissionais de saúde e doentes⁽²²⁾. Como resultado, a quota de utilização dos MG tem aumentado de forma constante, registando em 2021, 48,8% do total de unidades dispensadas⁽²⁵⁾. No entanto, apesar do significativo potencial de crescimento, nos últimos anos tem se assistido a uma estagnação da quota de mercado MG⁽²³⁾.

De acordo com o Infarmed, em 2018, os doentes do sexo masculino foram aqueles que mais adquiriram MG, apresentando uma quota de utilização de 49,1% face aos 47,8% da quota de utilização dos doentes do sexo feminino. A nível das faixas etárias, os doentes mais velhos, demonstram uma quota de utilização de MG mais elevada, comparativamente aos doentes mais jovens, 49,5% (dos 60 aos 74 anos de idade) e 48,9% (mais de 75 anos de idade) versus 41,5% (até aos 19 anos de idade), 43,3% (dos 20 aos 39 anos de idade) e 48,2% (dos 40 aos 59 anos de idade)⁽⁶⁶⁾.

3.4.2. Adesão à terapêutica genérica

Uma das maiores barreiras da adesão à terapêutica, passa pelos elevados custos da medicação, nomeadamente o copagamento por parte dos doentes. Diferentes estudos revelaram que os aumentos dos copagamentos dos medicamentos, estão associados à redução da adesão à terapêutica prescrita, mesmo para aquelas altamente eficazes utilizadas para tratar doenças crônicas, como a HTA^(18,20,67,68), e que essa redução é independente da terapêutica prescrita ser um medicamento de marca ou genérico^(18,20).

Em Portugal, um inquérito realizado para o Relatório da Primavera 2013⁽¹⁹⁾, demonstrou que 69% dos doentes substituíram os seus medicamentos habituais por outros mais baratos. Apontou ainda, que 13,3% dos doentes interromperam totalmente a toma dos seus medicamentos e 15,8% dos doentes passou a tomar menos dosagens de forma a acumular os seus medicamentos. Estas alterações foram mais comuns em doentes que tomavam estatinas, anti-hipertensivos e antidepressivos. Muitos dos medicamentos para o tratamento da HTA estão agora disponíveis em medicamentos genéricos, o que poderá colmatar este problema associado aos custos suportados pelos doentes.

Shrank et al.(2010)⁽⁶⁸⁾ demonstrou que a adesão à terapêutica é superior para os MG comparativamente com os medicamentos de marca, bem como com os medicamentos mais caros, no entanto, estes resultados não são consensuais para todas as condições médicas. Briesacher et al.(2009)⁽²⁰⁾ concluíram que embora a prescrição de MG estivesse associada a uma humilde melhoria da adesão terapêutica em algumas condições médicas crónicas (hipotireoidismo e hipercolesterolemia), para a HTA estava associada a uma menor adesão.

Corrao et al.(2014)⁽⁶⁹⁾ demonstrou que os doentes que iniciaram a TAH com MG não experimentaram um risco diferente de descontinuação em comparação com aqueles que iniciaram com terapêutica de marca.

Quando avaliada a associação entre a substituição terapêutica por genéricos e a não adesão à TAH, Wijk et al.(2006)⁽⁷⁰⁾, demonstraram que a substituição genérica de medicamentos anti-hipertensivos não conduz a uma menor adesão ou a uma maior descontinuação da terapêutica. Colombo et al.(2016)⁽⁶¹⁾, revela uma diminuição da adesão e persistência do tratamento com o aumento das substituições dos medicamentos, em doentes que iniciaram a terapêutica com MG, no entanto, atribuem estes resultados à alteração da aparência do medicamento.

Um dos benefícios associado aos MG são os menores copagamentos face aos medicamentos de marca⁽²⁰⁾, desta forma quando se torna disponível o MG equivalente mais barato, a substituição genérica deve ser considerada para alcançar benefícios económicos⁽⁷⁰⁾. Apesar do menor custo dos MG poder favorecer a persistência do tratamento, o ceticismo sobre a sua eficácia e segurança, tanto por parte dos doentes como dos médicos prescritores, pode ter o efeito contrário^(20,71).

3.4.3. Crenças acerca dos Medicamentos Genéricos

Os consumidores geralmente têm uma concepção de que os medicamentos de marca são superiores aos MG e expressam preocupação com os efeitos dos MG⁽⁷²⁾. A falta de resultados clínicos é, por vezes, uma razão de hesitação na prescrição de MG. No entanto, na literatura há evidências de que o MG apresentam resultados idênticos aos medicamentos de marca, no que diz respeito à mortalidade⁽⁷³⁾, aos eventos CV^(73,74), bem como aos internamentos associados aos eventos CV⁽⁷⁰⁾.

Segundo uma revisão da literatura acerca das perspectivas dos médicos, farmacêuticos e consumidores sobre medicamentos genéricos conduzida por Dunne e Dunne (2015), as opiniões têm vindo a melhorar ao longo dos anos, no entanto existem algumas dúvidas quanto à qualidade do MG, com base na crença de que medicamentos mais baratos representam uma menor qualidade. Quanto ao comportamento do consumidor, diversos fatores estão relacionadas com o processo de decisão: a informação fornecida pelo profissional de saúde é compreendida pelo doente, o envolvimento do doente na tomada de decisão e a fonte de informação (médico *versus* farmacêutico)⁽⁷⁵⁾.

Neste sentido, os profissionais de saúde têm um papel fundamental, pois possuem uma relação de maior proximidade com os doentes, permitindo desmistificar crenças, informar e esclarecer os diversos grupos da população, de acordo com as suas necessidades e interesses, superando ideias incorretas acerca dos medicamentos. Esta atitude pode favorecer a adesão terapêutica, bem como a redução de custos, quando a opção genérica está disponível, garantindo eficácia e segurança no que concerne ao regime terapêutico⁽⁷⁶⁾.

Estudos realizados em Portugal, concluíram que a aceitação dos MG é menor quando se trata de doenças graves e que as crenças sobre a eficácia dos MG são influenciadas pela idade e grau de habilitações^(76,77).

Outro estudo evidencia as crenças associadas ao MG, apesar de todos os doentes tomarem comprimidos placebo, os doentes apresentaram diferenças na eficácia e nos efeitos adversos quando era alterada a rotulagem da terapêutica. Quando a terapêutica era alterada da rotulada de marca para a rotulada como genérica, os doentes apresentavam uma eficácia menor do tratamento e um aumento dos efeitos colaterais. Estas diferenças foram explicadas, como possivelmente associadas às expectativas dos doentes, de que o medicamento genérico tem um efeito terapêutico mais fraco e uma maior probabilidade de efeitos colaterais⁽⁷¹⁾.

Num outro estudo realizado em Portugal, com o objetivo de identificar a percepção dos doentes sobre a substituição de medicamentos, foram encontrados níveis significativamente mais elevados de aceitação da substituição genérica em doentes com uma maior escolaridade ou em doentes que obtiveram recomendações de farmacêuticos ou médicos⁽⁷⁸⁾.

De acordo com o Estudo de Percepção dos Medicamentos Genéricos em Portugal, de 2021⁽²³⁾, 85% dos utentes e 80% dos médicos de família consideraram a existência dos MG como “positiva” ou “muito positiva”. Três quartos da população inquirida comparam os MG aos medicamentos referência quanto à qualidade, eficácia, segurança e regulação/controlo, e afirmaram seguir a terapêutica se prescrita/recomendada pelo médico. O preço do MG é a principal vantagem apontada pelos farmacêuticos e médicos de Medicina Geral e Familiar. No entanto, apesar dos MG já existirem em Portugal há mais de 20 anos, um terço dos médicos de Medicina Geral e Familiar inquiridos apresentaram algumas reservas sobre a sua qualidade/eficácia e um quarto dos inquiridos sobre a composição dos MG em relação aos de referência.

Desta forma, é vital a formação/educação para a utilização do MG, desmitificando as crenças associadas, bem como esclarecer as dúvidas ligadas ao MG. Esta ideia é apoiada por um estudo espanhol, no qual 98,9% dos utentes submetidos a uma intervenção educativa, durante um ano, sobre os MG, concordaram em substituir os medicamentos prescritos de referência por MG⁽⁷⁹⁾.

3. Enquadramento Teórico Parte III – Quantificação da adesão à terapêutica

4.1. Métodos de medição da adesão à terapêutica

Sendo a adesão à terapêutica um processo dinâmico, tal impede que apenas um único parâmetro quantitativo permita avaliar os três elementos da adesão. Existem grandes diferenças na dinâmica dos três elementos da adesão à terapêutica ao longo do tempo. As métricas utilizadas para quantificar os três elementos da adesão à terapêutica (iniciação, implementação e descontinuação) devem fornecer dados confiáveis, que permitam rastrear o processo ao longo do tempo e ser implementáveis em larga escala⁽⁸⁰⁾.

Bramley et al. (2006) confirmaram a associação entre níveis de adesão à terapêutica mais elevados e a redução da PA em doentes hipertensos, constatando que os doentes que verificaram níveis de adesão superiores a 80% demonstraram uma probabilidade de controlo efetivo da PA superior, em 45%, relativamente aos doentes que verificaram níveis de adesão à terapêutica inferiores a 80%⁽¹³⁾.

O valor limite de 80% é amplamente utilizado em diversos estudos da HTA^(12,81-84). Este valor apesar de arbitrário, tem sido aceite como o ponto de corte mais convencional e bastante propagado para a adesão ideal⁽⁸³⁾.

Diferentes métodos da medição da adesão à terapêutica podem ser utilizados. Osterberg e Blaschke (2005)⁽¹²⁾, classificaram-nos em diretos e indiretos com as suas correspondentes vantagens e desvantagens (Tabela 2), no entanto nenhum destes métodos é considerado, consensualmente, como o *gold standard*^(8,12).

Tabela 2. Métodos diretos e indiretos para medição da adesão à terapêutica

Métodos	Vantagens	Desvantagens
Diretos		
Observação direta da administração da terapêutica	Maior precisão	Impraticável para uso quotidiano Doentes podem ocultar os comprimidos na boca e depois rejeitá-los
Medição da concentração do fármaco ou do seu metabolito no sangue	Objetivo	Desvantagem das variações do Metabolismo e “adesão de bata branca” ¹ , podendo indicar uma falsa

¹ Adesão de bata branca: Fenómeno associado ao comportamento dos doentes na toma da medicação, o doente melhora o seu comportamento relativamente ao tratamento cinco dias antes e depois de uma consulta com o prestador de cuidados de saúde, em comparação com 30 dias após⁽¹²⁾.

		impressão de adesão;
		Dispendioso
Medição de um biomarcador no sangue	Objetivo Em ensaios clínicos pode ser utilizado na medição de placebo	Dispendioso Colheira de fluídos corporais (sangue, urina)
Indiretos		
Questionários doentes/ autorrelatos dos doentes	Simples Baixo custo Método mais útil na clínica	Suscetibilidade para vieses (por exemplo a memória) Dados facilmente distorcidos pelo doente
Contagem de comprimidos	Objetivo Quantificável Fácil operacionalizar	Suscetibilidade de alteração dos dados pelo doente, (por exemplo retirar comprimidos antes da consulta)
Taxas de levantamento de prescrição	Objetivo Facilidade obter os dados	A aquisição da medicação não equivale à toma da medicação Requer sistemas de saúde fechados
Avaliação da resposta clínica dos doentes	Simples Fácil operacionalizar.	Outros fatores além da adesão ao tratamento podem afetar a resposta clínica
Monotorização eletrónica	Precisa Resultados facilmente quantificáveis; Identificação de padrões de utilização	Dispendioso Requer visitas constantes para realizar o <i>download</i> dos dados do dispositivo
Medição de marcadores fisiológicos	Frequentemente fácil de executar	Marcado ausente por outro motivo (por exemplo diminuição do metabolismo, pouca absorção)
Diários dos doentes	Auxílio na correção da "má memória"	Suscetibilidade de alteração dos dados pelo doente

Adaptada de Osterberg e Blaschke (2005) ⁽¹²⁾

Vários métodos têm sido utilizados para medir a adesão à terapêutica, Blaschke et al. citado por Vrijens e Heidbuchel (2015)⁽⁸⁰⁾ resumem as principais vantagens e desvantagens dos diferentes métodos, nos três componentes da adesão à terapêutica (Tabela 3).

Tabela 3. Vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação da adesão à terapêutica nos diferentes componentes.

	Iniciação	Implementação	Descontinuação
Autorrelato (Ex: diários ou questionários)	Viés de desejabilidade	Rechamada de preconceito	Viés de desejabilidade
Contagem de comprimidos	Facilmente censurado pelo doente	Apenas resumo agregado	Facilmente censurado pelo doente
Métodos diretos (PK / PD)	Requer amostragem após prescrição	Amostragem muito dispersa	Sujeito à adesão, “adesão de bata branca”
Bases de dados de prescrição e faturação	“ <i>Gold standard</i> ” se ambas as bases de dados forem combinadas	Apenas resumo agregado	“ <i>Gold standard</i> ”, para estudos retrospectivos
Monitorização eletrónica	“ <i>Gold standard</i> ” em ensaios clínicos	“ <i>Gold standard</i> ”	“ <i>Gold standard</i> ” em ensaios clínicos

Adaptada de Vrijens e Heidbuchel (2015)⁽⁸⁰⁾

Legenda: PK/PD – farmacocinética/farmacodinâmica

No ponto seguinte, irá ser abordado mais detalhadamente o método de avaliação da adesão à terapêutica com recurso a bases de dados de prescrição e faturação, uma vez que foi o método utilizado para quantificar a adesão à TAH nesta dissertação.

4.2. Bases de dados de prescrição e faturação de medicamentos

A evolução do registo informático dos medicamentos prescritos, bem como da sua faturação, tem conduzido a uma crescente utilização das bases de dados

administrativas na avaliação da adesão e persistência à terapêutica⁽¹⁴⁾. As bases de dados de prescrição e faturação permitem quantificar e qualificar o comportamento de adesão à terapêutica dos doentes, ao avaliar se adquirem ou readquirem os seus medicamentos nos intervalos de tempo específicos⁽⁸⁵⁾.

As bases de dados têm a grande vantagem de permitir o estudo de grandes populações de utilizadores de medicamento durante longos períodos de tempo, de forma fácil e rápida^(16,45,86). Disponibilizam um conjunto de dados eletrónicos, que quando completos, permitem mensurar a adesão à terapêutica^(16,86,87). Este método não está sujeito ao viés da memória⁽⁸⁸⁾ e é de baixo custo, comparativamente com outros métodos^(45,88). Outra vantagem deste método, prede-se com o facto de não ser necessário consentimento informado por parte dos indivíduos para a recolha de dados⁽⁸⁹⁾, uma vez que os estudos podem ser realizados com dados secundários, ou seja, dados anonimizados⁽⁹⁰⁾, de forma a garantir a sua privacidade^(86,88).

As estimativas derivadas das bases de dados refletirá a adesão num ambiente de mundo real, em comparação com aqueles obtidos em ECRs⁽¹⁶⁾. No entanto, é importante referir que as bases de dados apresentam limitações, não representam o consumo da medicação pelo doente real, apenas revelam a sua posse^(14,16,45). A duração da utilização de determinada terapêutica poderá não ser calculada pelo número de comprimidos da embalagem, sendo necessário recorrer a um regime de dosagem teórico^(16,91). Podem ainda, ter falta de informação relativa a automedicação e medicação fornecida em hospitalizações^(91,92).

Apesar destas limitações, Osterberg e Blashcke (2005)⁽¹²⁾ consideram as bases de dados de prescrição e faturação de medicamentos como um instrumento preciso na avaliação da adesão à terapêutica, desde que garantida a existência de um sistema de distribuição farmacêutico fechado. Portugal, enquadra-se neste sistema, na qual a prescrição eletrónica de medicamentos é obrigatória e o processo de conferência das receitas médicas se encontra centralizado num centro nacional de conferências de faturas⁽⁸⁰⁾.

4.3. Indicadores utilizados no cálculo da Adesão e Persistência à Terapêutica utilizando Bases de Dados

Na literatura é possível identificar vários indicadores para calcular a adesão à terapêutica com recurso a bases de dados administrativas. Na Tabela 4 sistematizam-

se os indicadores mais citados, esclarecendo a sua designação, fórmula de cálculo e o valor do indicador.

Tabela 4. Indicadores para medição da adesão à terapêutica com recurso a dados administrativos

Indicador	Fórmula	Valor
CMA		
<i>Continuous Measures of Medication Acquisition</i>	Somatório do número de dias com suprimento de medicamento/ total de dias para o próximo levantamento ou para o fim da observação	Valor de adesão para período tempo cumulativo
CMG		
<i>Continuos Measure of Medication Gaps</i>	Total de dias em que não dispõe de medicamento / total de dias para a próximo levantamento ou para o fim da observação	Valor de não adesão para período cumulativo, censurado em zero
CMOS		
<i>Continuous Multiple Interval Measure of Over-Supply</i>	(Total de dias em que não dispõe de medicamento ou excedente) / total de dias do período de observação	Valor de não adesão por período cumulativo, permitindo o excedente
CSA		
<i>Continuous Single-interval of Medication Acquisition</i>	Dias com suprimento de medicamento / período único de observação, em dias	Valor de aderência para o intervalo de participação no estudo
MPR		
<i>Medication Possession Ratio</i>	Número total de dias para os quais foi dispensada a medicação / número de dias em estudo	Proporção de medicamentos disponíveis
PDC		
<i>Proportion of Days Covered</i>	Total de dias para os quais foi dispensada a medicação / número total de dias avaliados) X 100, limitado a 1,0	Porcentagem de dias com medicação disponível
RCR		
<i>Refill Compliance Rate</i>	[(Somatório da quantidade medicamento dispensada durante o período de observação/ quantidade a ser tomada por dia) x100] / número de dias entre o primeiro e o último levantamento	Porcentagem geral de adesão
GAP		
	Total máximo de dias para o qual não dispõe de medicamento / total de dias do período de observação	Valor de não adesão para período cumulativo

Adaptado de Hess et al⁽¹⁴⁾, Andrade et al⁽¹⁶⁾, Steiner e Prochazka⁽⁸⁵⁾ e Vink et al⁽⁹³⁾

Os indicadores mais frequentemente usadas para quantificar a adesão , num doente, e a implementação de um regime de dosagem, durante um período de tempo definido, são: (1) a proporção de medicamento tomado; (2) a proporção de dias com o número correto de doses tomadas; (3) a proporção de doses tomadas na hora certa, em relação a um intervalo de tempo definido pela prescrição entre doses sucessivas; (4) a distribuição dos intervalos entre as doses; (5) o número de dias sem posse de medicação; e (6) o intervalo mais longo entre duas doses⁽¹¹⁾.

Dos indicadores utilizados para o cálculo da adesão à terapêutica, com base em bases de dados de prescrição e faturação das farmácias, destacam-se na literatura, o *Medication possession ratio* (MPR) e *Proportion of days covered* (PDC)⁽¹³⁻¹⁶⁾. Ambos referem a disponibilidade do medicamento prescrito/dispensado durante um determinado intervalo de tempo, no entanto a sua principal diferença é o excesso de oferta de medicação. No indicador PDC, o valor de adesão é truncado a 100%, enquanto valores de adesão superiores a 100% são permitidos com o indicador MPR⁽¹⁵⁾. Existe alguma controvérsia sobre se a “sobre adesão” tem significado clínico, logo, valores de MPR superiores a 100% poderão ser interpretados como adesão completa ou como um excesso de oferta de medicamento (aquisição da medicação prescrita antes do final do seu abastecimento atual ou armazenamento de medicação para uso posterior), devendo o valor de MPR ser limitado a 100%⁽¹⁶⁾.

De acordo com a revisão sistemática conduzida por Andrade et al. (2006), o MPR é maioritariamente calculado através do número de dias para os quais a medicação foi dispensada durante um determinado período de tempo, dividido pelo número de dias entre a primeira dispensa do medicamento até ao final desse período de tempo⁽¹⁶⁾. As bases de dados de prescrição e faturação de farmácias, por vezes não fornecem informações acerca do número de dias para os quais a medicação foi dispensada, incluindo apenas a quantidade dispensada. Desta forma, para calcular o MPR, o número de comprimidos dispensados ou as doses para cada dia podem ser utilizadas para estimar o número de dias para os quais a medicação foi dispensada⁽¹⁶⁾.

Algumas das limitações do cálculo do MPR estão associadas à natureza retrospectiva das bases de dados, uma das suas principais limitações prende-se com a pressuposição de que a proporção de dias cobertos pela prescrição médica corresponde à proporção de dias da utilização do medicamento. Apesar dos doentes poderem levantar as prescrições em intervalos regulares não significa que tomem a

medicação de forma como prescrita, estes podem ainda adquirir medicação através de outras vias não registadas nas bases de dados (por exemplo os familiares)⁽¹⁶⁾.

Apesar destas limitações, o MPR é aceite como o indicador padrão na avaliação da adesão com recurso a dados retrospectivos. Este indicador é de fácil cálculo, uma métrica objetiva, comumente utilizado na avaliação da adesão à terapêutica, permitindo a comparação entre estudos de avaliação de adesão à terapêutica⁽¹⁷⁾.

4. Objetivos

4.1. Objetivo Geral

Esta dissertação tem como objetivo geral identificar as diferenças na adesão à terapêutica anti-hipertensiva em doentes diagnosticados com hipertensão arterial nas unidades da rede de cuidados de saúde primários da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, que iniciaram tratamento com um medicamento genérico *versus* um medicamento de referência.

4.2 Objetivos específicos

Este estudo tem como objetivos específicos:

- Determinar, por doente, a taxa de iniciação após a prescrição inicial de medicamentos genéricos *versus* medicamentos de referência.
- Determinar, por doente, a taxa de implementação, considerando a prescrição inicial de medicamentos genéricos *versus* medicamentos de referência.
- Determinar, por doente, a taxa de descontinuação, considerando a prescrição inicial de medicamentos genéricos *versus* medicamentos de referência.

5. Metodologia

5.1. Contextualização do local de estudo

Os dados utilizados neste estudo foram recolhidos do Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde (SIARS) de Lisboa e Vale do Tejo, referentes ao período entre 1 junho de 2010 e 30 de junho de 2013. Em 2011, a Região de Lisboa e Vale do Tejo era composta por cinco sub-regiões (NUTS III): Grande Lisboa, Península de Setúbal, Médio Tejo, Oeste e Lezíria do Tejo. Agregava 52 concelhos representando 34,6% da população nacional (3.659.868 habitantes), para uma área geográfica de 12.203 Km²(94).

O SIARS é uma base de dados administrativa, que permite a análise e monitorização da atividade das Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP), e inclui informações sobre o(s) diagnóstico efetuado(s) e registado(s) nas diversas unidades de saúde, bem como dados demográficos e administrativos.

Em Portugal, o sistema de saúde é assegurado por três sistemas concomitantes: o SNS, os regimes de seguro público e privado de saúde, associados a certas profissões (subsistemas de saúde) e o sistema de saúde privado⁽⁹⁵⁾.

Todos os medicamentos comparticipados pelo SNS, requerem uma prescrição eletrónica obrigatória, a qual deve ser submetida ao Centro de Conferência de Faturas do SNS pelas farmácias comunitárias, desde o dia 1 de março de 2010⁽⁹⁶⁾.

A prescrição de medicamentos de acordo com a Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio deve ser eletrónica (salvo situações excecionais), devendo incluir denominação comum internacional da substância ativa (DCI), forma farmacêutica, dosagem, a apresentação (tamanho da embalagem) e a posologia. No entanto, como a inclusão da posologia não é obrigatória para a validação da prescrição, essa informação nem sempre se encontra registada⁽⁹⁷⁾.

Em situações agudas, a prescrição médica é válida por um período de 30 dias a contar da data da sua emissão - prescrição única com o máximo de duas embalagens por medicamento. No que diz respeito a situações crónicas, a prescrição médica pode ser renovável, contendo até três vias, ou seja, três prescrições semelhantes com o máximo de duas embalagens por medicamento, com o prazo de validade de seis meses após a sua emissão⁽⁹⁷⁾.

A legislação atual estabelece os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos que podem ser objeto de comparticipação e os respetivos escalões de comparticipação. A comparticipação medicamentosa por parte do Estado é fixada de

acordo com seguintes escalões: A - 90 %; B - 69 %; C - 37 %; D-15 %. Quanto à TAH, terapêutica em estudo, a comparticipação é de 69% - escalão B, da percentagem do preço de venda ao público do respetivo medicamento ou do preço de referência, quando aplicável⁽⁹⁸⁾.

5.2. Desenho do estudo

Foi desenvolvido um estudo observacional, mais especificamente, um estudo de coorte retrospectivo, de base populacional, com recurso a registos disponíveis em bases de dados. O estudo decorreu na área de influência da região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

A coorte foi formada por todos os doentes, com idades compreendidas entre os 18 e os 90 anos, que numa unidade da rede de cuidados de saúde primários foram diagnosticados com o código K86 - Hipertensão arterial sem complicações - da *International Classification of Primary Care, 2nded. (ICPC-2)*⁽⁹⁹⁾, no primeiro trimestre de 2011, e que em consequência desse diagnóstico foi tomada a decisão médica de iniciarem TAH em monoterapia ou associação fixa.

Para os elementos da coorte foram extraídos do SIARS todos os registos de prescrição e faturação em farmácias comunitárias de TAH para um período de dois anos, após a data do diagnóstico.

Foram apenas considerados os medicamentos que à data do início do estudo - janeiro 2011 - tinham MG disponíveis e que de acordo com a classificação ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code* – classificação adotada pela OMS e adaptada em Portugal através da Classificação Farmacoterapêutica⁽¹⁰⁰⁾ correspondem aos seguintes códigos mencionados:

- C02 – Anti-hipertensores:

C02C - Bloqueadores alfa.

C02CA04

- C03 – Diuréticos:

C03B – Diuréticos do segmento de diluição cortical, com exclusão das tiazidas:

C03BA11

C03C - Diuréticos de ansa;

C03CA01

C03D - Diuréticos poupadores de potássio;

C03DA01

C03E - Associação de diuréticos:

C03EA01

- C07 – Agentes betabloqueadores:

C07A - Bloqueadores adrenérgicos beta-2:

C07AB03; C07AB07; C07AB12; C07AG02

- C08 – Bloqueadores dos canais de cálcio.

C08C - Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio, com ação predominantemente vascular:

C08CA0; C08CA02; C08CA05; C08CA13

C08D - Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio, com ação predominantemente cardíaca:

C08DB01

- C09 - Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina:

C09A: Inibidores da enzima de conversão de angiotensina;

C09AA04; C09AA05; C09AA08; C09AA10

C09C: Antagonistas dos recetores de angiotensina, não associados;

C09CA01; C09CA03; C09CA04; C09CA06; C09CA07

C09D: Antagonistas dos recetores de angiotensina, combinação.

C09DA01; C09DA03; C09DA04; C09DA06

Os dados de prescrição e dispensa de medicamentos anti-hipertensivos foram recolhidos para cada doente durante um período de dois anos, após a data da primeira aquisição de um medicamento anti-hipertensivo numa farmácia comunitária.

5.3. População em estudo

A população em estudo incluiu todos os doentes adultos - com idades compreendidas entre os 18 e os 90 anos de idade - diagnosticados com HTA na ARSLVT com o código K86 - Hipertensão arterial sem complicações da *ICPC-2*, no

primeiro trimestre de 2011, e que em consequência desse diagnóstico foi tomada a decisão médica de iniciarem TAH em monoterapia ou associação fixa.

Para determinar se os doentes eram novos utilizadores de TAH, foi necessário recolher registos anteriores a 1 janeiro de 2011 durante um período de *run in* de seis meses. Neste sentido, os doentes sem registos de prescrição e/ou aquisição da terapêutica em causa, durante o período de *run in*, foram considerados como novos utilizadores da TAH, sendo excluídos da coorte todos os doentes para os quais tenham sido recolhidos registos de prescrição e/ou faturação de TAH nesse período de *run in* que como tal foram considerados como doentes em tratamento.

5.3.1. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão deste estudo foram:

- Doentes fora da faixa etária estabelecida (compreendido entre 18 e 90 anos de idade);
- Doentes considerados em tratamento, ou seja, para os quais tenham sido recolhidos registos de prescrição e/ou faturação de TAH anteriores a 1 janeiro de 2011;
- Doentes com prescrição inicial de mais do que um medicamento anti-hipertensivo;
- Doentes com prescrição inicial de medicamento anti-hipertensivo para o qual não existia MG à data de início do estudo;

5.4. Exposição à terapêutica e medidas de adesão

Definimos exposição à terapêutica como a duração do tratamento anti-hipertensivo, por doente, durante todo o período de observação – com início na data da primeira aquisição e com termino na descontinuação ou no final do período de observação (dois anos depois), o que ocorresse primeiro.

5.4.1. Iniciação

Como referido anteriormente, a iniciação caracteriza-se pelo tempo desde a prescrição inicial até a primeira toma do medicamento, é uma variável dependente do tempo, com uma origem temporal definida – a primeira prescrição, e um final fixo, que

é a primeira dose tomada, ou considerando a fonte de dados utilizada, a primeira embalagem adquirida⁽⁴⁴⁾.

Primeiramente, a iniciação foi caracterizada como um evento dicotómico, ou seja, os elementos da coorte que iniciaram o tratamento foram classificados como “novos utilizadores” e os elementos que não o iniciaram foram classificados como “não utilizadores”. O tempo definido como aceitável para a aquisição da medicação prescrita foi de 180 dias após a prescrição, tempo máximo para levantamento da prescrição médica em Portugal⁽⁹⁷⁾. A iniciação foi ainda avaliada como uma variável temporal, possibilitando a determinação do tempo que decorreu entre a primeira prescrição para os elementos da coorte e a aquisição numa farmácia do medicamento prescrito.

A determinação do tempo para a iniciação, por doente, (censurado após 180 dias da prescrição médica) foi analisado pela curva de Kaplan-Meier.

5.4.2. Implementação

A implementação define-se como a extensão em que o regime de dosagem real corresponde ao regime de dosagem prescrito⁽⁴⁴⁾, durante o período em estudo (dois anos).

A implementação foi analisada através do MPR, que traduz a relação entre o total de dias para os quais foi dispensada medicação e o total de dias em estudo, expresso como:

$$\text{MPR} = \frac{\text{n}^\circ \text{ total de dias para os quais foi dispensada a medicação}}{\text{n}^\circ \text{ de dias em estudo}} \times 100$$

O total de dias para os quais foi dispensada medicação (numerador do MPR) foi determinado por uma Posologia Média Diária (PMD), previamente validada⁽¹⁰¹⁾, para cada um dos medicamentos prescritos, considerando cumulativamente todas as aquisições na farmácia para cada elemento da coorte. Para as aquisições na farmácia foram consideradas todas as prescrições, independentemente da sua origem (rede de cuidados de saúde primários, rede hospitalar pública ou sector privado). O total de dias em estudo (denominador do MPR) correspondeu a 730 dias (dois anos) nos casos em que o tratamento se manteve inalterado, sendo o 1º dia para cada participante, a data da primeira aquisição na farmácia.

Para cada doente a data de término de uma prescrição correspondeu à data de início da mesma somada à duração teórica da prescrição. Em caso de sobreposição de prescrições, os dias excedentes foram contabilizados como medicação armazenada pelo doente, a ser tomada pelo mesmo quando necessário.

Como durante o período de observação poderão ter existido alterações de terapêutica inicial houve a necessidade de adaptar a fórmula e cálculo para estimar o MPR. Quando um novo anti-hipertensivo foi prescrito posteriormente à data da primeira aquisição, com o objetivo de substituição do inicialmente prescrito, o denominador apenas o número de dias a partir da data da primeira prescrição do novo anti-hipertensivo, expressa como:

$$\text{MPR} = \frac{\text{n}^\circ \text{ total de dias para os quais foi dispensada a medicação}}{\text{n}^\circ \text{ de dias entre a data da 1}^\circ \text{ aquisição do novo TAH e o fim do período em estudo}} \times 100$$

Considerou-se substituição da terapêutica quando existiu a interrupção da TAH com iniciação de um outro anti-hipertensivo dentro do prazo de duração da medicação anteriormente dispensada. Quando isto se verificou, o denominador do primeiro medicamento (descontinuado) foi ajustado, passando a ser o número de dias entre a primeira data de levantamento e a data de termino para a duração teórica da terapêutica dispensada.

O valor de 80% para o MPR foi utilizado como ponto de corte, pelo que este valor foi utilizado para dicotomizar entre uma boa e uma má implementação da TAH ou seja, doentes aderentes e não aderentes. Valores de MPR superiores a 100% foram considerados como 100%, porque apesar de um $\text{MPR} > 100\%$ poder refletir doentes que adquirem os medicamentos antes do final do seu abastecimento de medicamentos, é pouco provável que os doentes realmente os tomem com uma frequência superior à prescrita.

5.4.3. Descontinuação

A descontinuação marca a fim do tratamento, ou seja, quando a próxima dose a tomar é omitida e nenhuma outra dose é tomada posteriormente, permitindo estimar a persistência⁽¹¹⁾.

A persistência foi considerada enquanto persistência na terapêutica(87), ou seja, a proporção de doentes que permaneceram em tratamento independentemente de eventuais alterações à TAH inicialmente definida, durante o período de observação. A descontinuação foi definida como a data do termino da dispensa anterior à primeira lacuna de tratamento de 90 dias ou mais. Se durante o período de observação não ocorreu descontinuação, o doente foi classificado como persistente.

Foi utilizada a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, com um intervalo de confiança de 95% para calcular a persistência para cada doente.

5.4.4. Duração de tratamento associado a cada embalagem

Os dados utilizados nesta dissertação seguiram a metodologia validada por Coelho, Vilares e Caetano⁽¹⁰¹⁾, para o calculo da duração teórica de cada embalagem dispensada, com base no número de comprimidos da embalagem e a dosagem padrão para cada medicamento anti-hipertensivo, permitindo a definição de uma PMD.

5.4.5. Recolha de dados

Os dados obtidos foram anonimizados de forma a preservar a identidade dos doentes. Para tal, foi aplicado sobre o SIARS um algoritmo que encriptou o número de utente, de modo que os dados analisados não permitam, para o investigador, a identificação do doente.

Para cada doente, foi atribuído um número de identificação único, de forma a permitir ligar os registos de prescrição e dispensa/faturação. Foi também, utilizado o código ATC de forma a ligar as duas bases de dados (prescrição e faturação), uma vez que cada prescrição pode incluir até quatro medicamentos diferentes e os doentes poderão não adquirir todos os medicamentos prescritos. Desta forma, o medicamento foi definido como dispensado quando se verificou a correspondência entre a faturação e o registo de prescrição para o número de identificação individual da prescrição e o código ATC.

As únicas variáveis identificativas dos participantes em estudo foram a idade, o sexo e o código de freguesia de habitação. Desta forma, o risco de identificação seria nulo sem qualquer outra informação adicional numa amostra de milhares de doentes, não se justificando o consentimento dos participantes.

5.4.6. Variáveis em estudo

A Tabela 5 apresenta as variáveis em estudo.

Tabela 5. Variáveis em estudo

Variáveis de caracterização do doente	
Variável	Fonte
Idade (anos)	Extraído do SIARS
Grupo etário	Determinado
Sexo	Extraído do SIARS
Código Freguesia de Habitação	Extraído do SIARS
Poder de compra	Extraído do PORDATA
Região (NUTS III)	Determinado, usando o código freguesia de Habitação
Variáveis de caracterização da prescrição/faturação	
Variável	Fonte
Código ATC	Extraído do SIARS
Grupo Terapêutico	Determinado, utilizando o código ATC
Grupo Farmacológico	Determinado, utilizando o código ATC
Data da prescrição	Extraído do SIARS
Custo para o doente	Extraído do SIARS
MG versus marca	Determinado, a partir do CNP
Data da faturação	Extraído do SIARS
Número de embalagens	Extraído do SIARS
Duração da faturação	Calculado

Legenda: ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*; CNP – Código Nacional do Produto; MG- Medicamento genérico. NUTS III - Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos; SIARS – Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

5.4.7 Análise dos dados

Os dados do estudo, numa primeira instância, foram analisados com recurso ao *Microsoft Excel*, de forma a determinar dados incompletos, erros e disparidades

entre códigos ou nomes. De seguida, foram aplicados todos os critérios de exclusão de forma a recolher apenas a amostra pretendida.

Todas as variáveis contínuas foram descritas por meio de medidas estatísticas padrão: número de observações, média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo. Todas as variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas.

Quando aplicável, foram utilizados testes estatísticos de forma a testar as diferenças demográficas entre grupos de doentes, bem como as diferenças entre “aderentes” e “não aderentes” ou “persistentes” e “não persistentes”. As variáveis contínuas foram analisadas através do teste estatístico *T- Student*, enquanto as variáveis categóricas foram analisadas através do teste Qui- quadrado. O tempo para iniciar a terapêutica foi analisado através da curva de Kaplan-Meier, determinando o tempo para iniciar a terapêutica para cada doente. Os doentes foram censurados seis meses após o dia da prescrição. As estimativas do tempo para iniciar a terapêutica foram analisadas, apenas para o potencial preditor de iniciação a prescrição inicial genérica *versus* de marca. A persistência à TAH foi, igualmente, analisada pela curva de Kaplan-Meier, determinando o tempo de descontinuação para cada doente. Os doentes foram censurados no final do acompanhamento. As estimativas de tempo para descontinuação foram apenas avaliadas para o potencial preditor de persistência a prescrição inicial genérica *versus* de marca.

A análise estatística foi efetuada no programa SPSS, versão 25, com um nível de significância de 5%.

6. Resultados

6.1. Caracterização sociodemográfica dos doentes

A coorte foi constituída por 3.424 doentes diagnosticados durante o primeiro trimestre de 2011, nas UCSP de Lisboa e Vale do Tejo, com HTA sem complicações, código K86 do *ICPC-2* e que cumpriram os critérios de inclusão.

A Tabela 5 demonstra as características dos elementos da coorte.

Tabela 5. Características dos doentes em estudo

Características dos doentes	Homens	Mulheres	Total
N (%)	1.486 (43,4%)	1.938 (56,6%)	3.424 (100%)
Idade			
Média (anos \pm DP)	60,3 \pm 13,6	60,9 \pm 13,2	60,1 \pm 13,3
18 - 44	205 (13,8%)	227 (11,7%)	432 (12,6%)
45 - 64	685 (46,1%)	919 (47,1%)	1.604 (46,8%)
\geq 65	596 (40,1%)	792 (40,9%)	1.388 (40,5%)
Região (NUTS III)			
Medio Tejo	83 (5,6%)	108 (5,6%)	191 (5,6%)
Oeste	160 (10,8%)	178 (9,2%)	338 (9,9%)
Península de Setúbal	312 (21%)	339 (17,5%)	651 (19%)
Lezíria do Tejo	128 (8,6%)	176 (9,1%)	304 (8,9%)
Grande Lisboa	803 (54%)	1.137 (58,7%)	1.940 (56,7%)
Poder de Compra^a			
<100%	464 (45%)	567 (55%)	1.031 (30,1%)
\geq 100%	1.022 (42,7%)	1.369 (57,3%)	2.391 (69,8%)

Legenda: DP – Desvio padrão; NUTS III - Nomenclatura das Unidades Territoriais para fins estatísticos;

^a Dados omissos para 2 doentes.

No que diz respeito ao sexo dos elementos da coorte, 1.486 eram homens e 1.938 eram mulheres, representando 43,4% e 56,6% da coorte, respetivamente. A idade dos elementos da coorte variou entre os 19 e os 90 anos, com uma idade média de $60,1 \pm 13,3$ anos e mediana de 61,0 anos. A idade média dos homens foi de $60,3 \pm 13,6$ anos enquanto a das mulheres foi $60,9 \pm 13,2$ anos, sem diferenças estatisticamente significativas ($p=0,167$).

Sensivelmente 75% dos elementos da coorte viviam no primeiro trimestre de 2011 na Área Metropolitana de Lisboa (AML), que inclui as regiões da Grande Lisboa e Península de Setúbal. Os doentes residentes nas áreas rurais e do interior (ou seja, as regiões do Médio Tejo, Oeste e Lezíria do Tejo) apresentaram uma média de idades superior ($60,9 \pm 13,4$ anos) relativamente aos residentes da AML ($59,7 \pm 13,3$ anos). A diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,03$).

Através do código de freguesia de habitação de cada elemento da coorte foi possível determinar o poder de compra respetivo, tendo essa informação sido extraída através do site da PORDATA⁽¹⁰²⁾. A variável poder de compra foi dicotomizada entre $<100\%$ e $\geq 100\%$, uma vez que a média do poder de compra *per capita* em Portugal = 100% ⁽¹⁰³⁾. Verificou-se que 30,1% dos doentes residiam em municípios mais pobres, ou seja, com um poder de compra $<100\%$. Nos municípios com maior poder de compra residiam doentes mais velhos ($61,0 \pm 13,4$ anos) comparativamente com municípios com menor poder de compra, onde residiam doentes mais novos ($59,8 \pm 13,2$ anos). Esta diferença também foi estatisticamente significativa ($p=0,019$).

6.2. Caracterização dos registos de prescrição

Os agentes que atuam no sistema regina-angiotensina (RAS) (código ATC 2º nível C09), foram a classe farmacológica mais prescrita pelos médicos das UCSP durante o período de observação, representado 53,8% do total de prescrições de TAH.

Tabela 6 podemos verificar a distribuição da TAH prescrita, pelo código ATC, 2º e 3º nível.

Tabela 6. TAH prescrita durante o período de observação, por código ATC

Código ATC	Total
N (%)	3.424 100%
C03 - Diuréticos	784 (22,9%)
C03B – Diuréticos do segmento de diluição cortical, com exclusão das tiazidas	596 (17,4%)
C03C – Diuréticos da ansa	80 (2,3%)
C03D – Diuréticos poupadores de potássio	6 (0,2%)
C03E - Associação de diuréticos	102 (3%)
C07 – Agentes betabloqueadores (BB)	513 (15%)
C07A – Bloqueadores beta	513 (15%)
C8 - Bloqueadores canais de cálcio (BCC)	285 (8,3%)
C08C – Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio, com ação predominantemente vascular	258 (7,5%)
C08D – Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio, com ação predominantemente cardíaca	27 (0,8%)
C09 – Agentes atuam no sistema Renina-angiotensina (RAS)	1.842 (53,8%)
C09A - Inibidores de enzima de conversão de angiotensina (IECA)	835 (24,4%)
C09C - Antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA)	1.007 (29,4%)

Legenda: Código ATC – Anatomical Therapeutic Chemical

Avaliando a prescrição por medicamento de marca e MG, verificamos que 59,8% da TAH prescrita correspondia a MG, enquanto os medicamentos de marca representavam 40,2%. Os MG apenas não representam a maioria nos BB (Figura 2).

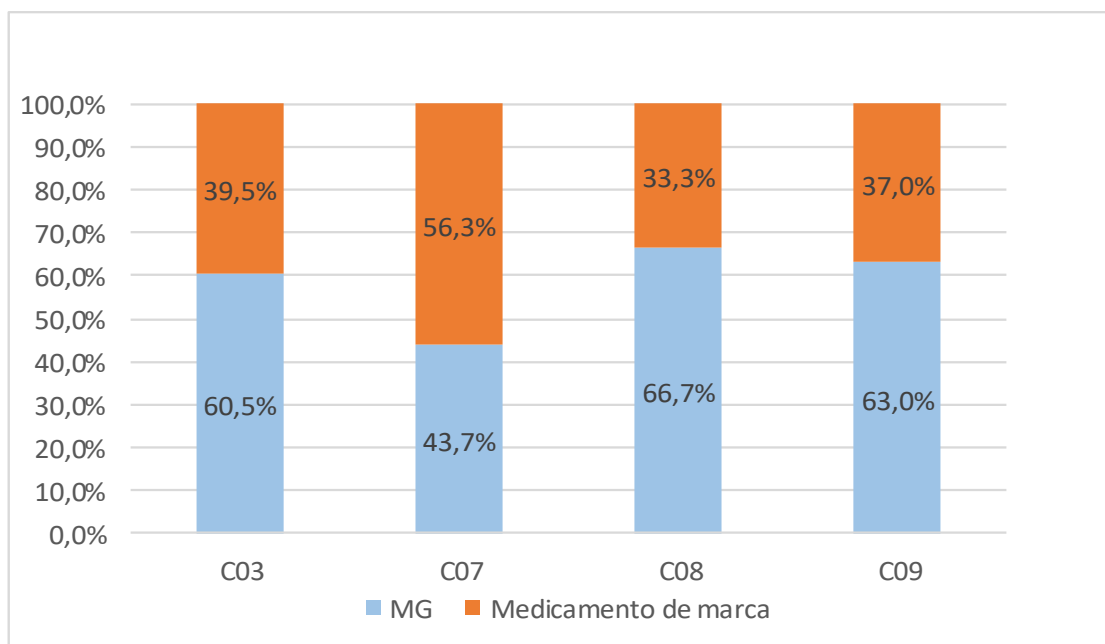


Figura 2. TAH genérica *versus* marca prescrita durante o período de observação

Legenda: C03 – Diuréticos; C07 - Agentes betabloqueadores; C08 - Bloqueadores canais de cálcio; C09- Agentes que atuam no sistema de renina-angiotensina.

No que diz respeito à proporção MG prescritos para homens e mulheres, verificamos que proporção de MG prescritos é superior nos homens (61,4%) face às mulheres (58,6%). No entanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p=0,103$) (Tabela 7).

Tendo em conta as faixas etárias, verificamos que a maior proporção de MG prescritos é na faixa etária 45-64 anos de idade (62,3%), comparativamente à proporção prescrita na faixa etária dos 18-44 (58,8%) e a proporção prescrita na faixa etária dos 65 ou mais anos de idade (57,3%), sendo essas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,019$) (Tabela 7).

Quanto ao poder de compra dos doentes, verificou-se que 62,9% da TAH prescrita aos doentes com menor poder de compra corresponde a MG, sendo esse valor de 58,4% para os doentes que residem em concelhos com maior poder de compra, sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,013$) (Tabela 7).

Tabela 7. Prescrição da TAH de acordo com as características dos doentes

Características dos doentes	MG	Marca	Total	Valor ρ
N (%)	2.048 (59,8%)	1.376 (40,2%)	3.424 (100%)	
Sexo				$\rho = 0,103$
Homens	912 (61,4%)	574 (38,6%)	1.486 (43,4%)	
Mulheres	1.136 (58,6%)	802 (41,4%)	1.938 (56,6%)	
Idade (anos)				$\rho = 0,019$
18-44	254 (58,8%)	178 (41,2%)	432 (12,6%)	
45-64	999 (62,3%)	605 (37,7%)	1.604 (46,8%)	
≥ 65	795 (57,3%)	593 (42,7%)	1.388 (40,5%)	
Poder de compra				$\rho = 0,013$
<100%	649 (62,9%)	382 (37,1)	1.031 (30,1%)	
$\geq 100\%$	1.397 (58,4%)	994 (41,6%)	2.391 (69,9%)	

Legenda: MG- Medicamento genérico

Quanto ao custo suportado pelo doente, verificou-se que 62,8% dos doentes tiveram um custo <5€ (75,5% MG vs 24,5% marca) para iniciar a terapêutica, sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($\rho < 0,01$) (Figura 3). Considerando a substância ativa prescrita, a prescrição de um MG teria um custo inferior para o doente (1,21€ \pm 0,40€) face à terapêutica de marca prescrita (1,62€ \pm 0,49€).

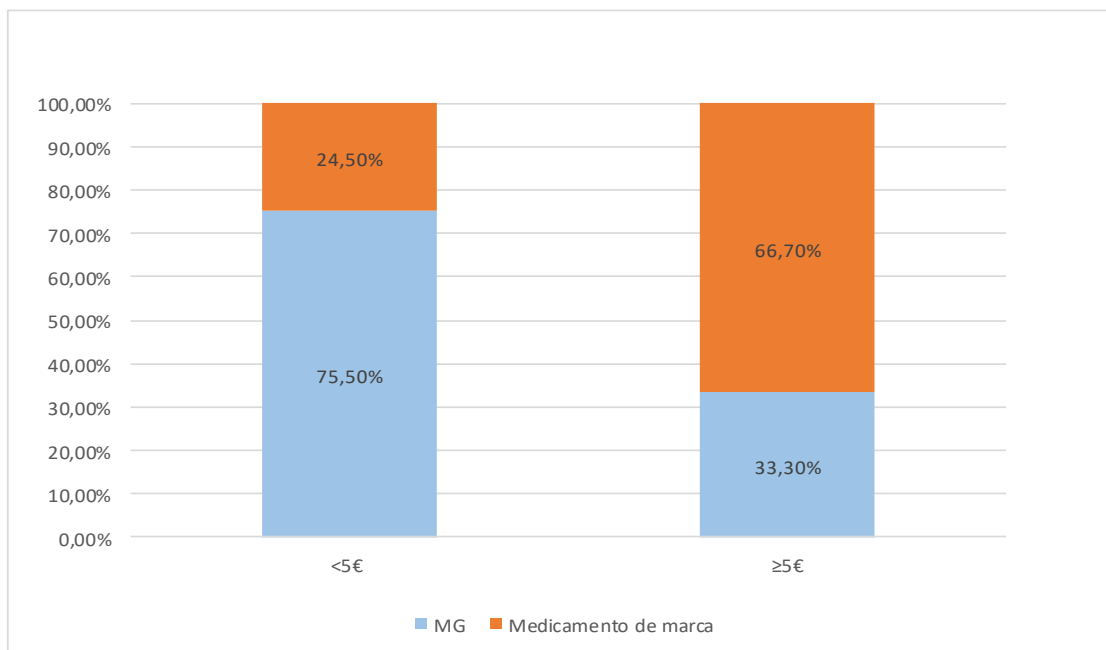


Figura 3. Proporção de MG *versus* marca de acordo com o custo suportado pelo doente.

Legenda: MG- Medicamento genérico.

6.3. Adesão à terapêutica anti-hipertensiva

6.3.1. Iniciação

Dos 3.424 doentes recém diagnosticados com HTA e tratados, 2.918 (85,2%) iniciaram o tratamento em menos de seis meses após a prescrição inicial, tendo sido considerados “novos utilizadores” de TAH. Os restantes 506 doentes foram classificados como “não utilizadores”.

A Tabela 8 demonstra as características dos doentes dos elementos classificados como “novos utilizadores” e “não utilizadores”.

Tabela 8. Iniciação à TAH de acordo com as características dos doentes

Características dos doentes	Novos utilizadores	Não utilizadores	Total	Valor ρ
N (%)	2.918 (85,2%)	506 (14,8%)	3.424 (100%)	
Sexo				$\rho = 0,800$
Homens	1.269 (85,4%)	217 (14,6%)	1.486 (43,4%)	
Mulheres	1.649 (84,1%)	289(14,9%)	1.938 (56,6%)	
Idade (anos)				$\rho = 0,015$
18-44	359 (83,1%)	73 (16,9%)	432 (12,6%)	
45-64	1.347 (84%)	257 (16%)	1.604 (46,8%)	
≥65	1.212 (87,3%)	176 (16,7%)	1.388 (40,5%)	
Região (NUTS III)				$\rho = 0,553$
Medio Tejo	156 (81,7%)	35 (18,3%)	191 (5,6%)	
Oeste	291 (86,1%)	47 (13,9%)	338 (9,9%)	
Península de Setúbal	557 (85,6%)	94(14,4%)	651 (19%)	
Lezíria do Tejo	254 (83,6%)	50 (16,4%)	304 (8,9%)	
Grande Lisboa	1.660 (85,6%)	280 (14,4%)	1.940 (56,7%)	
Poder de compra				$\rho = 0,846$
<100%	877 (85,1%)	154 (14,9%)	1.031 (30,1%)	
≥100%	2.040 (85,3%)	351 (14,7%)	2.391 (69,9%)	

No que diz respeito ao sexo não se encontraram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,800$), uma vez que a proporção de mulheres (85,1%) que iniciou a terapêutica foi similar à proporção de homens (85,4%) (Tabela 8).

Os doentes mais velhos (faixa etária ≥ 65 anos) apresentaram maior taxa de iniciação à TAH (87,3%), seguidos dos doentes da faixa etária 45-64 anos (84%) e por fim, os doentes entre os 18-44 anos (83,1%), sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,015$) (Tabela 8).

Também não existiram diferenças estatisticamente significativas quando se avaliou a taxa de iniciação por região ($p=0,553$), contudo a região do Oeste foi quem apresentou a taxa de iniciação mais alta (Tabela 8).

Em termos de poder de compra do doente, não houve diferenças estatisticamente significativas ($p=0,846$) entre a taxa de iniciação dos doentes com poder de compra $\geq 100\%$ (85,3%) e os doentes com poder de compra $<100\%$ (85,1%) (Tabela 8).

A Tabela 9 demonstram as características da prescrição inicial dos elementos classificados como “novos utilizadores” e “não utilizadores

Tabela 9. Iniciação à TAH de acordo com as características da prescrição terapêutica inicial

Características da prescrição inicial	Novos utilizadores	Não utilizadores	Total	Valor p
Terapêutica Prescrita				$p = 0,124$
MG	1.761 (86%)	287 (14%)	2.048 (59,8%)	
Marca	1.157(84,1%)	219 (15,9%)	1.376 (40,2%)	
Código ATC				$p = 0,365$
C03 - Diuréticos	671 (85,6%)	113 (14,4%)	784 (22,9%)	
C07 - BB	429 (83,6%)	84 (16,4%)	513 (15%)	
C08 – BCC	235 (82,5%)	50 (17,5%)	285 (8,3%)	
C09 – RAS				
C09A - IECA	729 (86,7%)	111 (13,3%)	835 (24,4%)	
C09C - ARA	859 (85,3%)	148 (14,7%)	1.007 (29,4%)	
Custo para o doente				$p = 0,115$
<5€	1.848 (86%)	302 (14%)	2.150 (62,8%)	
$\geq 5€$	1.069 (84%)	204 (16%)	1.273 (37,2%)	

Legenda: C03 – Diuréticos; C07 - Agentes Betabloqueadores; C08 - Bloqueadores Canais de cálcio; C09- Agentes que atuam no sistema de Renina-angiotensina; C09A - Inibidores de enzima de conversão de angiotensina (IECA); C09C- Antagonistas dos recetores da angiotensina; MG- Medicamento genérico.

Considerando a influência da prescrição de MG ou medicamentos de marca na iniciação da TAH, não encontramos diferenças estatisticamente significativas ($p=0,124$), embora a proporção de doentes prescritos com TAH genérica considerados “novos utilizadores” tenha sido ligeiramente superior face aos doentes com TAH de marca prescrita (86% *versus* 84,1%) (Tabela 9).

Quanto às classes farmacológicas, apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas ($p=0,365$), os diuréticos, IECAS e ARA tiveram maiores taxas de iniciação (Tabela 9).

Um fator descrito na literatura como importante para a decisão de iniciar a terapêutica é o custo para o doente. Doentes com copagamentos inferiores a 5€ apresentaram uma taxa de iniciação superior face aos doentes com copagamentos superiores a 5€ (86% *versus* 84%), no entanto essas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p= 0,115$) (Tabela 9).

6.3.1.1 Tempo para a Iniciação

Os 2.918 doentes classificados com “novos utilizadores”, iniciaram a terapêutica 25 ± 27 dias após a data da prescrição inicial (mediana= 20 dias) com diferenças entre os doentes que iniciaram o tratamento com um MG ou de marca: os doentes que iniciaram o tratamento com um MG iniciaram $24,6\pm 26,6$ dias após a prescrição inicial enquanto os doentes com prescrição de um medicamento de marca iniciaram um pouco mais tarde, $27,6\pm 29,1$ dias após a prescrição inicial. As diferenças entre os doentes que iniciaram o tratamento com MG e os que iniciaram com medicamento de marca são estatisticamente significativas ($p=0,002$) (Figura 4).

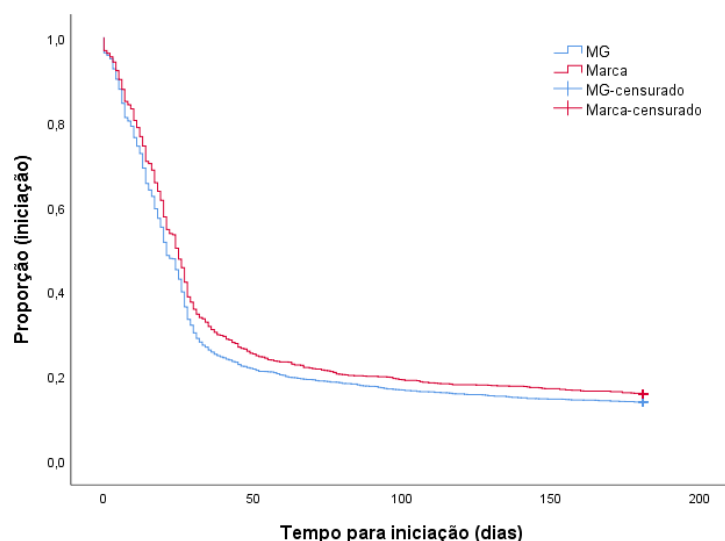


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier da iniciação à TAH de acordo com a prescrição inicial genérica ou de marca.

Doentes diagnosticados com HTA e tratados com um medicamento AH nas UCSP de Região de Lisboa e Vale do Tejo ($n = 3.424$) durante o 1.º trimestre de 2011. Estimativas brutas.

6.3.2 Implementação

Os 2.918 doentes que iniciaram a TAH, foram dicotomizados em “aderentes” ($\text{MPR} \geq 80\%$) e “não aderentes” ($\text{MPR} < 80\%$). Destes 2.918 doentes, apenas 151 (5,2%) foram classificados como tendo um bom nível de implementação, ou seja, $\text{MPR} \geq 80\%$ durante o período de observação (dois anos). Em média, os novos utilizadores tinham em sua posse, TAH para $42,2\% \pm 23,6\%$ do período de observação, com uma mediana de 42,1%.

Apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas ($p=0,369$), a proporção de homens com um nível mais alto de implementação foi ligeiramente superior face às das mulheres, 5,6% e 4,9% respetivamente.

Os dados revelaram que os doentes mais velhos têm maior taxa de implementação à TAH comparativamente aos mais novos, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabela 10).

Não existiram diferenças estatisticamente significativas quando se avaliou a taxa de implementação por região ($p=0,342$), contudo a região do Oeste foi novamente a que apresentou a taxa de implementação mais alta (Tabela 10).

Em termos de poder de compra do doente, não houve diferenças estatisticamente significativas ($p=0,402$) entre a taxa de implementação dos doentes com poder de compra $\geq 100\%$ (5%) e os doentes com poder de compra $<100\%$ (5,7%) (Tabela 10).

Tabela 10. Implementação da TAH de acordo com as características dos doentes.

Características dos doentes	Aderentes	Não Aderentes	Total	Valor ρ
N (%)	151 (5,2%)	2.767 (94,8%)	2.918 (100%)	
Sexo				$\rho = 0,369$
Homens	71 (5,6%)	1.198 (94,4%)	1.269 (43,5%)	
Mulheres	80 (4,9%)	1.569 (95,1%)	1.649 (56,5%)	
Idade (anos)				$\rho < 0,001$
18-44	5 (1,4%)	354 (98,6%)	359 (12,3%)	
45-64	60 (4,5%)	1.289 (95,5%)	1.347 (46,2%)	
≥ 65	86 (7,1%)	1.126 (92,9%)	1.212 (41,5%)	
Região (NUTS III)				$\rho = 0,342$
Médio Tejo	9 (5,8%)	1.47(94,2%)	156 (5,3%)	
Oeste	22 (7,6%)	269 (92,4%)	291 (10%)	
Península de Setúbal	27 (4,8%)	530 (95,2%)	557 (19,1%)	
Lezíria do Tejo	10 (3,9%)	244 (96,1%)	254 (8,7%)	
Grande Lisboa	83 (5%)	1.577 (95%)	1.660 (56,9%)	
Poder de compra				$\rho = 0,402$
$<100\%$	50 (5,7%)	827 (94,3%)	877 (30,1%)	
$\geq 100\%$	101 (5%)	1.939 (95%)	2.040 (69,9%)	

Considerando a prescrição inicial de MG ou medicamentos de marca na implementação da TAH, não encontramos diferenças estatisticamente significativas ($p=0,316$), no entanto a proporção de doentes que iniciaram o tratamento com um MG com elevado nível de implementação foi ligeiramente superior face aos doentes que iniciaram com um medicamento de marca (5,5% *versus* 4,7%) (Tabela 11).

Quanto às classes farmacológicas, apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas ($p=0,620$), os IECAS e os ARA apresentaram maiores taxas de implementação (Tabela 11).

Tendo em consideração os custos suportados pelos doentes, não existiram diferenças estatisticamente significativas na proporção de doentes aderentes que suportaram custos superiores a 5€ por prescrição face aos que suportaram custos inferiores a 5€ ($p= 0,908$) (Tabela 11).

Tabela 11. Implementação da TAH de acordo com as características da prescrição terapêutica inicial.

Características da terapêutica inicial	Aderentes	Não Aderentes	Total	Valor p
Terapêutica Prescrita				$p = 0,316$
MG	97 (5,5%)	1.664 (94,5%)	1.761 (60,3%)	
Marca	54 (4,7%)	1.103 (95,3%)	1.157 (39,7%)	
Código ATC				$p = 0,620$
C03 - Diuréticos	34 (5,1%)	637 (94,9%)	671 (23%)	
C07 - BB	16(3,7%)	413 (96,3%)	429 (14,7%)	
C08 – BCC	12 (5,1%)	223(94,9%)	235 (8,1%)	
C09 – RAS				
C09A - IECA	39 (5,4%)	685 (94,6%)	724 (24,8%)	
C09A - ARA	50 (5,8%)	809 (94,2%)	859 (29,4%)	
Custo para o doente				$p = 0,908$
<5€	95 (5,1%)	1.753 (94,9%)	1.848 (63,4%)	
≥5€	56 (5,2%)	1.013 (94,8%)	1.069 (36,6%)	

6.3.3. Descontinuação

Entre os 2.918 novos utilizadores da TAH, 613 (21%) doentes não apresentaram qualquer episódio de interrupção da terapêutica (ou, seja um *gap* no tratamento igual ou superior a 90 dias) durante o primeiro ano de tratamento. No entanto, a proporção de doentes persistentes ao longo do segundo ano de tratamento, diminuiu drasticamente para 146 doentes (5%) (Tabela12).

Tabela 12. Persistência após 2 anos de TAH de acordo com as características dos doentes

Características dos doentes	Persistente	Não Persistente	Total	Valor p
N (%)	146 (5%)	2.772 (95%)	2.918 (100%)	
Sexo				p =0,199
Homens	56 (4,4%)	1.213 (95,6%)	1.269 (43,5%)	
Mulheres	90 (5,5%)	1.559 (53,4%)	1.649 (56,4%)	
Idade (anos)				p<0,001
18-44	3 (0,8%)	356 (99,2%)	359 (12,3%)	
45-64	49 (3,6%)	1.298 (96,4%)	1.347 (46,2%)	
≥65	94 (7,8%)	1.118 (92,2%)	1.212 (41,5%)	
Região (NUTS III)				p =0,258
Medio Tejo	4 (2,6%)	152 (97,4%)	156 (5,3%)	
Oeste	18 (6,2%)	273 (93,8%)	291 (10%)	
Península de Setúbal	32 (5,7%)	525 (94,3%)	557 (19,1%)	
Lezíria do Tejo	8 (3,1%)	246 (96,9%)	254 (8,7%)	
Grande Lisboa	84 (5,1%)	1.576 (94,9%)	254 (56,9%)	
Poder de compra				p =0,912
<100%	43 (4,9%)	834 (95,1%)	877 (30,1%)	
≥100%	102 (5,0%)	1.938 (95%)	2040 (69,9%)	

Considerando o sexo dos doentes verificou-se que 4,4% dos homens e 5,5% das mulheres não apresentaram qualquer episódio de descontinuação durante os dois anos de tratamento. As diferenças entre os homens e mulheres quando à persistência não foram estatisticamente significativas ($p = 0,199$) (Tabela 12).

Encontramos diferenças nas proporções de doentes persistentes entre as faixas etárias. Apenas 0,8% dos doentes mais jovens (18 a 44 anos) foram classificados como persistentes enquanto esse valor nos doentes mais velhos foi de 7,8%, sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabela 12).

As taxas de descontinuação foram menores na região do Oeste, Península de Setúbal e Grande Lisboa comparativamente às regiões do Médio Tejo e Lezíria do Tejo, embora essas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p = 0,258$) (Tabela 12).

Tabela 13. Persistência após 2 anos de TAH de acordo com as características da prescrição inicial

Características da prescrição inicial	Persistes	Não Persistentes	Total	Valor p
Terapêutica Prescrita				$p = 0,289$
MG	82 (4,7%)	1.679 (95,3%)	1.761 (60,3%)	
Marca	64 (5,5%)	1.093 (94,5%)	1.157 (39,7%)	
Código ATC				$p = 0,042$
C03 - Diuréticos	30 (4,5%)	641 (95,5%)	671 (23%)	
C07 - BB	21 (4,9%)	408 (95,1%)	429 (14,7%)	
C08 - BCC	16 (6,8%)	219 (93,2%)	235 (8,1%)	
C09 - RAS				
C09A - IECA	24 (3,3%)	700 (96,7%)	724 (24,8%)	
C09C - ARA	55 (6,4%)	804 (93,6%)	859 (29,4%)	
Custo para o doente				$p = 0,538$
<5€	89 (4,8%)	1.759 (95,2%)	1.848 (63,4%)	
≥5€	57 (5,3%)	1.012 (94,7%)	1.069 (36,6%)	

Legenda: C03 – Diuréticos; C07 - Agentes Betabloqueadores; C08 - Bloqueadores Canais de cálcio; C09- Agentes que atuam no sistema de Renina-angiotensina; C09A - Inibidores de enzima de conversão de angiotensina (IECA); C09C- Antagonistas dos recetores da angiotensina; MG- Medicamento Genérico

Relativamente à terapêutica inicial prescrita, a taxa de persistência é superior em doentes que iniciaram o tratamento com um medicamento de marca (5,5%) comparativamente aos doentes que iniciaram com um MG (4,7%). No entanto, esta diferença não é estatisticamente significativa (Tabela 13).

Considerando a classe farmacológica da TAH inicialmente prescrita, a taxa de persistência é superior para doentes que iniciaram o tratamento com ARA e BCC comparativamente com as restantes classes farmacológicas, sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,042$) (Tabela 13).

A taxa de persistência dos doentes que iniciaram TAH com um custo mais elevado é superior face aos doentes que iniciaram a TAH com um valor inferior, no entanto estas diferenças não são estatisticamente significativas ($p = 0,538$) (Tabela 13).

No entanto, se analisarmos a persistência dos doentes de uma forma mais abrangente, ou seja, incluirmos os doentes que descontinuam e reiniciam o tratamento, independentemente do número de lacunas (um ou mais períodos de 90 dias ou mais sem terapêutica), verificamos que após dois anos de tratamento a proporção de doentes persistentes é de 68,6% (Tabela 14).

A proporção de mulheres (69,9%) persistentes é superior relativamente aos homens (67,1%), embora sem significado estatístico ($p = 0,106$). Encontramos diferenças na proporção de doentes persistentes entre as faixas etárias. Três quartos dos doentes mais velhos (76,2%) ainda de encontravam em tratamento dois anos após a iniciação, sendo esse valor consideravelmente inferior nos doentes mais novos (46,2%). A diferença entre as faixas etárias foi significativa ($p < 0,001$) (Tabela 14).

A taxa de descontinuação foi ligeiramente superior em concelhos com maior poder de compra, no entanto estas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p = 0,721$) (Tabela 14).

Tabela 14 - Descontinuação e reiniciação da TAH de acordo com as características dos doentes

Características dos doentes	Persistente	Não Persistente	Total	Valor ρ
N (%)	2.003 (68,6%)	915 (31,4%)	2.918 (100%)	
Sexo				$\rho = 0,106$
Homens	851 (67,1%)	418 (32,9%)	1.269 (43,5%)	
Mulheres	1.152 (69,9%)	497 (30,1%)	1.649 (56,5%)	
Idade (anos)				$\rho < 0,001$
18-44	166 (46,2%)	193 (53,8%)	359 (12,3%)	
45-64	914 (67,9%)	433 (32,1%)	1.347 (46,2%)	
≥ 65	923 (76,2%)	289 (23,8%)	1.212 (41,5%)	
Poder de compra				$\rho = 0,721$
<100%	606 (69,1%)	271 (30,9%)	877 (30,1%)	
$\geq 100\%$	1.396 (68,4%)	644 (31,6%)	2.040 (69,9%)	

Quanto à prescrição inicial da terapêutica, a proporção de doentes persistentes é muito semelhante, sendo a proporção de doentes persistentes de 68,7% para os elementos que iniciaram a terapêutica com MG e de 68,5% para os elementos que iniciaram a terapêutica com medicamentos de marca, estas diferenças não foram estatisticamente significativas ($\rho=0,992$) (Figura 5).

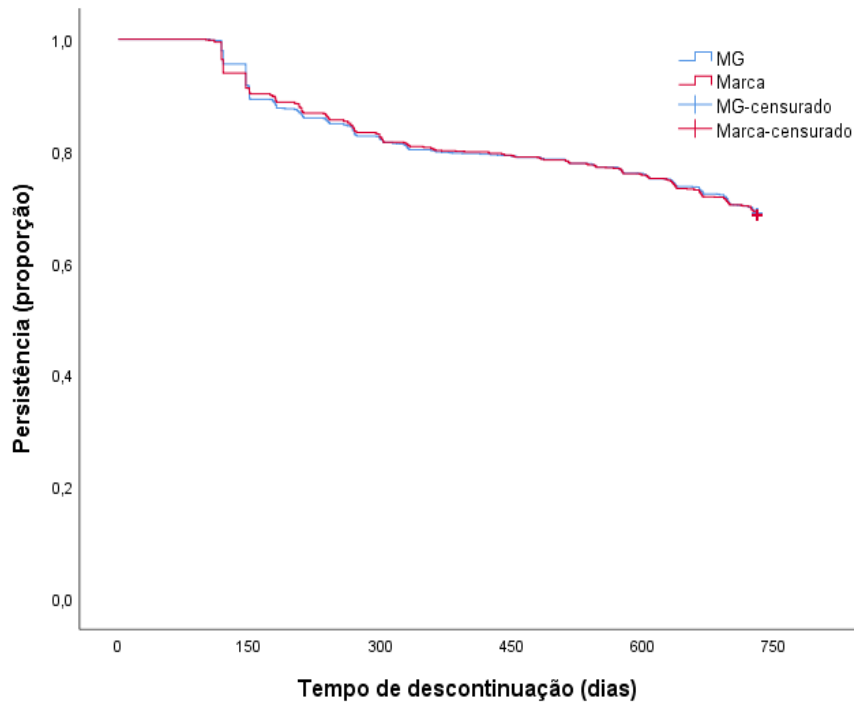


Figura 5. Persistência, incluindo reiniciação da TAH, de acordo com a prescrição inicial genérica ou de marca.

Novos utilizadores da TAH, diagnosticados e tratados nas UCSP da Região de Lisboa e Vale do tejo (n=2918) durante o primeiro trimestre de 2011. Estimativas brutas.

Para os doentes que inicialmente foram tratados com BCC, IECA e ARA as taxas de persistência foram superiores face às restantes classes farmacológicas. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p = 0,294$) (Tabela 15).

Doentes que iniciaram com terapêuticas mais caras apresentaram taxas de persistência inferiores (68%) face aos que iniciaram com TAH mais baratas (69%), no entanto estas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p = 0,560$) (Tabela 15).

Tabela 15. Descontinuação e reiniciação da TAH de acordo com as características da prescrição terapêutica inicial

Características da prescrição inicial	Persistes	Não Persistentes	Total	Valor ρ
Terapêutica Prescrita				$\rho = 0,922$
MG	1.210 (68,7%)	551 (31,3%)	1.761 (60,3%)	
Marca	793 (68,5%)	364 (31,5%)	1.157 (39,7%)	
Código ATC				$\rho = 0,294$
C03 - Diuréticos	454 (67,7%)	217 (32,3%)	671 (23%)	
C07 - BB	278 (64,8%)	151 (35,2%)	429 (14,7%)	
C08 – BCC	164 (69,8%)	71 (30,2%)	235 (8,1%)	
C09 – RAS				
C09A - IECA	501(69,2%)	223(30,8%)	724 (24,8%)	
C09C - ARA	606 (70,5%)	253 (29,5%)	859 (29,4%)	
Custo para o doente				$\rho = 0,560$
<5€	1.276 (69%)	572 (31%)	1.848 (63,4%)	
≥5€	727 (68%)	342 (32%)	1.069 (36,6%)	

Legenda: C03 – Diuréticos; C07 - Agentes Betabloqueadores; C08 - Bloqueadores Canais de cálcio; C09- Agentes que atuam no sistema de Renina-angiotensina; C09A - Inibidores de enzima de conversão de angiotensina (IECA); C09C- Antagonistas dos recetores da angiotensina; MG- Medicamento Genérico.

7. Discussão de Resultados

Discussão de Resultados

Tendo como ponto de partida a possível associação entre a (não)-adesão à TAH e a influência da utilização de MG, os resultados desta dissertação serão analisados e discutidos com base na literatura publicada, bem como apontadas as limitações deste mesmo estudo.

A HTA é uma doença crônica reconhecida como um dos principais fatores de risco para as DCV, cuja prevalência tem vindo a aumentar em todo o mundo⁽¹⁾. No entanto, apesar das várias opções terapêuticas disponíveis e eficazes no mercado, o controlo da PA mantém-se inadequado. Globalmente, estima-se que apenas 21% da população hipertensiva tenha a PA controlada⁽²⁾.

Concomitantemente o envelhecimento da população, o aumento da prevalência da HTA e o baixo controlo da PA, faz presumir um aumento da pressão sobre o SNS. Desta forma, a melhoria da gestão da HTA e a utilização de terapêuticas mais custo-efetivas como são os MG é uma necessidade, contribuindo para uma potencial poupança da despesa por parte do SNS, bem como do cidadão^(22,23).

A DGS recomenda como um dos princípios gerais de prescrição de medicamentos, a utilização de MG sempre que apropriado⁽⁴³⁾. Desta forma, há interesse no tema da influência que a prescrição de MG poderá ter sobre a adesão à TAH. Poucos estudos comparam doentes tratados com MG e de marca quanto à adesão à terapêutica e os que existem, apresentam resultados pouco consistentes. Assim, esta dissertação teve como principal objetivo determinar a influência da prescrição inicial de MG na adesão à TAH em doentes recém-diagnosticados com HTA.

De acordo com o estudo do INS 2014⁽¹⁰⁴⁾ e de Coelho (2016)⁽¹⁰⁵⁾, existe uma maior prevalência da HTA nas mulheres, dados que vão ao encontro com os resultados desta dissertação (56,6% *versus* 43,4%). No entanto, outros estudos revelam um predomínio da prevalência da HTA nos homens (INSEF⁽³⁾, PAP⁽³³⁾ e PHYSA⁽³⁴⁾).

Na literatura, a HTA é uma patologia cuja prevalência aumenta com a idade^(3,33,34), dados que vão ao encontro dos nossos, pois 40,5% da amostra diagnosticada com HTA apresentava 65 anos ou mais.

As classes farmacológicas RAS (IECA e ARA) e diuréticos foram as mais prescritas entre os elementos da coorte, dados que vão ao encontro com o estudo realizado com base nos incidentes HTA reportados da Rede de Médicos Sentinela,

entre 2014 e 2015, onde as classes farmacológicas mais utilizadas foram precisamente os IECA, diuréticos tiazídicos e ARA⁽⁴¹⁾.

Apesar das diferentes medidas para aumentar a quota do MG no mercado do SNS, nos últimos anos temos assistido a uma estagnação dessa quota, tendo em conta a margem de crescimento comparativamente com os restantes países europeus. O Infarmed⁽⁶⁶⁾ revela a existência de uma maior utilização de MG por parte dos homens (49,1%) face às mulheres (47,8%). Estes resultados vão ao encontro dos dados do nosso estudo, revelando um predomínio da prescrição inicial de MG nos homens (61%) face às mulheres (47,8%).

Os fatores económicos são descritos na literatura como uma das barreiras da adesão à terapêutica por parte dos doentes. A disponibilidade de MG para as várias substâncias ativas poderá amenizar o impacto dos copagamentos por parte dos doentes, no entanto no nosso estudo não se verificaram diferenças significativas na adesão à TAH entre doentes que iniciaram TAH genérica e a TAH de marca. Desta forma, apesar de não se verificarem diferenças na adesão à TAH, é importante continuar a promover a prescrição/utilização do MG, mesmo sendo apenas numa perspetiva de contenção da despesa com medicamentos por parte do SNS e do cidadão.

Ainda numa perspetiva da influência dos fatores económicos na adesão à terapêutica, os nossos resultados demonstraram uma maior proporção de MG prescritos (62,9%) nas zonas nas quais os doentes têm menor poder de compra, quando comparada às zonas com maior poder de compra (58,4%) ($p=0,013$). Aparentemente, existiu uma maior consciencialização por parte do médico prescriptor em prescrever medicamentos mais económicos para os doentes mais pobres. Estes dados vão ao encontro do resultado do Estudo de Perceção dos Medicamentos Genéricos em Portugal (2021)⁽²³⁾, no qual concluíram que um dos fatores que influenciam a prescrição de MG, por parte dos médicos de medicina geral e familiar, é a condição económica do doente.

Analisando a adesão à terapêutica (iniciação, implementação e persistência) de acordo com a prescrição inicial (genérica ou de marca), do total dos 3.424 elementos da coorte, 506 (14,8%) não adquiriram a terapêutica dentro de um período de seis meses após a prescrição inicial, traduzindo-se numa taxa de iniciação ligeiramente superior nos doentes com prescrição inicial de MG face aos medicamentos de marca (86% *versus* 84,1%; $p=0,124$), ainda que não seja estatisticamente significativo. Estes resultados vão ao encontro dos dados encontrados por Coelho (2016)⁽¹⁰⁵⁾. Apesar

desde resultados não serem estatisticamente significativos quando avaliado o tempo para iniciar a terapêutica, verificou-se que os doentes que inicialmente receberam uma prescrição de medicamento genérico iniciaram a TAH mais cedo comparativamente aos doentes que iniciaram com um medicamento de marca ($24,6 \pm 26,6$ versus $27,6 \pm 29,1$ dias; $p=0.002$). Estes resultados podem estar relacionados com o preço mais baixo do MG, possibilitando/ facilitando a aquisição da TAH por parte do doente, num menor curto espaço de tempo.

Analisando a implementação da TAH (durante um período de observação de dois anos), entre os 2.918 doentes que iniciaram a TAH, apenas 5,5% dos doentes inicialmente tratados com MG e 4,7% dos doentes inicialmente tratados com medicamento de marca, apresentavam um alto nível de implementação ($MPR \geq 80\%$), ou seja, tinham em sua posse medicação para 80% ou mais dias, independentemente da ocorrência de lacunas de tratamento de 90 dias ou mais. Estes dados, apesar de não serem estatisticamente significativos, reforçam a ideia de Colombo et al. (2013)⁽¹⁰⁶⁾, da existência de uma melhor adesão à TAH genérica. No entanto Briesacher et al. (2009)⁽²⁰⁾ contraria estes resultados, associando o uso de MG a uma menor adesão à TAH.

Na população em estudo, 85% dos doentes recentemente diagnosticados com HTA e que iniciaram o tratamento, apenas 146 (5%) ainda se encontravam em tratamento dois anos após o início da TAH (sem qualquer período de descontinuação), dos quais 4,7% iniciaram TAH genérica e 5,5% iniciaram TAH de marca, no entanto não existem diferenças estatisticamente significativas. Todos os outros doentes descontinuaram completamente ou iniciaram e descontinuaram várias vezes a TAH. Verificamos que a persistência quando analisada de uma forma mais abrangente, ou seja, incluindo todos os doentes que descontinuaram e reiniciaram a TAH ao longo do período de observação, a taxa de persistência aumenta notoriamente, dos 2.918 que iniciaram terapêutica, 68,69% ainda persistiam dois anos após iniciarem a TAH. Destes, 68,7% iniciaram TAH genérica e 68,5% iniciaram TAH de marca. Estes dados são confirmados pelos resultados de Corrao et al. (2014)⁽⁶⁹⁾, no qual os autores verificaram que os MG não são responsáveis pelo aumento das taxas de descontinuação da TAH.

A análise da adesão à terapêutica, para além de ter sido observada tendo em conta a prescrição inicial genérica ou de marca, foi também estudada de acordo com algumas características dos doentes (sexo, faixa etária, região e poder de compra) e da prescrição médica da TAH inicial (classe farmacológica e custo para o doente).

Relativamente ao sexo, na literatura, apesar desta variável ser frequentemente avaliada, encontram-se dados diferentes quanto à adesão a terapêutica^(18,52,54,55). Os nossos dados revelaram que os homens apresentam taxas de iniciação e de implementação ligeiramente mais elevadas do que as mulheres, apesar das mulheres apresentarem taxas de persistência mais elevadas. Estes dados vão ao encontro da ideia de Gomes et al. (2007)⁽¹⁰⁷⁾, de que as mulheres procurarem mais os serviços de saúde e estão associadas a maiores hábitos de prevenção. Desta forma, possivelmente, as mulheres poderão ser diagnosticadas em fases mais precoces da HTA, nas quais se apresente assintomática, levando a diminuição da motivação para a adesão à TAH⁽⁴⁾, bem como a insuficiente perceção das consequências/complicações da PA elevada a longo prazo^(54,60,62). Em contrapartida, os homens poderão ser diagnosticados mais tardiamente, ou seja, em situações de doença mais grave. Sabemos, de acordo com a literatura, que a severidade dos sintomas da doença poderá ter um efeito positivo na adesão à TAH⁽²¹⁾, levando a que os homens enquanto estão em tratamento apresentem uma melhor taxa de implementação.

Relativamente a faixa etária, os doentes mais idosos apresentam uma taxa de iniciação mais elevada (87,3%) face as restantes faixas etárias (84% na faixa etária 45-64 e 83,1% na faixa etária 18-44 anos). É também esta faixa etária a que revela maior taxa de implementação à TAH, ou seja, tinham em sua posse medicação para 80% ou mais dias, independentemente da ocorrência de lacunas de tratamento de 90 dias ou mais. Quanto a persistência à TAH, esta aumenta de forma explícita com o avançar da idade, apenas 0,8% dos doentes na faixa etária 19-44 anos não tiveram qualquer episódio de descontinuação da TAH face aos 7,8% na faixa etária ≥ 65 anos. Estes dados estão de acordo com os encontrados por Qvarnström et al.⁽¹⁰⁸⁾ (2013), no qual a idade jovem está associada a uma maior descontinuação.

As baixas taxas de adesão à TAH nos doentes mais jovens podem dever-se à natureza assintomática numa fase inicial da doença ou a possíveis efeitos secundários associados a própria TAH, podendo reduzir a motivação para a toma da mesma⁽⁴⁾ bem como a insuficiente perceção por parte dos doentes das consequências/complicações da PA elevada a longo prazo^(54,60,62). Por outro lado, o tratamento da HTA pode ser abordado através de alterações do estilo de vida e não apenas por tratamento farmacológico^(4,8). Particularmente, nos doentes mais novos, estas alterações do estilo de vida podem ter um impacto positivo na evolução da HTA.

Após a análise da região, o nosso estudo revelou que esta não influenciou a adesão terapêutica nas diversas componentes, no entanto a região do Oeste revelou taxas de iniciação, implementação e persistência mais elevadas.

De acordo com alguns estudos ⁽¹⁸⁻²¹⁾, os copagamentos por parte dos doentes diminuem a adesão à terapêutica. Neste estudo verificou-se que os doentes com custos inferiores apresentaram taxas de persistência mais baixas (4,8%) face aos doentes com custos superiores (5,3%). No entanto, doentes submetidos a tratamento com custos inferiores revelaram taxas de iniciação superiores (86%) comparativamente aos doentes com custos superiores (84%). E não se verificam diferenças entre as taxas de implementação (5,1 para doentes com custos <5€ vs 5,2% para doentes ≥5€). O mesmo se verificou quando analisados o poder de compra, doentes com maior poder de compra não experimentaram maiores taxas de iniciação, implementação e persistência. Estes achados podem dever-se, segundo Després et al.⁽¹⁰⁹⁾ (2016), aos doentes com menores despesas a nível da terapêutica poderem valorizar menos a mesma e apresentar taxas de adesão mais baixas. Também poderão ser consequência, da aquisição da TAH sem receita médica, ou ainda aquisição de terapêutica através de familiares ou sobras.

Considerando a classe farmacológica da TAH inicialmente prescrita, os ARAs são a classe farmacológica que em todas as componentes da adesão apresenta taxas superiores. Estes achados vão ao encontro dos obtidos na meta-análise conduzida por Kronish et al.⁽¹⁰⁹⁾ (2011) que revela um grau de consistência na demonstração de adesão superior a ARA e IECA face às restantes classes farmacológicas.

Estes resultados revelam que a maioria dos doentes, independentemente do medicamento inicialmente prescrito, tomam a TAH de forma descontinuada, interrompendo e reiniciando a TAH várias vezes ao longo do tempo. Este comportamento é alarmante, sendo importante, por parte dos médicos prescritores, identificar possíveis limitações à toma da TAH. A baixa adesão à TAH, nas diversas componentes, é uma temática que deve ter destaque, uma vez que a HTA é o fator de risco mais prevalente e relevante para o desenvolvimento de DCV, e estas continuam a ser uma das principais causas de mortalidade prematura e morbidade, bem como do aumento dos custos em cuidados de saúde^(26,27).

A avaliação e identificação dos fatores que influenciam a adesão TAH é fundamental, uma vez que o seu conhecimento permite a promoção de medidas que visam a melhoria dos resultados em saúde, bem como dos custos suportados pelo SNS, dos cuidados de saúde prestados aos doentes.

Após a análise dos resultados do estudo é importante ter em consideração algumas das limitações do estudo.

Embora no decorrer da dissertação tenha sido demonstrado que o estudo da adesão à terapêutica com recurso a bases de dados de prescrição e/ou faturação das farmácias é considerado *gold standart* para alguns componentes da adesão, estas apresentam algumas limitações. Em primeiro lugar, assumimos que os registos das bases de dados são completos e precisos, no entanto apenas nos dão uma estimativa real dos medicamentos prescritos e dispensados e não da toma real dos medicamentos pelos doentes. Em Portugal, onde a prescrição eletrónica é obrigatória e o processo de conferência das prescrições médicas é centralizada num centro de conferências de faturas nacional, esta metodologia deverá ser uma das principais fontes de informação. A especificidade desta metodologia, aumenta efetivamente quando não existe a possibilidade de adquirir os medicamentos a partir de outras fontes não registadas na base de dados (familiares, sobras entre outras fontes).

A suposição de que o dia da primeira aquisição da TAH reflete a primeira toma da TAH prescrita e que a duração teórica da TAH corresponde ao uso real, são outras limitações do estudo. No entanto, não seria expectável que os doentes continuassem a adquirir terapêutica sem a vontade de a tomar.

Devemos ter em conta a possível ausência de dados acerca de variáveis de confundimento tais como: história clínica, estilos de vida, doenças concomitantes, gravidade da doença, status socioeconómico real, entre outros fatores, que podem influenciar a adesão à TAH.

Apontamos, ainda, a inexistência de informação acerca da dose a tomar, uma vez que o SIARS não inclui a informação da posologia prescrita para cada embalagem dispensada. A ausência desta informação pode influenciar o valor MPR, uma vez que o número de dias de tratamento associado a cada embalagem adquirida, foi determinada com base na PMD para cada TAH.

Por último, apontamos como limitação do estudo a análise dos dados ter tido apenas em consideração a TAH prescrita no início do tratamento, independentemente de o mesmo ser substituído/complementado durante o período de observação.

Conclusões

Conclusões

O principal objetivo desta dissertação foi avaliar a influência do MG na adesão a TAH em doentes recém diagnosticados nas UCSP da região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

Apesar das várias opções terapêuticas disponíveis e eficazes no mercado, o controlo da PA mantém-se insatisfatório. Apesar das causas do baixo controlo da PA ainda não são serem bem claras, a baixa adesão à TAH é apontada como um dos principais fatores.

Nesta dissertação foi demonstrada uma baixa adesão à TAH, em todas as suas componentes, esta baixa adesão é particularmente alarmante, uma vez que esta doença é um importante fator de risco para a morbilidade e mortalidade das DCV em Portugal. Apesar da baixa adesão à TAH, este estudo demonstrou que não se verificam diferenças estatisticamente significativas na adesão à TAH (iniciação, implementação e descontinuação) entre os doentes recém-diagnosticados com HTA que inicialmente foram prescritos com terapêutica genérica e os doentes que foram inicialmente prescritos com terapêutica de marca.

Assim, face ao envelhecimento da população, o aumento da prevalência das doenças crónicas e ao avanço constante farmacoterapêutico, que têm contribuído para o aumento significativo dos encargos do SNS, os MG surgem como uma alternativa mais custo-efetiva. É necessário continuar a investir nos MG no sentido da contenção da despesa com medicamentos por parte do SNS bem como do cidadão. Permitindo a sustentabilidade dos sistemas de saúde e o aumento da acessibilidade de todos doentes aos medicamentos. No entanto, é vital a formação/educação para a utilização do MG, desmitificando as suas crenças, bem como esclarecer as suas dúvidas relativas ao MG.

Referências Bibliográficas

Referências bibliográficas

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(2):165–82.
2. WHO. Hypertensio.Key facts. 25 de agosto de 2021 [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 1].
3. Barreto M, Gaio V, Kislaya I, Antunes L, Rodrigues AP, Silva AC, et al. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico(INSEF 2015) Estado de saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Lisboa; 2016.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension. Vol. 36, *Journal of Hypertension.* 2018. 2284–2309 p.
5. Marques da Silva P, Lima MJ, Neves PM, Espiga de Macedo M. Prevalência de fatores de risco cardiovascular e outras comorbilidades em doentes com hipertensão arterial assistidos nos Cuidados de Saúde Primários: estudo Precise. *Rev Port Cardiol [Internet].* 2019;38(6):427–37.
6. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cited 2021 Jan 15]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
7. World Health Organization. Noncommunicable disease country profiles 2018. 2018 p. 155–7.
8. Carvalho AS, Santos P. Medication adherence in patients with arterial hypertension: The relationship with healthcare systems' organizational factors. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:1761–74.
9. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. GENEVA World Heal Organ [Internet]. 2003;
10. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: Longitudinal study of electronically compiled

- dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114–7.
11. Vrijens B, Geest S De, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705.
 12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;335(5):487–97.
 13. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(3):239–45.
 14. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: A proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7–8):1280–8.
 15. Raebel M, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research employing Electronic Databases. *Med Care [Internet]*. 2013;51:1–7.
 16. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(8):565–74.
 17. Krousel-Wood M, Holt E, Joyce C, Ruiz R, Dornelles A, Webber LS, et al. Differences in cardiovascular disease risk when antihypertensive medication adherence is assessed by pharmacy fill versus self-report: The Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults (CoSMO). *J Hypertens*. 2015;33(2):412–20.
 18. Baker-goering MM, Roy K, Howard DH. Relationship Between Adherence to Antihypertensive Medication Regimen and Out-of-Pocket Costs Among People Aged 35 to 64 With Employer-Sponsored Health Insurance. *Prev Chronic Dis*. 2019;16:1–6.
 19. Observatório Português dos Sistemas de Saúde. Relatório de Primavera 2013. Duas faces da saúde. OPSS [Internet]. 2013;
 20. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Medication adherence and

- use of generic drug therapies [Internet]. Vol. 15, American Journal of Managed Care. 2009. 450–456 p.
21. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: A review of systematic reviews. *Front Pharmacol.* 2013;4 JUL(July):1–16.
 22. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Mercado de medicamentos genéricos em Portugal. 2014;17.
 23. Investigadores da APOGEN e da GFK, Gomes A, Costa J, Duarte S. Medicamentos Genéricos Estudo De Perceção Sobre Conferência “Desafios Genéricos Da Saúde” 13 De Outubro De 2021. 2021;
 24. Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares A. Medicamentos Genéricos pouparam 462 milhões de euros em 2020. 2021;2021.
 25. INFARMED IP. Relatórios de monitorização mensal do mercado ambulatório [Internet]. Vol. 1. 2021.
 26. Abbafati C, Machado DB, Cislighi B, Salman OM, Karanikolos M, McKee M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–22.
 27. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2529–32.
 28. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021.
 29. PORDATA. Pordata - Base de Dados Portugal Contemporâneo [Internet]. [cited 2020 Nov 3].
 30. Bourbon M, Alves AC, Rato Q. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2019. 82 p.
 31. Abbafati C, Machado DB, Cislighi B, Salman OM, Karanikolos M, McKee M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.*

2020;396(10258):1223–49.

32. Direcção Geral da Saúde. A Saúde dos Portugueses: 2016. 2016;
33. Macedo Me De, Lima MJ, Silva Ao, Alcântara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal. Estudo PAP. Rev Port Cardiol [Internet]. 2007;26(May 2015):21–39.
34. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: Changes over a decade the PHYSA study. J Hypertens. 2014;32(6):1211–21.
35. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. Lancet [Internet]. 2016;387(10022):957–67.
36. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. Hypertension. 2020;(Cvd):285–92.
37. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes : A systematic review and meta-analysis. JAMA - J Am Med Assoc. 2015;313(6):603–15.
38. Perk J, Backer G De, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM. Recomendações Europeias para a prevenção da doença cardiovascular na prática clínica (versão de 2012). Eur Heart J. 2012;32(9):1161–70.
39. Oliveira GMM de, Mendes M, Malachias MVB, Morais J, Filho OM, Coelho AS, et al. Diretrizes de 2017 para manejo da hipertensão arterial em cuidados primários nos países de língua portuguesa. Rev Port Cardiol. 2017;36(11):789–98.
40. Ferreira RC, Macedo ME. A Hipertensão Arterial nos Cuidados de Saúde Primários, em Portugal : contributo para o conhecimento epidemiológico da população em 2013. Rev Factores Risco [Internet]. 2015;(36):47–56.
41. Pinto D, Rodrigues AP, Nunes B. Initial therapeutic choices for hypertension in the Portuguese Sentinel Practice Network. Rev Port Cardiol. 2018;37(8):657–63.
42. Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, Fiuza M. Prevalência e Padrões de Tratamento

- da Hipertensão Arterial nos cuidados de Saúde Primários em Portugal. Resultados do Estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(5):499–523.
43. Direção-Geral da Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Direção-Geral da Saúde Norma clínica nº 20/2011 Atualização 19/03/2013.
 44. Vrijens B, Geest S De, Hughes D, Kardas P, Demonceau J, Ruppard T, et al. ABC Ascertaining Barriers for Compliance. *Eur Commision.* 2012;542.
 45. Bugalho A, Carneiro AV. Intervenções para aumentar a adesão terapêutica em patologias crónicas [Internet]. NOC de Adesão Terapêutica. 2004.
 46. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal* [Internet]. 2008;11(1):44–7.
 47. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current situation of medication adherence in hypertension. *Front Pharmacol.* 2017;8(MAR):1–8.
 48. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219.
 49. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: A systematic review. *J Hypertens.* 2004;22(1):11–9.
 50. Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Wood GC, Schoenthaler A, Ogedegbe G, et al. Predictors of first-fill adherence for patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22(4):392–6.
 51. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;62(2):218–25.
 52. Uchmanowicz B, Chudiak A, Uchmanowicz I, Rosińczuk J, Froelicher ES. Factors influencing adherence to treatment in older adults with hypertension. *Clin Interv Aging.* 2018;13:2425–41.
 53. Hussein A, Awad MS, Mahmoud HEM. Patient adherence to antihypertensive

- medications in upper Egypt: a cross-sectional study. *Egypt Hear J.* 2020;72(29).
54. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, Falasca P, Novi M V., Baio G, et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens.* 2002;16(6):439–44.
 55. Hyre AD, Krousel-Wood MA, Muntner P, Kawasaki L, DeSalvo KB. Prevalence and predictors of poor antihypertensive medication adherence in an urban health clinic setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007;9(3):179–86.
 56. Criswell TJ, Weber CA, Xu Y, Carter BL. Effect of self-efficacy and social support on adherence to antihypertensive drugs. *Pharmacotherapy.* 2010;30(5):432–41.
 57. Zullig LL, Stechuchak KM, Goldstein KM, Olsen MK, McCant FM, Danus S, et al. Patient-reported medication adherence barriers among patients with cardiovascular risk factors. *J Manag Care Pharm.* 2015;21(6):479–85.
 58. Piercefield EW, Howard ME, Robinson MH, Kirk CE, Ragan AP, Reese SD. Antihypertensive medication adherence and blood pressure control among central Alabama veterans. *J Clin Hypertens.* 2017;19(5):543–9.
 59. Hasford J, Schröder-Bernhardi D, Rottenkolber M, Kostev K, Dietlein G. Persistence with antihypertensive treatments: Results of a 3-year follow-up cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(11):1055–61.
 60. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304–14.
 61. Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM, Trevisan R, et al. Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *Atheroscler Suppl [Internet].* 2016;21:1–8.
 62. Burnier M. Medication Adherence and Persistence as the Cornerstone of Effective Antihypertensive Therapy. *Am J Hypertens.* 2006;19(11):1190–6.
 63. Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM, Morisky DE. Relationship of treatment satisfaction to medication adherence: Findings from a cross-sectional survey among hypertensive patients in Palestine. *Health Qual Life Outcomes [Internet].*

- 2013;11(1):1.
64. Tajeu GS, Kent ST, Huang L, Bress AP, Cuffee Y, Halpern MT, et al. Antihypertensive Medication Nonpersistence and Low Adherence for Adults <65 Years Initiating Treatment in 2007-2014. *Hypertension*. 2019;74(1):35–46.
 65. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Medicamentos Genéricos- A máxima confiança. 2015.
 66. Correia A. Realidade dos medicamentos genéricos em Portugal. Infarmed IP [Internet]. 2018;20–1.
 67. Chernew ME, Shah MR, Wegh A, Stephen N, Juster IA, Rosen AB, et al. Impact Of Decreasing Copayments On Medication Adherence Within A Disease Management Environment. *Health Aff*. 2008;27(1):103–12.
 68. Shrank WH, Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Powell M, Schneeweiss S, et al. The Epidemiology of Prescriptions Abandoned at the Pharmacy. *Ann Intern Med*. 2010;153(10):633–40.
 69. Corrao G, Soranna D, Vecchia C La, Catapano A, Agabiti-Rosei E, Gensini G, et al. Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents. *Orig Artic*. 2014;32(5):1146–53.
 70. Wijk BL Van, Klungel OH, Heerdink ER, Boer A de. Generic Substitution of Antihypertensive Drugs : Does It Affect Adherence? *Ann Pharmacother*. 2006;40:15–20.
 71. Effect T, Change A, Medication G, Effectiveness D, Effects S. The Effect of an Apparent Change to a Branded or Generic Medication on Drug Effectiveness and Side Effects. 2013;96(26):90–6.
 72. Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK. Patients' Perceptions Of Generic Medications: Although. *Heal Aff*. 2009;28(2):546–56.
 73. Tian Y, Reichardt B, Dunkler D, Hronsky M, Winkelmayr WC, Bucsecs A, et al. Comparative effectiveness of branded vs. generic versions of antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic substances: a population-wide cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–12.
 74. Zhang S, Tao L, Yang Y, Kong T, Wu C, Wang Y, et al. Evaluation of blood

- pressure lowering effect by generic and brand- name antihypertensive drugs treatment : a multicenter prospective study in China. *Chin Med J (Engl)*. 2021;(3).
75. Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Med [Internet]*. 2015;13(1).
 76. Figueiras MJ, Marcelino D, Cortes MA. Medicamentos genéricos: crenças de senso-comum da população portuguesa. *Rev Port Clin Geral*. 2007;23:43–51.
 77. Duque M, Rocha C, Balteiro J. Adesão dos utentes aos medicamentos genéricos. *Rev Port Saude Publica [Internet]*. 2014;32(2):181–7.
 78. Quintal C, Mendes P. Underuse of generic medicines in Portugal: An empirical study on the perceptions and attitudes of patients and pharmacists. *Health Policy (New York) [Internet]*. 2012;104(1):61–8.
 79. Vallès JA, Barreiro M, Cereza G, Ferro JJ, Martínez MJ, Escribà JM, et al. A prospective multicenter study of the effect of patient education on acceptability of generic prescribing in general practice. *Health Policy (New York)*. 2003;65(3):269–75.
 80. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17(4):514–23.
 81. Raebel MA, Carroll NM, Ellis JL, Schroeder EB, Bayliss EA. Importance of Including Early Non-adherence in Estimations of Medication Adherence. *Physiol Behav [Internet]*. 2017;176(10):139–48.
 82. Bourgault C, Sénécal M, Brisson M, Marentette MA, Grégoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: A population-based study. *J Hum Hypertens [Internet]*. 2005;19(8):607–13.
 83. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–8.

84. Dougherty SL, Powers JD, Magid DJ, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, et al. The Association between Medication Adherence and Treatment Intensification with Blood Pressure Control in Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):303–9.
85. Steiner JF, Prochazka A V. The assessment of refill compliance using pharmacy records: Methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(1):105–16.
86. Takahashi Y, Nishida Y, Asai S. Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(2):123–9.
87. Halpern MT, Khan ZM, Schmier JK, Burnier M, Caro JJ, Cramer J, et al. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension*. 2006;47(6):1039–48.
88. Hall GC, Sauer B, Bourke A, Brown JS, Reynolds MW, Casale R Lo. Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(1):1–10.
89. Wettermark B, Zoerga H, Furu K, Korhonen M, Hallas J, Norgaard M. The Nordic prescription databases as a resource for pharmacoepidemiological research—a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:691–9.
90. Grimmsmann T, Himmel W. Discrepancies between prescribed and defined daily doses: A matter of patients or drug classes? *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(8):847–54.
91. Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M, Dartigues J. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:310–9.
92. Nielsen MW, Søndergaard B, Kjøller M, Hansen EH. Agreement between self-reported data on medicine use and prescription records vary according to method of analysis and therapeutic group. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(9):919–24.
93. Vink NM, Klungel OH, Stolk RP, Dening P. Comparison of various measures for assessing medication refill adherence using prescription data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:159–65.

94. Tavares A, Coelho MA, Rascôa CL. Perfil de Saúde 2015 e seus determinantes da Região de Lisboa e Vale do Tejo 2015. *ArsIvt.* 2015;1:1–297.
95. Barros PP, Machado SR, Simões J de A. Portugal. Health system review. *Heal Syst Transit [Internet]*. 2011;13(4):1–156.
96. Administração Central do Sistema de Saúde. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Facturas do SNS. Dados [Internet]. 2015;
97. Ministério da Saúde. Portaria n.º 137-A/2012 Diário da República, 1ª série, n.º 92, de 11 de maio de 2012.
98. Ministério da Saúde. Portaria n.º 195-D/2015, de 15 de Junho.
99. Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários [Internet]. *International Journal of Medical Informatics* 1999 p. 1–171.
100. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Classificação farmacoterapêutica de medicamentos - Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março. *Legis Farm Compil [Internet]*. 2014;
101. Coelho A, Vilares C, Caetano P. Adequabilidade de uma posologia padrão diária à prática clínica para 163 medicamentos anti-hipertensivos usados no tratamento da Hipertensão Arterial. *Rev Port Hipertens e Risco Cardiovasc.* 2017;
102. PRODATA. Poder de compra per capita nos municípios [Internet]. Available from: <https://www.pordata.pt/Municipios/Poder+de+compra+per+capita-118>
103. Administração Regional e Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Perfil de Saúde - Região de Lisboa e Vale do Tejo.
104. Instituto Nacional de Estatística. Inquérito Nacional de Saúde 2014_Instituto Nacional de Estatística. 2014.
105. Coelho A. Study protocol – Adherence to antihypertensive therapy: analysis of initiation, implementation, discontinuation and possible risk factors in portuguese primary care units. 2016;1–19.
106. Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM,

- Trevisan R. Off-patent generic medicines vs. off-patent brand medicines for six reference drugs: A retrospective claims data study from five Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *PLoS One*. 2013;8(12):1–9.
107. Gomes R, Do Nascimento EF, De Araújo FC. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad Saude Publica*. 2007;23(3):565–74.
108. Qvarnström M, Kahan T, Kieler H, Brandt L, Hasselström J, Bengtsson Boström K, et al. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(11):1955–64.
109. Després F, Forget A, Kettani FZ, Blais L. Impact of patient reimbursement timing and patient out-of-pocket expenses on medication adherence in patients covered by private drug insurance plans. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(5):539–47.