



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana dos Santos Matos

PERCEÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS POR DOENTES
HIPERTENSOS E SUA RELAÇÃO COM NÃO ADESÃO
VOLUNTÁRIA À TERAPÊUTICA

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada
orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco
e Professora Doutora Ana Cristina Gaspar Cabral e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana dos Santos Matos

**PERCEÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS POR DOENTES
HIPERTENSOS E SUA RELAÇÃO COM NÃO ADESÃO
VOLUNTÁRIA À TERAPÊUTICA**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco e Professora Doutora Ana Cristina Gaspar Cabral e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Outubro de 2020

AGRADECIMENTOS

Para a concretização deste trabalho em condições atípicas que todos vivemos este ano, 2020, face à pandemia de COVID-19, contei com muitas pessoas cujo apoio foi fundamental para o seu desenvolvimento.

Por isso agradeço,

Às minhas orientadoras, Professora Doutora Margarida Castel-Branco e Professora Doutora Ana Cabral, pela orientação, ajuda e disponibilidade demonstrada ao longo de todo o trabalho. Por todos os conselhos e incentivos fornecidos para a sua realização, mesmo após a necessidade em modificar o projeto prático inicial.

À Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo pela ajuda na alteração do tema face ao projeto inicial.

Aos meus pais, irmãos e restante família pelo carinho e apoio incondicional, pela dedicação e força que me deram para a elaboração deste trabalho, por acreditarem em mim e por me incentivarem a concretizar mais uma etapa académica.

Aos meus amigos e colegas, pela sua amizade e motivação dada ao longo desta grande jornada.

A todos, um grande obrigada do fundo do coração!

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	3
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	9
ÍNDICE DE TABELAS	11
ÍNDICE DE FIGURAS.....	11
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	13
PREÂMBULO.....	15
1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Adesão à terapêutica.....	17
1.1.1. Evolução do conceito de adesão	17
1.1.2. Classificação dos diferentes tipos de não adesão	18
1.1.3. Fatores que influenciam a adesão.....	20
1.1.3.1. Fatores socioeconómicos.....	21
1.1.3.2. Fatores relacionados com o sistema e equipa de cuidados de saúde	21
1.1.3.3. Fatores relacionados com o doente	22
1.1.3.4. Fatores relacionados com a condição clínica.....	24
1.1.3.5. Fatores relacionados com a terapêutica	24
1.2. O caso concreto da não adesão à terapêutica da Hipertensão Arterial	25
1.2.1. Consequências de uma não adesão à terapêutica anti-hipertensora	30
1.2.2. Intervenções que promovem a adesão à terapêutica anti-hipertensora	31
1.2.3. Tratamento da HTA.....	32
1.2.3.1. Tratamento não farmacológico.....	32
1.2.3.2. Tratamento farmacológico.....	32
1.2.3.2.1. Diuréticos.....	34
1.2.3.2.2. Modificadores do eixo renina-angiotensina.....	37
1.2.3.2.3. Bloqueadores da entrada de cálcio.....	39
1.2.3.2.4. Depressores da atividade adrenérgica.....	40
1.2.3.2.5. Vasodilatadores.....	43
1.2.4. Efeitos adversos e a sua relevância clínica.....	45
1.2.5. Métodos de avaliação da adesão.....	48
2. OBJETIVOS.....	51
2.1. Objetivo geral	51
2.2. Objetivos específicos.....	51
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	53
4. RESULTADOS	55
5. DISCUSSÃO	65
6. PERSPETIVAS FUTURAS.....	71
7. CONCLUSÃO	73
8. BIBLIOGRAFIA	75

RESUMO

Introdução

A Hipertensão Arterial é considerada um dos mais importantes fatores de risco da principal causa de mortalidade em Portugal e em todo o mundo: as doenças cérebro-cardiovasculares. Uma das principais variáveis que conduzem a um mau controlo da pressão arterial em doentes hipertensos é a falta de adesão à terapêutica. A adesão à terapêutica é influenciada por múltiplos fatores, que condicionam o seguimento das recomendações médicas relativas à toma da medicação, sendo um deles a presença de efeitos adversos percebidos com a medicação. Existem múltiplos métodos capazes de avaliar a adesão à terapêutica, sendo os questionários os mais utilizados na prática clínica.

Objetivo

O objetivo principal deste trabalho é analisar de que forma a percepção de efeitos secundários associados à terapêutica anti-hipertensiva é avaliada nos questionários de adesão à terapêutica anti-hipertensiva já validados na população portuguesa.

Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na *PubMed* para a recolha dos questionários de adesão à terapêutica, através de uma equação de pesquisa que incluiu os seguintes termos: “*medication adherence*”, “*patient adherence*”, “*instrument*”, “*scale*”, “*questionnaire*”, “*hypertension*”, “*antihypertensive agents*”, “*portuguese*”, “*Portugal*”.

A seleção dos artigos atendeu a critérios de inclusão previamente estabelecidos. Foram incluídos todos os artigos que utilizassem um questionário de adesão à terapêutica anti-hipertensiva, desde que esse questionário estivesse validado em português. Posteriormente, os questionários identificados foram comparados com base nos itens presentes em cada um, agrupando-os de acordo com as temáticas abordadas. Foram analisados e comparados os itens que avaliavam a presença ou percepção de efeitos adversos.

Resultados

Foram obtidos 66 artigos através da equação de pesquisa selecionada. Outros 2 artigos foram adicionados pela sua identificação em referências bibliográficas. Num total de 68 artigos obtidos, foram excluídos 64, uma vez que apenas 4 cumpriram os critérios de inclusão.

No total dos 4 questionários, foram analisados 41 itens, onde apenas 6 estavam possivelmente relacionados com os efeitos adversos da medicação. Outros itens avaliavam, por exemplo, razões económicas (em 3 itens), esquecimento (em 11 itens), conhecimentos acerca da doença (em apenas 1 item), crenças na medicação (em 6 itens) e adesão às medidas não farmacológicas (em 6 itens).

Conclusão

Existem poucos questionários validados na população portuguesa capazes de avaliar ou prever a adesão à medicação em indivíduos hipertensos. A análise revelou que os 4 questionários continham itens capazes de avaliar a perceção de efeitos adversos, contudo alguns deles não eram diretos, podendo originar múltiplas interpretações. Não existem grandes diferenças entre os questionários de adesão validados em português e aqueles que se encontram validados noutros países. São necessários estudos observacionais que avaliem, na prática, a relação entre a perceção de efeitos adversos e a adesão, para uma melhor confirmação do impacto negativo de efeitos adversos percebidos na decisão de toma da medicação.

Palavras-chave

Adesão à medicação; Anti-hipertensores; Efeitos adversos; Hipertensão arterial; Questionários de adesão.

ABSTRACT

Introduction

Arterial hypertension is considered one of the most important risk factors of the primary cause of mortality in Portugal and worldwide: brain-cardiovascular diseases. One of the main variables that lead to a bad control of blood pressure in hypertensive patients is the lack of adherence. Adherence to medication is influenced by multiples factors that conditionate the following of medical recommendations about taking medicines, and the presence of perceived adverse effects with medication is one of them. There are multiple measures available to assess adherence, although questionnaires are preferred in clinical practice.

Objective

The principal objective of this work is to analyse in which way the perception of adverse effects associated to antihypertensive medication is evaluated in adherence questionnaires validated in portuguese population.

Material and Methods

It was made a bibliographic research in PubMed to collect adherence questionnaires, through a research equation which included the following terms: “medication adherence”, “patient adherence”, “instrument”, “scale”, “questionnaire”, “hypertension”, “antihypertensive agents”, “portuguese”, “Portugal”.

The selection of the articles attended to a previously established inclusion criteria. All the articles that utilized at least one adherence questionnaire to antihypertensive medication, since it was validated in portuguese-portuguese were included. Then, questionnaires were compared based on their items, grouping them according to the topics covered. All the items that evaluated the presence or the perception of adverse effects were analysed and compared.

Results

66 articles were obtained using the selected research equation. Two other articles were added through their identification in the bibliographic references. In a total of 68 articles, 64 were excluded and only 4 fulfilled all the inclusion criteria.

In the total of 4 questionnaires, 41 items were analysed and only 6 were possibly related to adverse effects of medication. Other items evaluated, for example, economic reasons (in 3 items),

forgetfulness (in 11 items), knowledge about the disease (in only 1 item), beliefs about medication (in 6 items) and adherence to non-pharmacological interventions (in 6 items).

Conclusions

There are few questionnaires validated in Portuguese population with hypertension that are able to evaluate or predict medication adherence. The analysis revealed that all the 4 questionnaires had items that were capable of evaluate the adverse effects perception. However, some of those items aren't totally direct to adverse effects and are able to originate multiple interpretations. There isn't much difference between Portuguese adherence questionnaires and questionnaires validated in other countries. Future observational studies are necessary to evaluate the relationship between adverse effects perception and adherence, to estimate the negative impact of perceived adverse effects with the decision of taking antihypertensive drugs.

Keywords

Adherence questionnaires; Adverse effects; Antihypertensive drugs; Arterial hypertension; Medication adherence.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Medicamentos anti-hipertensores agrupados de acordo com a classificação farmacoterapêutica.....	33
Tabela 2 – Efeitos adversos mais frequentes das diferentes classes de anti-hipertensores..	44
Tabela 3 – Sumário dos artigos incluídos na análise qualitativa, ordenados cronologicamente	56
Tabela 4 – Itens dos questionários de adesão distribuídos pelas diferentes componentes temáticas.....	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fatores que influenciam a adesão à terapêutica	20
Figura 2 – Fluxograma PRISMA.....	55
Figura 3 – Questionário “Medida de Adesão aos Tratamentos” (Delgado e Lima, 2001)....	57
Figura 4 – Questionário “Hill-Bone Compliance Scale” (Nogueira-Silva <i>et al.</i> , 2016).....	58
Figura 5 – Questionário "Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension questionnaire short version" (Cabral <i>et al.</i> , 2017).....	59
Figura 6 – Questionário "8-item Morisky Medication Adherence Scale" (Cabral <i>et al.</i> , 2018)	61
Figura 7 – Itens dos questionários agrupados pelas diferentes temáticas abordadas.....	63
Figura 8 – Comparação das temáticas abordadas entre os diferentes questionários de adesão	64

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AD – Adrenalina

ARA – Antagonistas dos recetores da angiotensina

ARMS – *Adherence to Refills and Medications Scale*

ATI – Recetores da angiotensina II tipo I

AT2 – Recetores da angiotensina II tipo 2

AVC – Acidente vascular cerebral

BB – Bloqueadores beta-adrenérgicos

BEC – Bloqueadores da entrada de cálcio

BMQ – *Beliefs about Medicines Questionnaire*

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

ESC/ESH – Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Europeia de Hipertensão
(*European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*)

EUA – Estados Unidos da América

HBCS – *Hill-Bone Compliance Scale*

HDL – Lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoproteins*)

HTA – Hipertensão arterial

IECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

INR – *International Normalized Ratio*

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Lipoproteins*)

MASES – *Medication Adherence Self-Efficacy Scale*

MAT – Medida de Adesão aos Tratamentos

MEMS – Sistema de monitorização eletrónica (*Medication Event Monitoring System*)

MMAS – *Morisky Medication Adherence Scale*

MMAS-4 – 4-item *Morisky Medication Adherence Scale*

MMAS-8 – 8-item *Morisky Medication Adherence Scale*

MUAH – *Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension*

MUAH-16 – *Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension-16*

NA – Noradrenalina

OMS – Organização mundial da saúde

PERSYVE – *Perceived symptoms associated with antihypertensive drugs questionnaire*

RAM – Reação adversa medicamentosa

SEAMS – *Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale*

SNC – Sistema nervoso central

SNS – Sistema nervoso simpático

TAQPH – *Treatment Adherence Questionnaire for Patients with Hypertension*

PREÂMBULO

As doenças cérebro-cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo. Segundo o Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares de 2017 desenvolvido pela Direção-Geral da Saúde, cerca de 6432 pessoas morreram por acidente vascular cerebral (AVC) em 2015, verificando-se ainda cerca de 121515 episódios de internamento por patologias do aparelho circulatório.

A hipertensão arterial (HTA) é o principal fator de risco modificável que propicia o desenvolvimento destas doenças. No ano de 2015, cerca de 36% da população era hipertensa, sendo os idosos a classe etária mais afetada (Rodrigues *et al.*, 2019).

Por não apresentar sintomatologia típica, é considerada uma doença silenciosa, o que dificulta o seu diagnóstico, fazendo com que muitos doentes hipertensos não saibam que o são. Estima-se que apenas cerca de 69,8% dos hipertensos têm conhecimento da sua condição clínica (Rodrigues *et al.*, 2019).

Para travar a evolução da HTA pela permanência de valores de pressão arterial elevados, a medicação anti-hipertensora é importante. Estando comprovada pelas autoridades competentes no que respeita à sua eficácia, segurança e qualidade, apenas 71,3% dos doentes hipertensos estão controlados (Rodrigues *et al.*, 2019). Porque é que cerca de 30% dos doentes continuam com pressão arterial não controlada?

“Drugs don’t work in patients who don’t take them”

C. Everett Koop, M.D. (in Osterberg e Blaschke, 2005)

Prevê-se que a falta de adesão ao tratamento prescrito seja a principal causa para a ocorrência de valores tensionais não controlados. A problemática da não adesão já é considerada alarmante. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), apenas 50% dos doentes crónicos, em países desenvolvidos, é aderente à medicação, sendo esta percentagem menor nos países em desenvolvimento (WHO, 2003). A OMS reconhece ainda que a adesão é um processo dinâmico cujas intervenções com vista à sua promoção devem ser centradas no doente.

Mas quais as razões que levam os doentes a ser não aderentes? A temática da não adesão é complexa e multifatorial, onde muitas vezes a causa do não seguimento do regime terapêutico se deve principalmente à terapêutica implementada: tolerabilidade, posologia,

duração e custos associados. As reações adversas são das principais razões que levam à interrupção ou descontinuação voluntária do tratamento.

O estudo das reações adversas possíveis e prováveis é feito ao longo dos ensaios clínicos randomizados e controlados. Porém, não são possíveis de evitar, condicionando a adesão aos anti-hipertensores. Doentes que percebem reações adversas podem, de forma voluntária, descontinuar ou interromper a toma dos anti-hipertensores.

Nesse sentido, este trabalho pretende analisar os questionários de adesão na medida em que estes têm capacidade de relacionar uma não adesão voluntária à percepção de efeitos adversos dos anti-hipertensores.

Neste documento, é feita uma parte introdutória com a temática da adesão e dos fatores que a influenciam, com foco na área dos anti-hipertensores, mencionando os principais efeitos adversos das diferentes classes terapêuticas utilizadas para o tratamento da HTA. É descrita a metodologia utilizada, com os pormenores da pesquisa bibliográfica realizada, bem como os resultados e a discussão dos mesmos. Por fim, é ainda apresentada uma conclusão dos pontos principais do trabalho, bem como algumas das perspectivas futuras a considerar.

I. INTRODUÇÃO

I.1. Adesão à terapêutica

I.1.1. Evolução do conceito de adesão

A compreensão do conceito de adesão advém das alterações da relação médico-doente ao longo do tempo. Em tempos mais antigos, os cuidados eram providenciados de acordo com a interpretação dos sintomas do doente pelo médico, onde não existiam exames complementares de diagnóstico. A criação de instituições hospitalares associadas aos conhecimentos médicos permitiram um diagnóstico mais exato. Porém, o médico era entendido como um pai para os seus doentes, que se esperavam obedientes às suas indicações. Com o final do século XIX e início do século XX, a evolução das condições sociais permitiram uma alteração da relação médico-doente. O paternalismo médico foi contestado, privilegiando-se uma boa comunicação entre o médico e o doente, tendo este uma participação ativa no que respeita o seu estado de saúde (Kaba e Sooriakumaran, 2007).

Esta participação ativa permite ao doente trocar informações com o seu médico a fim de chegarem a uma melhor opção terapêutica, podendo o doente livremente escolher seguir ou não as indicações médicas. Segundo a OMS, a adesão é definida como sendo “a extensão do comportamento do doente face às recomendações do seu profissional de saúde em relação à toma da medicação, adoção de uma dieta adequada e alterações dos estilos de vida” (WHO, 2003).

Por vezes, *compliance* é confundida com adesão, no entanto estes termos não são essencialmente sinónimos. *Compliance* é entendida como a toma correta da medicação prescrita, no entanto associada a um domínio paternalista, onde o médico espera que o doente se limite a obedecer a todas as recomendações clínicas fornecidas (Bissonnette, 2008; Gould e Mitty, 2010). Desde logo, a informação é debitada, não tendo em conta a opinião do próprio doente a possíveis ajustamentos, por exemplo, no esquema posológico. Caso o doente não seja *compliant* com a toma da medicação, Gould e Mitty (2010) defendem que o médico necessita de ser mais persuasivo para garantir a obediência por parte do doente. A adesão, por sua vez, contrapõe-se ao termo anterior na medida em que todas as recomendações médicas são estipuladas com a colaboração do doente, deixando totalmente de lado um médico “dominante” na toma de decisão acerca do estado de saúde dos seus doentes (Gould e Mitty, 2010). O doente passa a ser visto como tendo autonomia e capacidade de decisão acerca de questões que lhe digam respeito. Num caso em que o doente seja não aderente, Gould e Mitty (2010) defendem também que o médico deve comunicar com o doente a fim

de perceber qual a razão e tomar medidas corretivas para que o doente seja aderente, não necessitando de persuadir o mesmo a obedecer ao que lhe é dito. Assim, uma boa adesão é representada por um doente autónomo que concorda com as recomendações fornecidas antes de as seguir, não se limitando apenas a obedecer ao que foi estipulado com o médico (WHO, 2003; Bissonnette, 2008; Vrijens *et al.*, 2012).

Há ainda autores que dividem o processo de adesão à terapêutica em três etapas (Vrijens *et al.*, 2012; Burnier e Egan, 2019):

- Iniciação – corresponde à toma da primeira dose da medicação prescrita.
- Implementação do regime posológico – indica o período durante o qual o doente cumpre o regime posológico prescrito, que se verifica desde a iniciação até à toma da última dose.
- Descontinuação da medicação – diz respeito ao término da terapêutica antes do que estava previsto, quando há omissão da dose seguinte e, após esta, não se verifica mais nenhuma toma.

Define-se, ainda, persistência como sendo o período de tempo desde que o doente iniciou a terapêutica e o momento em que tomou a última dose antes da descontinuação, onde termina a terapêutica (Cramer *et al.*, 2008; Vrijens *et al.*, 2012). É possível afirmar que este conceito está intimamente relacionado com a adesão à terapêutica, uma vez que o seguimento de um regime posológico através da toma correta da medicação durante o período de tempo proposto, sem que ocorram interrupções, garante que o doente é aderente à medicação.

1.1.2. Classificação dos diferentes tipos de não adesão

A não adesão à terapêutica, quando se usa como critério a intencionalidade, pode ser classificada em voluntária/intencional ou involuntária/não intencional (Wroe, 2002; Lehane e McCarthy, 2007; Mukhtar *et al.*, 2014).

Um doente apresenta uma não adesão voluntária quando, de forma intencional e consciente, toma a decisão de não tomar corretamente a medicação que lhe foi prescrita ou de não seguir as instruções fornecidas pelo profissional de saúde para a melhoria da sua condição clínica. Envolve uma participação ativa do doente que decide seguir ou não a terapêutica recomendada pelo profissional de saúde devido, por exemplo, a crenças na medicação, que se relacionam com a necessidade e preocupações relativamente à sua toma. Doentes sem consciência da necessidade da medicação para o tratamento da sua condição

clínica decidem voluntariamente não a tomar, assim como doentes com receio dos efeitos negativos que advêm do seu uso, como a dependência, toxicidade ou efeitos adversos. Em contraposição, quando a percepção da necessidade da toma se sobrepõe às preocupações, maior é a adesão voluntária (Salgado *et al.*, 2013). Assim, estar consciente da necessidade da medicação encontra-se aliada a uma adesão à terapêutica, assim como doentes convencidos de que a medicação permite o controlo da evolução da doença (Schüz *et al.*, 2011).

Por outro lado, a não adesão involuntária ocorre quando o doente, de forma inconsciente, não toma a medicação que havia sido prescrita. Por exemplo, a administração correta de formulações farmacêuticas pode não ser conseguida devido a incapacidades físicas e/ou mentais ou a incapacidades económicas para adquirir a medicação, fazendo com que o doente seja não aderente involuntariamente, assim como o esquecimento que dificulta a toma da medicação e o entendimento dos objetivos da mesma. Schüz e colaboradores (2011) defendem que doentes convencidos de que os médicos prescrevem medicamentos em demasia e não têm tempo para lhes providenciar informações acerca da necessidade da medicação para a sua doença estão mais propensos a esquecerem-se de tomar a medicação. No entanto, o esquecimento pode também dever-se à presença de outras patologias debilitantes que tendem a aparecer com a idade.

A não adesão pode ainda ser classificada em primária ou secundária, sendo não adesão primária a ausência da aquisição da medicação prescrita pelo doente e secundária quando há aquisição da medicação, no entanto esta não é tomada corretamente, tal como foi prescrita (Fischer *et al.*, 2010; Solomon e Majumdar, 2010).

Fallis e colaboradores (2013) defendem que os doentes podem não estar conscientes para a necessidade e importância de levantar os novos medicamentos prescritos. No entanto, as razões de cariz financeiro são talvez as mais impactantes no momento de aquisição de uma nova medicação. Por exemplo, um doente pode não adquirir a nova medicação por não possuir capacidades financeiras para suportar os custos envolvidos, ou pelo facto de ainda possuir medicamentos suficientes em casa.

Porém, Lee e colaboradores (2018) defendem que a razão mais predominante responsável pela não adesão primária é a percepção do doente em relação à efetividade, riscos e necessidade da toma da medicação, sendo também um fator importante na não adesão voluntária. Os doentes podem não adquirir a nova medicação por duvidarem da efetividade da mesma no controlo ou tratamento da condição clínica, tornando-os reticentes na compra do medicamento, bem como da sua toma. Outro fator importante destacado pelos mesmos

autores é a polimedicação. A aquisição de múltiplos medicamentos condiciona a adesão primária devido à complexidade do regime posológico implementado em indivíduos com diferentes comorbidades (Lee *et al.*, 2018).

Uma vez que existem múltiplos fatores que influenciam a não adesão voluntária, involuntária, primária e secundária, estes passam a ser abordados com mais detalhe em seguida.

1.1.3. Fatores que influenciam a adesão

A adesão é influenciada por uma diversidade de fatores que têm impacto na tomada de decisão perante o tratamento proposto para determinada patologia, tornando o doente não aderente (WHO, 2003; Roldan *et al.*, 2018). Assim, a OMS assume a adesão como sendo “um fenómeno multifatorial determinado pela interação de 5 dimensões ou fatores”. A Figura 1 esquematiza os fatores que influenciam a adesão à terapêutica por parte dos doentes e que estão interligados entre si, revelando igual importância (WHO, 2003).

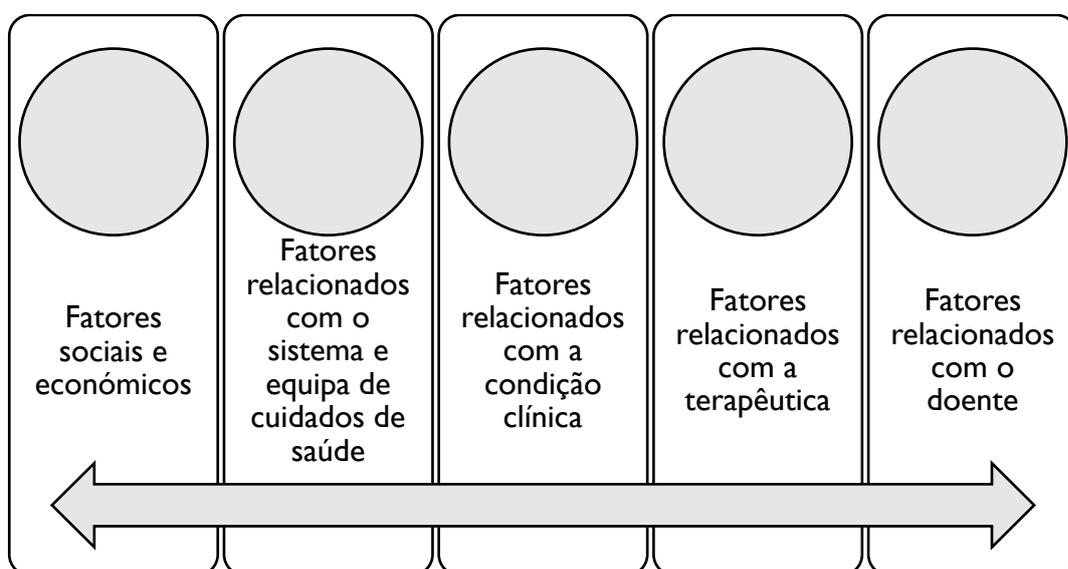


Figura 1 – Fatores que influenciam a adesão à terapêutica.

A seta ilustrada enfatiza a transversalidade dos fatores existentes que influenciam a adesão à terapêutica, não havendo um fator mais importante do que outro. Todos os fatores são relevantes e devem ser avaliados em conjunto a fim de averiguar uma não adesão e possíveis causas para a sua ocorrência.

1.1.3.1. Fatores socioeconómicos

Os fatores socioeconómicos estão, muitas vezes, intimamente ligados com uma não adesão primária, pois condicionam desde o início a obtenção da formulação farmacêutica prescrita (Costa *et al.*, 2015).

A pobreza, o desemprego, a baixa escolaridade, condições de vida instáveis, dificuldades de acesso aos centros de saúde e elevados custos em transportes, assim como a cultura dos doentes, têm um grande impacto negativo na aquisição e, conseqüentemente, na toma da medicação. Doentes com maiores dificuldades financeiras apresentam uma maior probabilidade do não seguimento terapêutico, por priorizarem a aquisição de bens alimentares em detrimento dos medicamentos (WHO, 2003).

A OMS também enumera o grau de literacia e o suporte familiar como fatores que afetam a adesão (WHO, 2003). Indivíduos com pouca literacia em saúde apresentarão mais preocupações acerca da efetividade da medicação na promoção da qualidade de vida, aliando-se a dificuldades em entender a necessidade da terapêutica implementada, fazendo com que fiquem reticentes no momento da toma por falta de conhecimentos adequados. A ausência de suporte familiar pode associar-se a uma não adesão primária (Lemstra *et al.*, 2018). Um acompanhamento familiar pode ser útil na compreensão das dificuldades do doente na toma da medicação ou nas dúvidas e preocupações acerca da medicação ou da doença. Assim, um bom suporte familiar pode ter benefícios em doentes com literacia reduzida, por exemplo. O'Brien e colaboradores (1992) defendem o suporte familiar e social como sendo fundamental para a promoção da adesão.

1.1.3.2. Fatores relacionados com o sistema e equipa de cuidados de saúde

O funcionamento do sistema de saúde e o desempenho dos profissionais na prestação de cuidados de saúde têm um papel fundamental na adesão à terapêutica. Por exemplo, a adesão à medicação pode ver-se comprometida quando não existe uma boa comunicação entre o doente e o seu profissional de saúde. Diversos estudos demonstram que uma boa relação entre os dois é uma mais valia para assegurar a adesão à terapêutica e o seguimento de todas as recomendações para melhoria da sua saúde (O'Brien *et al.*, 1992; Sapra *et al.*, 2014; Georgopoulou *et al.*, 2018).

Para além da comunicação entre o doente e o profissional de saúde, também a participação ativa do doente nas decisões relativas ao seu processo terapêutico é fundamental para a

promoção da adesão ao mesmo (Burnier e Egan, 2019). A probabilidade de um doente ser aderente às recomendações clínicas do médico é maior quando o doente se encontra consciente da sua situação clínica e da terapêutica da qual necessita. Ao sentir que pode confiar no profissional de saúde que o acompanha e que tem em conta as suas preocupações e necessidades, o doente considera seguir todas as medidas instituídas como sendo o melhor contributo à sua saúde.

A existência de estruturas físicas e funcionais que garantam o acesso aos cuidados de saúde e o bom desempenho de todos os profissionais na prestação de cuidados relaciona-se com altos níveis de adesão. Como tal, em países mais precários onde os reembolsos das despesas em saúde são escassos ou inexistentes, o problema de não adesão é mais visível (Carvalho e Santos, 2019).

O tempo das consultas médicas pode também ser um fator importante, fazendo com que o doente se torne não aderente. Se a consulta for demasiado rápida, o doente pode não se sentir à vontade para transmitir todas as suas preocupações, inseguranças e dúvidas em relação à medicação, influenciando a sua toma. Noutros casos, por estar a faltar ao emprego para ir à consulta, pode sentir-se menos confortável para pedir todos os esclarecimentos que considera necessários em relação à medicação, o mesmo acontecendo nas farmácias aquando da compra do medicamento. Segundo a OMS, o baixo desenvolvimento dos serviços de saúde, poucos ou nenhuns reembolsos dos encargos com a medicação, formação inadequada de profissionais de saúde e pouco conhecimento acerca da adesão são outros exemplos dos fatores relacionados com o sistema de saúde e a equipa de cuidados de saúde que influenciam negativamente a adesão à terapêutica, condicionando a toma voluntária da medicação (WHO, 2003).

1.1.3.3. Fatores relacionados com o doente

Para além da não-aceitação do diagnóstico da doença, outras razões que contribuem para o não seguimento do esquema terapêutico prescrito são as crenças na medicação que têm um grande impacto na decisão voluntária da toma da medicação. Horne e Weinman (1999) defendem que as crenças na medicação predizem mais a adesão do que fatores sociodemográficos ou clínicos.

Em 2013, Horne e colaboradores conduziram uma meta-análise que revelou uma relação estatisticamente significativa entre crenças e adesão da medicação em 22 doenças crónicas,

concluindo que muitas das crenças detêm-se nos efeitos negativos da medicação, fazendo com que os indivíduos se tornem não aderentes (Horne *et al.*, 2013).

Gagnon e colaboradores (2017) defendem que as crenças negativas (preocupações) são as que mais impacto têm na decisão voluntária da toma da medicação. O doente com crenças negativas tem receio dos efeitos que possa vir a experienciar, como efeitos adversos, dependência, toxicidade a longo prazo ou outros efeitos disruptivos, tornando-o não aderente à terapêutica. Estes indivíduos sobrepõem as suas preocupações e receios em relação às necessidades e efetividade da medicação. Em oposição, doentes conscientes de que a medicação prescrita é necessária ao tratamento da sua condição clínica, acreditando nos benefícios relativos à sua efetividade e melhoria da qualidade de vida, apresentam crenças positivas face à medicação. O doente com consciência de que tomar a medicação é benéfico no controlo da doença é aderente à terapêutica implementada. Wilhem e colaboradores (2018) desenvolveram um trabalho acerca da relação necessidade-preocupação e adesão, onde verificaram que doentes hipertensos cujas crenças assentam essencialmente na necessidade eram aderentes à terapêutica. Todavia, doentes preocupados com a medicação eram não aderentes, uma vez que as suas preocupações ultrapassam as crenças relativas às necessidades.

O *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) é um questionário que avalia as crenças na medicação através de duas escalas: uma de “Necessidade”, com 5 itens, e outra de “Preocupação”, com 6 itens. Através destas escalas, o BMQ é capaz de estabelecer uma relação Necessidade-Preocupação predizendo se o doente é ou não aderente, sendo que quanto mais positiva for a essa relação, maior é a importância que o doente atribui à toma da medicação, sendo mais aderente (Salgado *et al.*, 2013).

Os conhecimentos acerca da condição clínica, dos fármacos necessários ao seu tratamento e controlo, e influências externas como familiares, comunicação social e até a cultura do indivíduo podem também influenciar negativamente a decisão de toma da medicação incentivada pelo profissional de saúde (WHO, 2003).

Indivíduos cujo estado de saúde se encontra muito debilitado pela presença de comorbilidades debilitantes motoras ou psiquiátricas podem, involuntariamente, ser não aderentes, pela incapacidade em entender as instruções da terapêutica, falta de destreza manual influenciando a administração, ou esquecimento. O *stress* psicológico e a ansiedade relativa ao aparecimento de efeitos adversos também são fatores relacionados com o doente com influência na adesão (WHO, 2003).

1.1.3.4. Fatores relacionados com a condição clínica

Os fatores relacionados com a condição clínica estão, muitas vezes, ligados a uma não adesão involuntária aquando da presença de incapacidades físicas, comorbilidades psiquiátricas ou demência que levam ao esquecimento, dificultando a toma da medicação (WHO, 2003).

A presença de outras comorbilidades pode induzir, assim, a decisão de interrupção da medicação, ainda que involuntária. Por outro lado, o grau de severidade de uma dada doença e da sintomatologia associada podem também influenciar a descontinuação voluntária do medicamento, quando, por exemplo, o doente não visualiza melhorias da sua condição clínica com o uso prolongado da medicação.

1.1.3.5. Fatores relacionados com a terapêutica

A adesão pode ver-se influenciada pela própria terapêutica devido ao seu regime posológico, reações adversas medicamentosas (RAM), administração inadequada de uma dada formulação farmacêutica e polimedicação, entre outros.

A toma do mesmo medicamento várias vezes ao dia pode induzir o doente a ser não aderente por erros de medicação. Por exemplo, apresentar dificuldades em lembrar-se da posologia correta, considerar erradamente que apenas 2x/dia em vez de 4x/dia é suficiente para a efetividade do tratamento e consequente obtenção dos resultados clínicos pretendidos, ou ainda combinar doses para facilitar a toma (por exemplo, em vez de tomar um comprimido 4x/dia, reduzir essa toma para 2x/dia ingerindo o dobro dos comprimidos). Nestes casos, apesar de o doente tomar a medicação, é considerado não aderente por toma inadequada e incorreta ao não seguir o esquema posológico instituído pelo médico.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, uma RAM é definida como “uma reação nociva e não intencional a um medicamento”. Existem vários tipos de RAM, classificadas alfabeticamente de A a G (Aronson e Ferner, 2005). Neste trabalho, o principal foco são as RAM tipo A, previsíveis farmacologicamente, às quais chamamos normalmente de efeitos adversos ou secundários. Os efeitos adversos são das principais razões para uma não adesão voluntária. Considerando que se sentiam melhor antes da iniciação da terapêutica farmacológica, ou pensarem que determinado sintoma se deve a um dado medicamento, mas sem que exista qualquer relação causa-efeito estabelecida, os doentes acabam por interromper ou descontinuar voluntariamente a medicação. O tratamento de uma RAM culmina numa “prescrição em cascata”, originando a toma múltipla de medicamentos, frequente em idosos, que aumenta o risco de efeitos adversos e interações farmacológicas, bem como o aumento

das despesas em saúde, tendo impactos negativos na adesão à terapêutica (Maher *et al.*, 2014). A polimedicação aliada a um regime posológico com elevada complexidade em indivíduos, por vezes, já debilitados fisicamente ou mentalmente, ou menos crentes nos benefícios da medicação, está associada a uma menor adesão (Horne *et al.*, 2013; Scala *et al.*, 2018).

Os fatores relacionados com o doente no que dizem respeito às incapacidades motoras estão associadas a complicações na implementação da terapêutica pelas dificuldades que estes doentes apresentam na utilização correta das formulações farmacêuticas. Por exemplo, doentes fisicamente incapacitados podem não conseguir administrar uma injeção de insulina, ou utilizar corretamente uma bomba inalatória, fazendo com que não sigam o tratamento recomendado.

O grupo mais propício a não aderir, involuntariamente, à terapêutica é o grupo dos idosos, ainda que todas as classes etárias possam ser não aderentes. Com o avanço da idade, os indivíduos são alvo de alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, tornando-se mais vulneráveis (Anathhanam *et al.*, 2012), desenvolvendo diferentes patologias que culminam, inevitavelmente, na toma de múltiplos medicamentos, muitas vezes associada a um regime posológico de elevada complexidade. Idosos polimedicados incapazes de gerir a sua medicação podem ser não aderentes, ainda que de forma involuntária. No entanto, a problemática da polimedicação pode simplesmente tornar o indivíduo não aderente voluntariamente à terapêutica pela complexidade posológica ou involuntariamente devido a erros de medicação inconscientes.

Outros fatores relacionados com a terapêutica que influenciam a adesão são a duração do tratamento, frequentes alterações posológicas e aumentos ou reduções consecutivas de dose, por exemplo, a toma de varfarina de acordo com o INR (*International Normalized Ratio*). Fraca tolerabilidade à medicação ou efeitos benéficos não imediatos são outros entraves à adesão relacionados com a terapêutica (WHO, 2003; Roldan *et al.*, 2018; Burnier e Egan, 2019).

1.2. O caso concreto da não adesão à terapêutica da Hipertensão Arterial

A HTA é, hoje, considerada um dos mais importantes fatores de risco que propiciam o desenvolvimento de doenças cérebro-cardiovasculares, que continuam a ser uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo (Wu *et al.*, 2015; Ministério da Saúde, 2018). Clinicamente, a HTA é considerada assintomática devido à ausência de sintomas associados à elevação dos valores da pressão arterial, no entanto alguns doentes reportam

dores de cabeça, tonturas, palpitações, fadiga, alterações de humor e depressão, estando sob medicação anti-hipertensora ou não (Kjellgren *et al.*, 1998). São considerados sintomas pontuais, sendo a sua relação com a HTA duvidosa.

A medicação anti-hipertensora colmata a presença destes sintomas, porém pode aumentar a presença de outros derivados da sua ação farmacológica. Krecthy e colaboradores (2015) defendem que a prevalência de efeitos secundários ao efeito hipotensor desejado se relaciona com variáveis de carácter biológico, social e psicológico.

A HTA também é classificada como sendo uma doença crónica, requerendo um tratamento prolongado no tempo que assenta, essencialmente, no controlo dos valores tensionais a fim de evitar complicações futuras nos órgãos-alvos. Contudo, a principal causa de inefetividade do controlo dos valores de pressão arterial em doentes hipertensos resume-se à falta de adesão à terapêutica implementada nestes indivíduos (WHO, 2003). Segundo uma meta-análise desenvolvida por Abegaz e colaboradores (2017), a não adesão à medicação anti-hipertensora ronda os 45%.

Os fatores responsáveis por uma falta de adesão podem ser aplicados a todos os medicamentos. Mas foquemo-nos agora no caso concreto da medicação anti-hipertensora para o controlo da HTA.

Fatores socioeconómicos

Se o doente não tem estabilidade financeira para adquirir determinado medicamento é não aderente pela não aquisição do mesmo. Os fatores socioeconómicos são transversais às patologias. A particularidade da medicação anti-hipertensora, comum a muitos outros grupos farmacológicos, é a existência de genéricos, por definição mais baratos em relação ao medicamento de referência, o que facilita a aquisição da medicação cuja substância ativa é necessária ao controlo da pressão arterial elevada.

Também a literacia em saúde surge como sendo um fator importante. Um maior conhecimento acerca da HTA e dos anti-hipertensores encontrar-se-á aliado a uma maior consciência da necessidade de toma da medicação para prevenção de complicações graves no futuro, associados à progressão da doença.

Fatores relacionados com o sistema e equipa de cuidados de saúde

O acompanhamento das intervenções terapêuticas implementadas para o controlo da pressão arterial em doentes hipertensos é realizado, principalmente, em consultas médicas. Segundo o Regulamento n.º 724/2019, que regula os tempos padrão das consultas médicas, o tempo recomendado para uma consulta de Medicina Geral e Familiar em Portugal é de 15 a 30 minutos, sendo que se a consulta for para renovação de prescrições crónicas, o tempo recomendado reduz-se para 5-15 minutos. Os doentes hipertensos também podem ser seguidos em consultas de Cardiologia, cujo tempo padrão para uma primeira consulta e consulta de acompanhamento é de 40 e 20 minutos, respetivamente, de acordo com o Regulamento n.º 724/2019.

Quando a terapêutica é iniciada, as consultas assentam, essencialmente, na explicação da eficácia e riscos da medicação, para além das recomendações posológicas. No entanto, nas consultas seguintes, onde as prescrições são renovadas, o objetivo é verificar o controlo da pressão arterial com a terapêutica previamente implementada e as preocupações do doente podem envolver, por exemplo, os sintomas que possam ter aparecido. Com o reduzido tempo para as consultas, a garantia de que o doente entendeu todas as explicações acerca da eficácia, necessidade e segurança da medicação, assim como o aparecimento de possíveis efeitos adversos, pode não ser conseguida. Surge, assim, a importância de uma boa comunicação com o médico de família e de uma relação baseada na confiança, onde poderá ajudar um bom aproveitamento do tempo estipulado para a consulta. Nestes casos, o doente sente-se mais confortável para explicar tudo aquilo que o preocupa ou quais as razões para não seguir o tratamento – por exemplo, razões monetárias, indisposição com a toma da medicação ou efeitos adversos – que, mediante as intervenções necessárias, ajudarão a contornar os receios do doente. Uma boa relação com o profissional de saúde faz com que o doente saia da consulta motivado para continuar aderente à terapêutica.

Também o farmacêutico desempenha um papel importante na educação e aconselhamento do doente. Por exemplo, no momento da dispensa da medicação, o farmacêutico pode aconselhar o doente acerca da sua toma, relembrando as instruções de administração, os efeitos adversos mais frequentes, cuidados a ter com a alimentação e outras recomendações com vista a modificar os maus hábitos enraizados de alguns doentes. Pode também ajudar o doente a gerir a sua medicação, evitando o esquecimento ou incómodos associados a uma polimedicação, fornecendo materiais escritos ou caixas organizadoras (*pill-boxes*). Dessa forma, a adesão é promovida, pelo que o doente decide voluntariamente tomar o medicamento prescrito sabendo que está a ser tratado por profissionais de saúde que zelam pelo seu bem-

estar. A literatura indica que as intervenções conduzidas pelos farmacêuticos no que dizem respeito à educação acerca da terapêutica anti-hipertensora e aconselhamento de estilos de vida saudáveis estão relacionadas com um maior controlo da HTA, com aumento da adesão à medicação (Cheema *et al.*, 2014).

Fatores relacionados com o doente, condição clínica e terapêutica

É essencial mencionar estes últimos fatores em conjunto porque estão intimamente relacionados no que diz respeito à HTA.

Pelo facto de a HTA ser uma doença silenciosa, sem que haja sintomatologia que necessite de ser medicada, prevê-se uma não adesão voluntária. O doente tende a não aceitar a terapêutica farmacológica, pois se não sente qualquer sintoma ou sinal que necessite de ser tratado, não compreende a razão de tratar algo que aparentemente não existe. Ao iniciar a terapêutica, podem aparecer sintomas inesperados, associados às respetivas classes terapêuticas de anti-hipertensores. Para além disso, o doente pode crer que a medicação não funcionará e apenas lhe trará efeitos indesejáveis que o farão sentir pior, ou recear o aparecimento de todos os efeitos adversos mencionados no folheto informativo após uma leitura aliada a uma incorreta interpretação da informação fidedigna nele contemplada, não iniciando a terapêutica prescrita e colocando em causa o tratamento para o controlo da HTA. Em contraposição, a doentes com receios da progressão da doença e das suas complicações futuras pelo não controlo dos valores da pressão arterial, revelando crenças positivas acerca da efetividade da medicação anti-hipertensora, associa-se uma adesão mais elevada (Wilhem *et al.*, 2018; Al-Noumani *et al.*, 2019). Vejamos o exemplo de doentes que se encontram em prevenção primária e secundária: é imperativo a adoção de medidas farmacológicas e não farmacológicas a fim de evitar um primeiro evento cardiovascular ou novos eventos caso sejam, respetivamente, doentes em prevenção primária ou secundária (Piepoli *et al.*, 2016; Williams *et al.*, 2018). Enquanto que os doentes, estando em prevenção de um primeiro evento cardiovascular, apresentarão mais “preocupações” (isto é, crenças negativas) em relação à medicação, os doentes com episódios cardiovasculares anteriores (por exemplo, EAM ou angina de peito) terão mais “necessidades” (isto é, crenças positivas) a fim de evitar novos eventos, sendo aderentes à terapêutica.

A HTA é uma doença crónica e, como tal, necessita de tratamento de longa duração e monitorização para garantir o controlo da pressão arterial. A persistência da toma da medicação é, assim, essencial, de forma a prevenir o desenvolvimento de lesões em órgãos-

alvo. Quando o doente toma a medicação como se tratasse uma condição aguda e, nos dias em que se sente melhor, opta por não a tomar ou escolhe os dias em que toma a medicação (como por exemplo não a tomar aos fins-de-semana, férias ou feriados), diz-se que é persistente, no entanto não aderente pela fraca implementação do regime terapêutico prescrito (Vrijens *et al.*, 2017). Por outro lado, se o doente decidir descontinuar a medicação torna-se não persistente pelo não seguimento do esquema posológico implementado e, consequentemente, não aderente.

As *guidelines* mais recentes (Williams *et al.*, 2018) recomendam a combinação de dois anti-hipertensores para iniciar a terapêutica em indivíduos com HTA, sendo a monoterapia reservada para algumas situações específicas, como indivíduos com HTA grau I de baixo risco com pressão arterial sistólica acima de 150 mmHg, indivíduos de elevado risco com pressão arterial normal-alta ou idosos mais fragilizados. É ainda preconizada a importância da utilização de uma associação fixa para não comprometer a adesão. Porém, em hipertensos cuja pressão arterial continua elevada mesmo com a combinação dupla, é necessária a implementação de um novo anti-hipertensor. Esta adição leva a alterações ao esquema posológico inicial que negativizam a adesão à terapêutica. Para além disso, doentes hipertensos, em geral, apresentam outras comorbilidades metabólicas como diabetes, dislipidémias e obesidade aliadas à pressão arterial elevada (Síndrome Metabólica), sendo polimedicados (Silva *et al.*, 2019).

Os efeitos adversos são um problema real que não pode ser evitado, correspondendo a uma das maiores barreiras à adesão à terapêutica (WHO, 2003). Seja porque o doente experiencie RAM ou apenas receio e preocupação acerca do seu aparecimento e o impacto que têm na sua saúde. Um estudo conduzido por Kjellgren e colaboradores (1998) indicou os efeitos secundários experienciados com a medicação anti-hipertensora como a principal razão para a alteração do medicamento em cerca de 42% dos doentes, seguida da permanência de valores elevados da pressão arterial, onde cerca de 23% dos doentes não conseguiam atingir os objetivos terapêuticos. Nestes últimos casos, é possível que seja necessário alterar o regime posológico ou adicionar um novo anti-hipertensor, o que poderá afetar a adesão do doente à terapêutica. Assim sendo, indivíduos que apresentem efeitos secundários com os anti-hipertensores, como por exemplo a tosse seca com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou edemas com bloqueadores da entrada de cálcio (BEC), estão mais propensos a ser não aderentes de forma voluntária. Por um lado, podem ver um novo medicamento ser adicionado ao regime terapêutico inicial, não para tratar uma condição médica que seja diagnosticada recentemente, mas para atenuar ou eliminar os efeitos adversos que experienciam. Por outro lado, ao experienciar sintomas que os façam sentir pior do que

antes do início da toma da medicação, onde se encontravam assintomáticos apesar dos valores de pressão arterial elevados, esses doentes interrompem ou descontinuem voluntariamente o medicamento. Porém, é importante mencionar um outro cenário possível: indivíduos que percecionem efeitos adversos, mas estando conscientes da necessidade da toma do medicamento e da sua eficácia no controlo dos valores de pressão arterial, continuam aderentes de forma voluntária, apesar dos efeitos secundários (Svensson e Kjellgren, 2003). Indivíduos devidamente informados acerca da terapêutica anti-hipertensora na prevenção de lesões órgão-alvo, mesmo experienciando sintomas desagradáveis (mais ou menos toleráveis), não comprometem a adesão (Wilhem *et al.*, 2018).

Alguns dos anti-hipertensores apresentam particularidades na sua administração. Por exemplo, o captopril vê a sua biodisponibilidade diminuir quando administrado concomitantemente com alimentos, e como tal deve ser tomado cerca de 1h antes das refeições (Brunton *et al.*, 2011). Indivíduos que desconheçam este facto acabarão por juntar a medicação com as refeições, criando um hábito a fim de evitarem esquecer-se da sua toma. Com isto, serão não aderentes por não seguirem as recomendações médicas.

1.2.1. Consequências de uma não adesão à terapêutica anti-hipertensora

A literatura indica que a adesão à terapêutica prescrita pelo profissional de saúde é mais elevada em patologias agudas comparativamente a patologias crónicas (Benner *et al.*, 2002; Jackevicius *et al.*, 2002; Deitelzweig *et al.*, 2010).

A permanência de valores tensionais muito elevados torna-se prejudicial devido à elevada pressão a longo prazo nos pequenos vasos, podendo originar diversas lesões em múltiplos órgãos: cérebro, coração, rins, olhos e artérias. Uma aversão à medicação prescrita aumenta o risco de eventos coronários e cerebrovasculares, como enfarte agudo do miocárdio (EAM), AVC, insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose, arritmias e fibrilhação auricular (Tomiya *et al.*, 2017; Vrijens *et al.*, 2017; Kallistratos *et al.*, 2018; Burnier e Egan, 2019) e ainda doença renal crónica, disfunção cognitiva e demência (Berg *et al.*, 2009; Hsieh *et al.*, 2017). Outras consequências negativas incluem a retinopatia diabética e o glaucoma a nível ocular. Aumentam, assim, as admissões hospitalares e os custos em saúde, enquanto a qualidade de vida diminui (Vrijens *et al.*, 2017; Burnier e Egan, 2019).

Pelo contrário, um estudo conduzido por Yang e colaboradores (2017) demonstrou que uma adesão à medicação reduz significativamente o risco de AVC em 61%, de doença

cardiovascular e doença isquémica cardíaca em 56% e de insuficiência cardíaca em 43%, tendo em conta um período de *follow-up* de 5,8 anos. Porém, contrariamente ao esperado, doentes hipertensos com historial de AVC demonstram uma menor adesão aos fármacos anti-hipertensores (Lee *et al.*, 2017).

1.2.2. Intervenções que promovem a adesão à terapêutica anti-hipertensora

A implementação de intervenções é essencial para mudar o panorama real da não adesão em doentes hipertensos, de forma a garantir o controlo dos valores de pressão arterial, salvaguardando o seu estado de saúde. Existem vários tipos de intervenções cuja aplicação vai ao encontro das barreiras que levam a uma falta de adesão à terapêutica. Por exemplo, quando o doente é não aderente porque desconhece os riscos da ausência de sintomatologia associada à HTA ou não tem consciência da necessidade da toma dos medicamentos anti-hipertensores para o controlo da pressão arterial, são implementadas estratégias baseadas na educação e motivação do doente para aderir à terapêutica proposta, desmistificando crenças negativas associadas à medicação ou providenciando informações importantes acerca da doença. Estas intervenções devem ser multidisciplinares, isto é, envolver vários profissionais de saúde que têm contacto com o doente para uma melhor promoção da adesão (Peacock e Krousel-Wood, 2017; Roldan *et al.*, 2018).

Por outro lado, se os entraves à adesão se devem à terapêutica, por exemplo, devido à toma múltipla de medicamentos e complexidade do esquema posológico, as intervenções basear-se-ão, quando possível, na simplificação do regime terapêutico, escolha de fármacos com ação de longa duração e de toma única diária, preferência por doses mais baixas com menos efeitos adversos ou combinações de fármacos anti-hipertensores, bem como a utilização de *pill-boxes*, aplicações interativas digitais que lembram o doente de tomar a medicação ou outras intervenções capazes de promover a adesão (Peacock e Krousel-Wood, 2017; Burnier e Egan, 2019).

Como, na maioria dos casos, existem múltiplas barreiras que condicionam a toma da medicação, diversas intervenções deverão ser utilizadas em simultâneo para uma melhor promoção da adesão.

1.2.3. Tratamento da HTA

1.2.3.1. Tratamento não farmacológico

As alterações do estilo de vida de doentes hipertensos vão ao encontro da existência de fatores de risco presentes, como uma alimentação desequilibrada, sedentarismo, ou outras patologias concomitantes como obesidade, diabetes ou dislipidémias. O controlo desses fatores de risco é essencial na redução do risco cardiovascular e dos valores tensionais.

Como tal, a prescrição de alterações de estilos de vida para opções mais saudáveis, que conduzam a uma redução da pressão arterial, depende das necessidades de cada indivíduo consoante o seu estilo de vida. O tratamento não farmacológico contempla, assim, modificações na alimentação, como a diminuição do consumo de sal, gorduras e açúcares, a perda de peso, a cessação tabágica, a moderação da ingestão de bebidas alcoólicas e a prática de exercício físico (Williams *et al.*, 2018).

De acordo com as orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Europeia de Hipertensão (ESC/ESH), a implementação de medidas não farmacológicas deve ser combinada com medicamentos anti-hipertensores, à exceção de indivíduos com pressão arterial normal-alta de baixo risco cardiovascular cuja recomendação assenta, essencialmente, em alterações do estilo de vida para a obtenção da redução dos valores de pressão arterial (Williams *et al.*, 2018).

Os objetivos terapêuticos variam consoante o grau de HTA dos doentes, sendo na maior parte dos casos recomendados valores abaixo de 140/90 mmHg. No entanto, há necessidade de considerar algumas subpopulações: o objetivo terapêutico para indivíduos diabéticos, por exemplo, é 130/80 mmHg; e, para idades superiores a 65 anos, são recomendados valores de pressão arterial abaixo de 140/80 mmHg, no entanto, a pressão arterial sistólica não deve ser inferior a 130 mmHg (Williams *et al.*, 2018).

1.2.3.2. Tratamento farmacológico

Em resultado da obtenção dos objetivos terapêuticos na redução dos valores da pressão arterial com medicação anti-hipertensora, esta torna-se eficaz na prevenção da evolução da HTA para lesões em órgãos-alvo. As classes dos medicamentos anti-hipertensores disponíveis estão representadas na Tabela 1, sendo os diuréticos tiazídicos e análogos, os IECA, os antagonistas dos recetores de angiotensina (ARA), os bloqueadores beta-adrenérgicos (BB) e os BEC as principais classes de anti-hipertensores (Williams *et al.*, 2018).

A ESC/ESH propõe um algoritmo simples e prático com recomendações terapêuticas a considerar para o tratamento da HTA, onde a farmacoterapia preconizada a iniciar assenta na combinação dupla de um IECA ou ARA e um BEC ou diurético (tiazídico ou análogo) (Williams *et al.*, 2018).

Tabela I – Medicamentos anti-hipertensores agrupados de acordo com a classificação farmacoterapêutica.

Grupos farmacoterapêuticos	Subgrupos farmacoterapêuticos
Diuréticos	Tiazidas e análogos
	Diuréticos da ansa
	Diuréticos poupadores de potássio
	Inibidores da anidrase carbónica
	Diuréticos osmóticos
	Associações de diuréticos
Modificadores do eixo renina angiotensina	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
	Antagonistas dos recetores da angiotensina
	Inibidores da renina
Bloqueadores da entrada do cálcio	Dihidropiridinas
	Não dihidropiridinas
Depressores da atividade adrenérgica	Bloqueadores alfa
	Bloqueadores beta: Cardiosseletivos
	Não cardiosseletivos
	Bloqueadores alfa e beta
Vasodilatadores	Agonistas alfa 2 centrais

Fonte: Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março (em vigor) que aprova a classificação farmacoterapêutica dos medicamentos.

Para além dos benefícios dos efeitos terapêuticos já comprovados pelas autoridades competentes, podem surgir efeitos secundários à ação farmacológica principal. Estes sinais e/ou sintomas desagradáveis e indesejados, também já previstos em ensaios de segurança prévios à sua autorização de introdução no mercado, podem não ocorrer em todos os doentes hipertensos, por exemplo, a tomar um mesmo agente anti-hipertensor. A sua

frequência na população hipertensa é variável, dependendo de múltiplos fatores individuais e ambientais. A manifestação de efeitos adversos pode comprometer a adesão aos anti-hipertensores. Na falta de conhecimento acerca das ações dos fármacos, a probabilidade de o doente atribuir erradamente a causalidade de um efeito adverso ao medicamento anti-hipertensor é maior. Como tal, o conhecimento destes agentes é essencial a fim de identificar eventos adversos como consequência da toma do medicamento (isto é, RAM) e não devido a uma causa diferente. O mecanismo de ação e os principais efeitos adversos das diferentes classes terapêuticas de anti-hipertensores são apresentados de seguida.

1.2.3.2.1. Diuréticos

A redução da pressão arterial pelos diuréticos resulta, essencialmente, da inibição da reabsorção de sódio a nível renal com aumento da excreção de urina (Brunton *et al.*, 2011). Os diuréticos disponíveis para o tratamento da HTA diferem no seu local de ação, os quais são apresentados de seguida. Os inibidores da anidrase carbónica e diuréticos osmóticos são utilizados, maioritariamente, na redução da hipertensão ocular no tratamento do glaucoma (Brunton *et al.*, 2011) e, por isso, não serão abordados.

Tiazidas e análogos

Os diuréticos tiazídicos e os seus análogos inibem o sistema de co-transporte Na^+/Cl^- , impedindo o transporte de sódio e cloro no lúmen da membrana basolateral na porção inicial do túbulo contornado distal. Inibem apenas cerca de 3-5% do Na^+ filtrado, sendo menos potentes como diuréticos do que os diuréticos da ansa (Wile, 2012).

Os principais efeitos adversos das tiazidas e análogos estão relacionadas com o aumento da excreção urinária dos iões, que altera o balanço eletrolítico, causando depleção de volume e hipotensão (Brunton *et al.*, 2011). A interferência com o co-transportador vai provocar alterações na reabsorção dos respetivos iões, sódio e cloro, aumentando a sua excreção. Dessa forma, estes diuréticos provocam, frequentemente, hiponatrémia e hipoclorémia. Promovem uma diminuição do débito cardíaco que ocorre em função do aumento da excreção renal de sódio que, por sua vez, se associa ao aumento da excreção urinária de potássio e hidrogénio, causando, respetivamente, hipocaliémia e alcalose metabólica. Outros distúrbios eletrolíticos incluem a hipercalcémia, devido ao aumento da reabsorção tubular de cálcio, e a hipomagnesémia, devido ao aumento da excreção renal de magnésio (Laurent, 2017).

Adicionalmente, estes fármacos competem com ácidos orgânicos pelos mecanismos de secreção renais, aumentando a reabsorção de ácido úrico pela diminuição da sua secreção renal, causando conseqüentemente hiperuricemia, ainda que em menor extensão comparativamente aos efeitos já mencionados. Também diminuem a tolerância à glicose, por diminuição da secreção de insulina ou alterações na degradação da glicose, causando hiperglicemias.

As tiazidas aumentam os níveis de triglicéridos e colesterol LDL (lipoproteínas de baixa densidade – *low density lipoproteins*), apresentando um maior risco de causar dislipidemias de forma mais proeminente. A disfunção erétil também é mais marcada com tiazidas do que com outros diuréticos (Brunton *et al.*, 2011).

Porém, convém realçar que os análogos tiazídicos, como a clortalidona e a indapamida, apresentam uma menor incidência de efeitos secundários em relação à hidroclorotiazida (Williams *et al.*, 2018).

Diuréticos da ansa

Os diuréticos da ansa impedem a reabsorção de sódio ao inibir o sistema de co-transporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ no ramo ascendente da ansa de Henle, por sua vez, altamente permeável a sais e outros solutos e impermeável a água (Wile, 2012). Os diuréticos da ansa são mais depletos de volume do que as tiazidas, uma vez que atuam no ramo ascendente da ansa onde existe uma maior concentração de sódio filtrado (cerca de 25%) que será, posteriormente, excretado a nível renal.

Os principais efeitos adversos incluem a hiponatremia e/ou depleção de volume do líquido extracelular pelo aumento da excreção urinária de sódio, levando conseqüentemente a hipotensão e hipovolémia. Devido à existência de trocas iônicas no ramo ascendente da ansa, estes diuréticos também interferem nas concentrações de outros cátions, como o cálcio, potássio e magnésio, aumentando a sua excreção, e originando conseqüentemente, hipocalcemia, hipocaliemia e hipomagnesemia, respetivamente. Ao inibirem a reabsorção de sódio no ramo ascendente, uma maior quantidade desta substância atinge o túbulo contornado distal que, por sua vez, aumenta a excreção urinária de potássio e hidrogénio. Como consequência deste efeito pode ocorrer alcalose metabólica hipocaliémica devido ao aumento do pH sanguíneo e diminuição da concentração de potássio, que é eliminado juntamente com o sódio (Laurent, 2017).

À semelhança das tiazidas, a redução da secreção de ácido úrico e aumento da sua reabsorção causam hiperuricémia que, em casos mais graves, pode levar a episódios graves de gota, causada pela precipitação de cristais de ácido úrico nas articulações. Os diuréticos da ansa também podem provocar hiperglicémias pelo aumento da intolerância à glicose, hipercolesterolemia pelo aumento do colesterol LDL e redução do colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidade – *high density lipoproteins*), distúrbios gastrointestinais, erupções cutâneas e parestesias (Brunton *et al.*, 2011).

O ácido etacrínico apresenta um maior risco de ototoxicidade comparativamente aos outros diuréticos da ansa, como a furosemida e a torasemida e, por isso não é utilizado muito frequentemente (Wile, 2012).

Diuréticos poupadores de potássio

Os diuréticos poupadores de potássio impossibilitam a recaptação de sódio pelos canais existentes nas células epiteliais renais no túbulo contornado distal e tubo coletor (Wile, 2012). Como a excreção de potássio está dependente da entrada de sódio nas células devido às trocas iônicas, estas uma vez inibidas originam um aumento da concentração plasmática de potássio, sendo o principal efeito adverso a hipercaliémia, podendo ser agravada com o uso concomitante de outros medicamentos com o mesmo efeito adverso ou suplementação de potássio e ser potencialmente fatal ao originar paragem cardíaca (Laurent, 2017).

Estes diuréticos não são muito eficazes quando utilizados individualmente, devido à sua ação limitada ao túbulo contornado distal e tubo coletor que apresentam uma capacidade de reabsorção menor e, por isso, são muitas vezes combinados com outros anti-hipertensores. A amilorida e o triamtereno não são comercializados isoladamente, em Portugal, mas sim em associação com a hidroclorotiazida. No entanto, para além da hipercaliémia frequente, podem ainda provocar alterações gastrointestinais, como diarreia e náuseas não relacionados com o mecanismo de ação a nível renal. O triamtereno pode reduzir a tolerância à glicose e, devido à sua pouca solubilidade, provocar pedras renais (Roush *et al.*, 2014).

É possível incluir os antagonistas dos recetores de aldosterona (espironolactona e eplerenona) nos diuréticos poupadores de potássio devido ao seu mecanismo de ação semelhante. A espironolactona e a eplerenona têm como principal função a inibição dos recetores mineralocorticoides, cujo ligando principal é a aldosterona, promovendo a excreção renal de sódio (Brunton *et al.*, 2011). Diferem, assim, dos restantes diuréticos ao impedir a atividade da aldosterona e não atuarem nos canais de sódio responsáveis pelo transporte deste

ião. A aldosterona tem a capacidade de retenção de sódio e água, aumentando a excreção de potássio e hidrogénio, ocorrendo um efeito oposto quando a sua atividade é suprimida.

Dessa forma, os efeitos adversos mais comuns com os antagonistas dos recetores de aldosterona são a hipercaliémia por diminuição da excreção renal de potássio, mais marcada comparativamente às tiazidas e diuréticos da ansa (Roush *et al.*, 2014), e a acidose metabólica, por alterações no pH sanguíneo.

A espironolactona pode ainda causar uma variedade de efeitos adversos pela sua ação adicional em recetores de hormonas esteroides, o que faz diminuir a sua tolerabilidade. Assim, podem surgir ginecomastia, hirsutismo, impotência sexual, alterações do ciclo menstrual e aprofundamento da voz, sendo menos visíveis com a utilização de eplerenona (Guichard *et al.*, 2013; Katsung e Trevor, 2015). Em doses reduzidas é apenas recomendada após permanência de valores da pressão arterial não controlados com combinação tripla para o tratamento de HTA resistente (Williams *et al.*, 2018).

1.2.3.2.2. Modificadores do eixo renina-angiotensina

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Os IECA impedem a conversão da angiotensina I em angiotensina II através da inibição da enzima de conversão da angiotensina, impedindo a ação da angiotensina II em recetores de angiotensina II tipo I (ATI) responsáveis por promover a vasoconstrição e induzir a produção de aldosterona. A redução da concentração plasmática de angiotensina II induz a natriurese e consequente redução da pressão arterial. É induzida vasodilatação pela redução das resistências periféricas totais, ao impedir a ação desta substância altamente vasoconstritora, sem causar um aumento da frequência cardíaca como mecanismo compensatório, ao contrário dos BEC (Brown e Vaughan, 1998; López-Sendón *et al.*, 2004a).

O efeito adverso mais frequente é a tosse seca e irritativa devido à acumulação de bradicinina a nível pulmonar. Uma vez que os IECA não são seletivos para a enzima de conversão da angiotensina renal, a enzima pulmonar também é inibida e, como tal, deixa de ter capacidade para converter a bradicinina em péptidos inativos que, posteriormente, seriam eliminados.

A ocorrência de angioedema também está relacionada com a acumulação de bradicinina (Laurent, 2017). Porém, com as primeiras doses pode ocorrer uma hipotensão mais marcada devido à perda de volémia pelo aumento da excreção urinária de sódio e água. Quando a

perfusão renal se encontra diminuída, a filtração glomerular fica comprometida, podendo evoluir para insuficiência renal, isto porque os IECA provocam vasodilatação da arteríola eferente e, deste modo, diminuem a pressão de filtração glomerular outrora mantida em valores normais pela constrição induzida pela angiotensina II. A diminuição da pressão intraglomerular ajuda a controlar a função renal e a diminuir a proteinúria (Brown e Vaughan, 1998; López-Sendón *et al.*, 2004a, Remuzzi *et al.*, 2005). Assim, os IECA são considerados nefroprotetores sendo úteis, por exemplo, na nefropatia diabética. Contudo, acabam por ser descontinuados numa fase mais avançada de doença renal crónica pela permanente redução da pressão de filtração glomerular. A ocorrência de hipercalemiemia é rara em hipertensos com função renal normal, mas preocupante em indivíduos com insuficiência renal ou a fazer medicação concomitante que apresente este efeito adverso (diuréticos poupadores de potássio ou suplementação de potássio) (Brunton *et al.*, 2011).

Em relação aos princípios ativos, não existem grandes diferenças quanto aos efeitos adversos específicos de classe já mencionadas. Contudo, o captopril pode causar mais frequentemente erupções cutâneas devido ao grupo químico tiol presente na sua estrutura, e em elevadas doses em doentes com função renal debilitada são mais notórias a neutropenia e a proteinúria (Brown e Vaughan, 1998; Katsung e Trevor, 2015).

Antagonistas dos recetores da angiotensina

A angiotensina II tem capacidade de ativar recetores AT1 induzindo constrição dos vasos e produção de aldosterona pelo córtex suprarrenal, e recetores de angiotensina II tipo 2 (AT2) promovendo vasodilatação e excreção de sódio. O mecanismo de ação dos ARA assenta na inibição dos recetores da angiotensina II, apresentando uma maior afinidade para os recetores AT1. Como tal, é inibida a constrição dos vasos e produção de aldosterona pelo córtex suprarrenal, ocorrendo vasodilatação e excreção renal de sódio. Diferem dos IECA porque não impedem a síntese de angiotensina II, que estando disponível pode atuar nos recetores AT2 desocupados, induzindo a dilatação dos vasos que resulta numa redução da pressão arterial (Remuzzi *et al.*, 2005). A diminuição da pressão arterial estimula o mecanismo de *feedback* que regula a libertação de renina: uma maior quantidade de renina é libertada para formar angiotensina II a partir de angiotensina I sem que ocorra inibição da enzima que permite essa conversão. Como resultado, mais angiotensina II fica disponível para interagir com outros recetores que não os AT1, ajudando no efeito hipotensor.

Os principais efeitos adversos resultam da inibição das ações da angiotensina II e são semelhantes aos efeitos adversos causados pelos IECA. Porém, os ARA tendem a ser melhor tolerados pelos doentes do que os IECA, pois apresentam uma menor incidência de tosse seca ou angioedema, uma vez que a enzima de conversão da angiotensina não é inibida. Contudo, os restantes efeitos adversos são semelhantes: hipotensão devido à perda de volémia; insuficiência renal aguda, principalmente quando a função renal se encontra debilitada; e hipercaliémia, embora rara (Laurent, 2017).

Os IECA e os ARA apresentam uma melhor adesão, em relação aos restantes anti-hipertensores, por parte dos doentes hipertensos, devido ao seu perfil de efeitos adversos (Williams *et al.*, 2018).

Inibidores da renina

Os inibidores da renina são fármacos anti-hipertensores mais recentes. O aliscireno é o único inibidor da renina comercializado em Portugal que tem como mecanismo de ação a redução da atividade da renina plasmática responsável pela conversão de angiotensinogénio em angiotensina I. A inibição da renina impede consequentemente a formação de angiotensina II e aldosterona que desempenham funções importantes na constrição dos vasos e retenção de sódio e água, respetivamente (Brunton *et al.*, 2011).

Os efeitos adversos incluem náuseas, dores abdominais e, em elevadas doses, diarreia, podendo ocorrer tosse ou angioedema mas com uma menor frequência comparativamente aos IECA. Contudo, está associado a um maior risco de hipercaliémia, hipotensão e complicações renais (Brunton *et al.*, 2011; Laurent, 2017).

1.2.3.2.3. Bloqueadores da entrada de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio voltagem-dependentes tipo-L inibem a entrada de cálcio para a musculatura lisa cardíaca e vascular arterial promovendo um relaxamento muscular e uma redução das resistências periféricas arteriais, resultando numa diminuição da pressão arterial (Brunton *et al.*, 2011).

Incluem dois tipos de BEC: dihidropiridinas (por exemplo, nifedipina e amlodipina) e não-dihidropiridinas (verapamil e diltiazem), sendo que os primeiros apresentam uma maior capacidade de vasodilatação arterial e coronária com efeito nulo sobre a função cardíaca, e os

segundos apresentam efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos ao nível do coração (Ram e Fenves, 2002).

Existe um efeito adverso bastante importante que distingue os dois tipos de BEC: a taquicardia e bradicardia induzida pelas dihidropiridinas e não-dihidropiridinas, respetivamente. Com a redução da pressão arterial pela diminuição das resistências arteriais, ocorre uma estimulação reflexa simpática, como mecanismo compensatório, com aumento da contratilidade do músculo cardíaco, frequência cardíaca e débito cardíaco, originando uma taquicardia reflexa do miocárdio. No entanto, a taquicardia é mais marcada com o uso de nifedipina comparativamente à amlodipina, uma vez que esta última apresenta uma absorção mais lenta e um tempo de semivida mais longo. Para além disso, este efeito adverso pode ser mitigado com a utilização de formulações de nifedipina de libertação prolongada. O verapamil e o diltiazem causam bradicardia devido à sua ação no coração, provocando um prolongamento da condução auriculoventricular e do intervalo QT que predispõe para o desenvolvimento de arritmias (Elliott e Ram, 2011; Laurent, 2017).

Outros efeitos adversos deste grupo farmacológico estão relacionados com a vasodilatação periférica resultante do efeito hipotensor, incluindo dores de cabeça, tonturas e rubor. Não têm ação diurética e, como tal não ocorre exoposição de sódio e água, pelo que a pressão hidrostática pode aumentar nas extremidades inferiores, causando edemas periféricos que dificultam a marcha. A obstipação é mais marcada com doses elevadas de verapamil, por diminuir o peristaltismo intestinal (Laurent, 2017).

A frequência de efeitos adversos é menor com a utilização de dihidropiridinas com um tempo de semivida mais longo, como a amlodipina ou a felodipina (Brunton *et al.*, 2011).

1.2.3.2.4. Depressores da atividade adrenérgica

Bloqueadores alfa

Antagonistas $\alpha 1$ adrenérgicos seletivos (doxazosina, análogo da prazosina) e não seletivos (fenoxibenzamina e fentolamina) reduzem a pressão arterial ao impedirem a ligação de noradrenalina (NA) aos recetores $\alpha 1$ responsáveis pela constrição dos vasos, resultando numa diminuição das resistências periféricas totais. Os não seletivos são ainda capazes de impedir a recaptação de NA pelos terminais nervosos pré-sinápticos devido ao antagonismo de recetores adrenérgicos $\alpha 2$ pré-sinápticos, mas sem impacto na elevação da pressão arterial, uma vez que a NA não pode atuar nos recetores $\alpha 1$, uma vez que também se encontram inibidos.

O principal efeito adverso destes agentes simpaticolíticos é a hipotensão postural que deriva da redução da pressão arterial. No entanto, os antagonistas não seletivos apresentam efeitos adversos mais preocupantes derivados do bloqueio concomitante dos recetores adrenérgicos $\alpha 1$ e $\alpha 2$. Em resposta à diminuição progressiva das resistências periféricas totais da musculatura lisa ocorre um aumento reflexo do débito cardíaco mediado pelo sistema nervoso simpático (SNS), resultando em taquicardia reflexa ou arritmias cardíacas, bem como em eventos cardíacos isquémicos (por exemplo, EAM). Devido à redução da contração muscular pode ocorrer inibição reversível da ejaculação em homens. A fenoxibenzamina é capaz de atravessar o sistema nervoso central (SNC) causando efeitos não diretamente relacionados com o seu efeito farmacológico, como fadiga e sedação (Brunton *et al.*, 2011; Katsung e Trevor, 2015).

No entanto, estes fármacos são apenas utilizados a nível hospitalar, tendo à partida uma boa adesão à terapêutica.

Bloqueadores beta (cardiosseletivos e não cardiosseletivos)

Existem dois tipos de antagonistas β -adrenérgicos: cardiosseletivos, com afinidade para recetores adrenérgicos $\beta 1$ (por exemplo, nebivolol, metoprolol, atenolol e bisoprolol), e não cardiosseletivos (por exemplo, propranolol e carvedilol). Produzem efeitos de cronotropismo e inotropismo negativo ao atuar nos adrenergos recetores cardíacos, resultando numa diminuição do débito cardíaco, frequência cardíaca e contratilidade do miocárdio. Alguns BB produzem outros efeitos adicionais que ajudam na redução da pressão arterial: o nebivolol apresenta propriedades vasodilatadoras, provocando uma redução direta das resistências periféricas totais e aumentando significativamente o volume sistólico, enquanto que o carvedilol tem capacidade para bloquear os recetores adrenérgicos $\alpha 1$, atenuando a vasoconstrição; capacidade para inibir os canais de cálcio voltagem dependentes que contribuem para a contração muscular; e atividade antioxidante (Brunton *et al.*, 2011; Katsung e Trevor, 2015).

Os efeitos adversos dependem, essencialmente, da afinidade para os recetores $\beta 1$ e $\beta 2$. Como tal, os principais efeitos adversos dos não cardiosseletivos são a broncoconstrição, potencialmente fatal em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crónica ou asma, devido ao bloqueio dos recetores $\beta 2$ na musculatura lisa bronquial que, por sua vez, resulta num estreitamento das vias aéreas. Para além disso, podem induzir alterações metabólicas ao inibir a ação das catecolaminas na glicogenólise e gliconeogénese em resposta a hipoglicémias, podendo retardar a recuperação destes episódios e mascarar os sintomas de crises

hipoglicémicas em doentes diabéticos. Também podem originar hipertrigliceridémias, aumentar o colesterol LDL e reduzir o colesterol HDL por interferência na degradação e absorção de gorduras (Ram *et al.*, 2002; López-Sendón *et al.*, 2004b).

Todos os efeitos mencionados no parágrafo anterior não são observados com bloqueadores β 1-cardiosseletivos. Porém, estes podem provocar bradicardia e diminuir a condução auriculoventricular devido à frenagem do SNS induzida por estes fármacos, ao diminuírem a frequência cardíaca, débito cardíaco e contratilidade do músculo cardíaco (López-Sendón *et al.*, 2004b). Para além disso, outros efeitos adversos não cardíacos podem surgir como depressão, fadiga, perturbações do sono e tonturas, mais frequentemente com propranolol e metoprolol que apresentam capacidade de entrar no SNC devido à sua elevada solubilidade lipídica. Também pode ocorrer impotência sexual, apesar de ser menos frequente com BB com propriedades vasodilatadoras como o nebivolol (Laurent, 2017).

Ao contrário dos IECA, os bloqueadores β -adrenérgicos tendem a ser mais facilmente descontinuados devido ao seu perfil de efeitos adversos (Williams *et al.*, 2018). Contudo, uma descontinuação abrupta destes fármacos pode levar a morte súbita pelo aumento da sensibilidade das substâncias endógenas aos recetores (*up-regulation*), cuja capacidade de resposta está aumentada.

Agonistas alfa-2 centrais

Os agonistas α 2 adrenérgicos possuem atividade simpaticomimética, ao mimetizar os efeitos da adrenalina (AD) e NA. Atuam nos centros vasopressores reguladores de pressão arterial no tronco cerebral, resultando numa diminuição da atividade do SNS. A ação farmacológica culmina na redução da pressão arterial em consequência da diminuição do débito cardíaco e das resistências periféricas totais (Brunton *et al.*, 2011). Para além disso, os níveis de catecolaminas endógenas, nomeadamente NA, diminuem devido à ativação de recetores pré-sinácticos α 2 que origina um efeito similar ao mecanismo de *feedback* negativo desempenhado pela NA, em que inibe a sua própria libertação para a fenda sináptica.

Devido à sua ação central nos recetores adrenérgicos, os agonistas α 2 têm como principais efeitos adversos a sedação, boca seca, perturbações do sono e depressão. No entanto, com a diminuição do tónus simpático periférico, pode ocorrer bradicardia.

A clonidina é um derivado imidazólico que reduz a frequência cardíaca e o débito cardíaco de uma forma mais significativa que a metildopa, aumentando o risco de insuficiência

cardíaca pela redução da contratilidade do miocárdio em indivíduos suscetíveis. Pode ainda provocar hipotensão postural e impotência sexual devido à diminuição das resistências periféricas totais e síndrome de abstinência quando de uma descontinuação abrupta. A metildopa, que é convertida em α -metilnoradrenalina, com um efeito vasodilatador potente nas resistências periféricas, pode ter outros efeitos adversos não relacionados com o seu efeito farmacológico, como hepatotoxicidade, trombocitopenia e leucopenia, entre outras (Brunton *et al.*, 2011; Katsung e Trevor, 2015).

Estes fármacos já não são muito utilizados devido à sua fraca tolerabilidade em relação aos restantes anti-hipertensores (Williams *et al.*, 2018).

Outros depressores da atividade simpática

A reserpina e a guanetidina provocam um esgotamento dos depósitos de catecolaminas e de outros mediadores do sistema nervoso periférico. Como tal, são fármacos bloqueadores da atividade simpática ao inibirem a libertação dos neurotransmissores pelas terminações nervosas simpáticas, resultando numa diminuição das resistências periféricas totais e débito cardíaco. Devido à ativação parassimpática, provocam diarreia pelo aumento da função intestinal. À semelhança de outros agentes simpaticolíticos, os efeitos adversos incluem sedação, depressão e impotência sexual (Brunton *et al.*, 2011; Katsung e Trevor, 2015).

No entanto, a reserpina e guanetidina não são dos fármacos mais utilizados para o tratamento da HTA devido à disponibilidade de outras classes de anti-hipertensores com menos efeitos adversos e melhor tolerabilidade.

1.2.3.2.5. Vasodilatadores

À semelhança dos antagonistas α -adrenérgicos, estes fármacos são utilizados exclusivamente a nível hospitalar em crises hipertensivas, pelo que, à partida, apresentam uma boa adesão à terapêutica.

A hidralazina induz uma vasodilatação arterial por relaxamento da musculatura lisa causando hipotensão, rubor, tonturas e dores de cabeça. Perante uma diminuição abrupta das resistências arteriais, ocorre uma estimulação reflexa simpática com aumento da contratilidade e frequência cardíaca, podendo causar taquicardia reflexa, isquémia do miocárdio e palpitações. Uma administração longa de hidralazina pode induzir reações imunológicas (Brunton *et al.*, 2011).

O minoxidil é um vasodilatador direto responsável pela abertura dos canais de potássio dependentes de adenosina trifosfato que, quando hiperpolarizados, provocam o relaxamento muscular. Em resposta à vasodilatação, ocorre uma ativação reflexa do SNS e do sistema renina-angiotensina, causando edemas pelo aumento da retenção de fluidos, bem como outros efeitos semelhantes à hidralazina. A descontinuação de minoxidil deve-se, frequentemente, a hipertricose (Laurent, 2017). Por isso, é preferencialmente utilizado para o tratamento da alopecia.

O nitroprussiato de sódio promove a produção de óxido nítrico, um potente vasodilatador, causando uma diminuição das resistências periféricas arteriais e venosas e consequentemente, redução da pressão arterial. A toxicidade de metabolitos deste fármaco pode originar anorexia, náuseas e fadiga (Brunton *et al.*, 2011).

A Tabela 2 sistematiza as diferentes classes de anti-hipertensores utilizados no tratamento da HTA, resumindo o seu mecanismo de ação e os principais efeitos adversos.

Tabela 2 – Efeitos adversos mais frequentes das diferentes classes de anti-hipertensores.

Classe farmacológica	Mecanismo de ação	Principais efeitos adversos
Diuréticos tiazídicos e análogos	Inibem o sistema de co-transporte Na^+/Cl^- no túbulo contornado distal	Hiponatremia, Hipoclorémia, Hipocaliémia, Alcalose metabólica, Hipercalemiemia, Hipomagnesémia, Hiperuricémia, Hiperglicémia, Dislipidémia, Disfunção erétil
Diuréticos da ansa	Inibem o sistema de co-transporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ no ramo ascendente da ansa de Henle	Hiponatremia, Hipocalcémia, Hipocaliémia, Hipomagnesémia, Hiperuricémia, Hiperglicémia, Hipercolesterolemia
Diuréticos poupadores de potássio	Inibem os canais de Na^+ existentes nas células renais do túbulo contornado distal e tubo coletor	Hipercalemiemia, Alterações gastrointestinais
Antagonistas dos receptores de aldosterona	Inibem os receptores mineralocorticoides	Hipercalemiemia, Acidose metabólica, Impotência sexual, Ginecomastia, Hirsutismo, Distúrbios gastrointestinais, Aprofundamento da voz
IECA	Inibem a enzima conversora da angiotensina	Tosse seca, Angioedema, Hipotensão, Insuficiência renal aguda
ARA	Inibem os receptores da angiotensina II (AT2)	Hipotensão, Insuficiência renal aguda
Inibidores da renina	Inibem a atividade da renina plasmática	Hipercalemiemia, Hipotensão, Distúrbios gastrointestinais, Complicações renais
BEC	Inibem os canais de Ca^{2+} tipo-L	Taquicardia reflexa (dihidropiridinas), Bradicardia (não-dihidropiridinas), Dores de cabeça, Tonturas, Rubor, Edema
Bloqueadores alfa adrenérgicos	Impedem a ligação de NA aos receptores α -adrenérgicos	Hipotensão postural, Taquicardia reflexa, Arritmias, Fadiga, Sedação
BB	<u>Cardiosseletivos</u>	Bradicardia, Depressão, Fadiga, Perturbações do sono, Tonturas, Impotência sexual

	Antagonizam os recetores β 1-adrenérgicos	
	<u>Não-cardiosseletivos</u> Antagonizam os recetores β -adrenérgicos, sem seletividade	Broncoconstrição, mascara hipoglicémias, Hipertrigliceridémias
Agonistas alfa-2 centrais	Mimetizam as ações da AD e NA, diminuindo a atividade do SNS	Sedação, Boca seca, Perturbações do sono, Depressão, Bradicardia, Insuficiência cardíaca (em indivíduos suscetíveis), Hipotensão postural, Impotência sexual
Outros depressores da atividade simpática	Inibem a libertação de NA e outros neurotransmissores	Diarreia, Sedação, Depressão, Impotência sexual
Vasodilatadores	Atividade vasodilatadora	Hipotensão, Rubor, Tonturas, Dores de cabeça, Taquicardia reflexa, Palpitações, Edemas, Náuseas, Fadiga
IECA – inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ARA – antagonistas dos recetores da angiotensina; BEC – bloqueadores dos canais de cálcio; AD – adrenalina; NA – noradrenalina; BB – bloqueadores beta; SNS – sistema nervoso simpático		

1.2.4. Efeitos adversos e a sua relevância clínica

Os efeitos secundários não são iguais e nem ocorrem em todos os indivíduos a tomar um mesmo agente anti-hipertensor. Existem efeitos adversos perceptíveis quando determinado sintoma e/ou sinal advém do uso clínico da medicação, do qual o doente se queixa ao profissional de saúde do seu incómodo, por exemplo:

1. Edemas, tonturas e dores de cabeça por BEC dihidropiridínicos

A rotina diária dos doentes pode ver-se condicionada pela sintomatologia adversa associada às dihidropiridinas. Por exemplo, doentes com profissões que requeiram muitas horas em pé ou em movimento, sentem desconforto pelo inchaço nos pés ou pernas, ou por sentirem tonturas ou dores de cabeça constantes.

Efeitos que limitem o desempenho do trabalho laboral ou que condicionem os hábitos diários dos indivíduos (por exemplo, caminhadas ao ar livre) podem comprometer a adesão e, como tal, o tratamento da HTA.

2. Tosse seca pelos IECA

Devido à pouca tolerabilidade que os IECA apresentam pela manifestação de sintomas desagradáveis, o doente pode decidir de forma voluntária interromper a toma da medicação. Mesmo, após alguns dias, retomar a toma depois de a tosse atenuar, continua a ser considerado não aderente pelo incorreto seguimento do esquema posológico. A tosse seca e irritativa, é, na maioria das vezes, a causa de alteração do anti-hipertensor, por exemplo por um ARA.

Contudo, existem outros efeitos assintomáticos, mas altamente importantes do ponto de vista clínico, como é o caso dos distúrbios hidroeletrólíticos, causados pela medicação anti-hipertensora. Nestas situações, a sintomatologia do doente acaba por ser derivada do efeito adverso e não diretamente da medicação. Seguem-se dois exemplos explicativos:

I. Hipercaliémia por diuréticos ou IECA/ARA

A hipercaliémia é um efeito adverso provocado por alguns anti-hipertensores, como é o caso dos diuréticos poupadores de potássio e dos IECA/ARA, já mencionado anteriormente. Apesar de ser impercetível pelo próprio doente após o seu surgimento, é um efeito adverso significativamente relevante do ponto de vista clínico. O uso concomitante de outros medicamentos que tenham o mesmo efeito adverso, suplementação ou uma alimentação rica em potássio agrava a hipercaliémia induzida por alguns anti-hipertensores (à exceção da toma simultânea de um espoliador de potássio, como as tiazidas ou furosemida, cujos efeitos anulam a elevação dos níveis de potássio). Como o doente apenas se queixa daquilo que o incomoda, ao não sentir este efeito adverso ou outra alteração iónica semelhante, não o revela ao profissional de saúde. O excesso de potássio extracelular induz uma despolarização dos potenciais de membranas que se encontram em repouso, o que, em casos moderados, origina sintomas como cólicas e diarreia. Em situações mais graves, a acumulação excessiva de potássio provoca fraqueza muscular com possível perda do tónus muscular e paralisias, podendo tornar-se potencialmente fatal pela diminuição da condução dos potenciais de ação cardíacos, aumentando o risco de arritmias e morte por paragem cardíaca.

Aumentos ligeiros na concentração de potássio, cuja deteção e posterior resolução evitaria complicações mais graves, não originam sintomas detetáveis pelo doente que o façam aperceber-se da situação. O doente acaba por experienciar sintomas e/ou sinais que advêm da evolução do próprio efeito adverso e não relacionado diretamente com a medicação anti-hipertensora.

2. Efeitos derivados de ação central e hipoglicémia por bloqueadores β -adrenérgicos não cardiosseletivos

Como já mencionado, os bloqueadores β -adrenérgicos produzem efeitos no SNC secundários à sua ação farmacológica, provocando depressão, fadiga e perturbações no sono, como insónias. Estes sintomas são de extrema importância, apesar de muitas vezes serem confundidos com quadros depressivos ligeiros relacionados com preocupações pessoais,

familiares, financeiras e/ou excesso de carga de trabalho. Como tal, pode não ser dada a devida atenção quando aparecem nem lhes ser atribuída a causalidade da medicação.

Para além disso, a diabetes está muitas vezes associada a uma pressão arterial elevada e, como tal, doentes diabéticos são muitas vezes hipertensos. Sendo não cardiosseletivos, estes medicamentos, em indivíduos a fazer insulina, podem mascarar hipoglicémias devido à inibição da glicogenólise e interferência na ação de *feedback* das catecolaminas que são secretadas para promoverem a glicogenólise durante hipoglicémias, retardando a ação da insulina na recuperação das mesmas (Brunton *et al.*, 2011). Assim, os sintomas associados à redução dos níveis de açúcar no sangue, como tonturas, tremores e ansiedade não são sentidos pelos doentes, podendo acarretar consequências nefastas.

Dessa forma, é possível concluir que muitos dos efeitos adversos não são sentidos, no entanto são relevantes do ponto de vista clínico devido às complicações graves que podem provocar, se não detetados precocemente. Porém, é importante salientar que estes efeitos não influenciam a adesão da mesma forma que aqueles sentidos pelos doentes. A adesão pode ficar comprometida quando o efeito adverso não percebido evoluir, provocando sintomas desagradáveis, por vezes até debilitantes, fazendo com que o doente, de forma voluntária, descontinue o anti-hipertensor. Por outro lado, a necessidade de nova medicação para tratar o efeito adverso inicial também pode influenciar de forma negativa a continuidade da terapêutica, pelo aumento da complexidade do esquema posológico.

Pelo facto de os efeitos adversos terem um papel importante na decisão de toma da medicação podendo condicionar a adesão à terapêutica, recomenda-se a realização de uma avaliação laboratorial rigorosa e uma análise detalhada da sintomatologia do doente. Através de análises clínicas rotineiras poderão detetar-se quaisquer alterações na bioquímica cuja monitorização é essencial de forma a evitar a evolução do efeito adverso. Uma boa comunicação com o doente será útil na aquisição de todas as informações relativas a toda a medicação que este faz, bem como dos sinais ou sintomas que o possam incomodar, para que possam ser tomadas medidas, por exemplo, a troca do anti-hipertensor, de forma a garantir a adesão à terapêutica.

Porém, regra geral, indivíduos que percebem sintomas como sendo efeitos adversos apresentam uma maior tendência a ser não aderentes à medicação anti-hipertensora e, como tal, terão um maior risco de apresentar uma pressão arterial não controlada. Tedla e Bautista (2016) conduziram um estudo com 175 doentes hipertensos, onde a vontade frequente em

urinar e a impotência sexual eram os principais efeitos adversos mencionados pelos doentes. Estes autores defendem que o surgimento destes efeitos adversos é capaz de predizer a adesão à terapêutica ao longo dos três meses seguintes, sendo que doentes que experienciam mais efeitos adversos com a medicação anti-hipertensora estão mais propensos a ser não aderentes.

Atualmente, já existe um questionário capaz de avaliar a percepção de efeitos adversos de anti-hipertensores. O *Perceived symptoms associated with antihypertensive drugs* (PERSYVE) é um questionário, desenvolvido em 2014, que mede a capacidade de percepção dos doentes na identificação de efeitos adversos e a sua influência na qualidade de vida desses doentes, bem como outras variáveis como a capacidade de comunicação acerca dos efeitos adversos experienciados e *compliance* face a medidas não farmacológicas (Duarte-Silva *et al.*, 2014).

1.2.5. Métodos de avaliação da adesão

A interrupção ou administração incorreta de tratamentos de uso crónico implica, inevitavelmente, uma evolução da condição clínica para a qual a medicação havido sido prescrita. Dessa forma, torna-se bastante importante avaliar se os doentes são ou não aderentes à terapêutica implementada. Em indivíduos polimedicados, a adesão tende a ser mais baixa devido a esquemas posológicos complexos e, por isso, a necessidade de avaliar a adesão é maior.

Atualmente, já existem diferentes métodos capazes de medir a adesão e podem dividir-se em diretos e indiretos (Osterberg e Blaschke, 2005; Pinto e Pereira, 2017; Burnier e Egan, 2019). Os métodos de avaliação de adesão à terapêutica não são desprovidos de limitações e, como tal, não existe um método padrão¹ capaz de avaliar de forma exata e precisa o objetivo pretendido (Osterberg e Blaschke, 2005; Pinto e Pereira, 2017).

A observação direta em que a toma da medicação é supervisionada, a medição da concentração de fármaco e/ou seus metabolitos no sangue, e a medição de marcadores biológicos são exemplos dos métodos diretos. Porém, requerem múltiplos recursos humanos e financeiros. Os métodos indiretos são mais práticos e mais fáceis de utilizar, apesar de não garantirem que a medicação tenha sido realmente tomada pelo doente. Incluem: entrevistas ao doente, contagem de comprimidos, dados de prescrição que fornecem informações acerca da dispensa da medicação, sistema de monitorização eletrónica (MEMS)² e questionários.

¹ Traduzido do inglês “gold standard”

² Traduzido do inglês “Medication Event Monitoring System”

Os questionários são das ferramentas de medição de adesão mais utilizadas, com especial interesse na investigação clínica por fornecerem informação direta por parte dos doentes, serem baratos, rápidos e fáceis de aplicar (Burnier e Egan, 2019). Existem numerosos questionários como ferramentas de avaliação de adesão, como por exemplo o “8-item Morisky Medication Adherence Scale”(MMAS-8) desenvolvido por Morisky e colaboradores (2008), enquanto outros são capazes de prever a adesão ao avaliar as crenças na medicação (Salgado *et al.*, 2013), as razões para a não adesão à terapêutica (Wetzels *et al.*, 2006), e quais os comportamentos de toma da medicação perante uma variedade de situações (Ogedegbe *et al.*, 2003; Risser *et al.*, 2007). Dessa forma, tornam-se numa ferramenta bastante prática em termos de utilização, por não serem dispendiosos nem necessitarem de muitos recursos humanos para a sua aplicação.

Perante a diversidade de métodos de avaliação da adesão disponíveis, a escolha do mais adequado deve ir ao encontro dos objetivos pretendidos. Pareja-Martínez e colaboradores (2020) desenvolveram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar qual era o melhor questionário de adesão aos anti-hipertensores disponível. A análise das propriedades psicométricas dos vários questionários em diversos países concluiu que nenhum é considerado “*gold standard*”. No entanto, a maioria requer validação para ser aplicado na população portuguesa.

É importante averiguar se os doentes hipertensos são ou não aderentes aos anti-hipertensores, de modo a garantir a eficácia do tratamento no controlo da pressão arterial.

Para além disso, identificar a perceção de efeitos adversos por parte dos doentes hipertensos é fundamental para reconhecer os doentes com um maior risco de serem não aderentes voluntariamente, de forma a que possam ser implementadas medidas para evitar a não adesão.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Considerando que os efeitos secundários são uma das razões que mais contribui para a problemática da não adesão voluntária à terapêutica com anti-hipertensores, o objetivo principal deste trabalho é analisar de que forma este parâmetro é avaliado nos questionários de adesão à terapêutica já validados na população portuguesa hipertensa.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar os questionários que avaliam a adesão à terapêutica anti-hipertensora que estão devidamente validados para português;
- Analisar a capacidade dos questionários identificados em medir a perceção de efeitos secundários pelos doentes;
- Estabelecer a relação da perceção de efeitos secundários e não adesão voluntária à medicação;
- Compreender que outros fatores com impacto na adesão à terapêutica são considerados pelos questionários capazes de prever se o doente é ou não aderente à medicação anti-hipertensora.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para a concretização dos objetivos pretendidos foi realizada uma pesquisa bibliográfica na *PubMed* de modo a recolher os questionários de adesão necessários, atendendo à seguinte equação de pesquisa:

((medication adherence) OR (patient adherence)) AND ((instrument) OR (scale) OR (questionnaire)) AND ((hypertension) OR (antihypertensive agents)) AND ((portuguese) OR (portugal)))

Todos os artigos que cumpriam os seguintes critérios foram incluídos:

- Utilizar um questionário de adesão à terapêutica anti-hipertensora;
- O questionário utilizado estar validado em português.

Posteriormente, os questionários identificados foram comparados com base nos itens presentes em cada um, agrupando-os de acordo com as temáticas abordadas. A análise consistiu em avaliar os itens que davam ênfase aos efeitos adversos, em especial se as questões estavam estruturadas de maneira a averiguar se o inquirido experiencia efeitos adversos, se é capaz de perceber determinado sintoma como sendo efeito adverso ou, em que medida é que estes se relacionam com a falta de adesão à terapêutica.

4. RESULTADOS

Parte I: Questionários de adesão

A pesquisa bibliográfica identificou 66 artigos através da equação de pesquisa formulada previamente. Foram adicionados 2 artigos através de referências de outros já identificados, perfazendo um total de 68 artigos selecionados. Excluíram-se 64 artigos por incumprimento dos critérios de inclusão previamente estabelecidos. No total, foram incluídos 4 artigos para posterior análise. Todo este processo está descrito na Figura 2 através de um fluxograma PRISMA (Moher *et al.*, 2009).

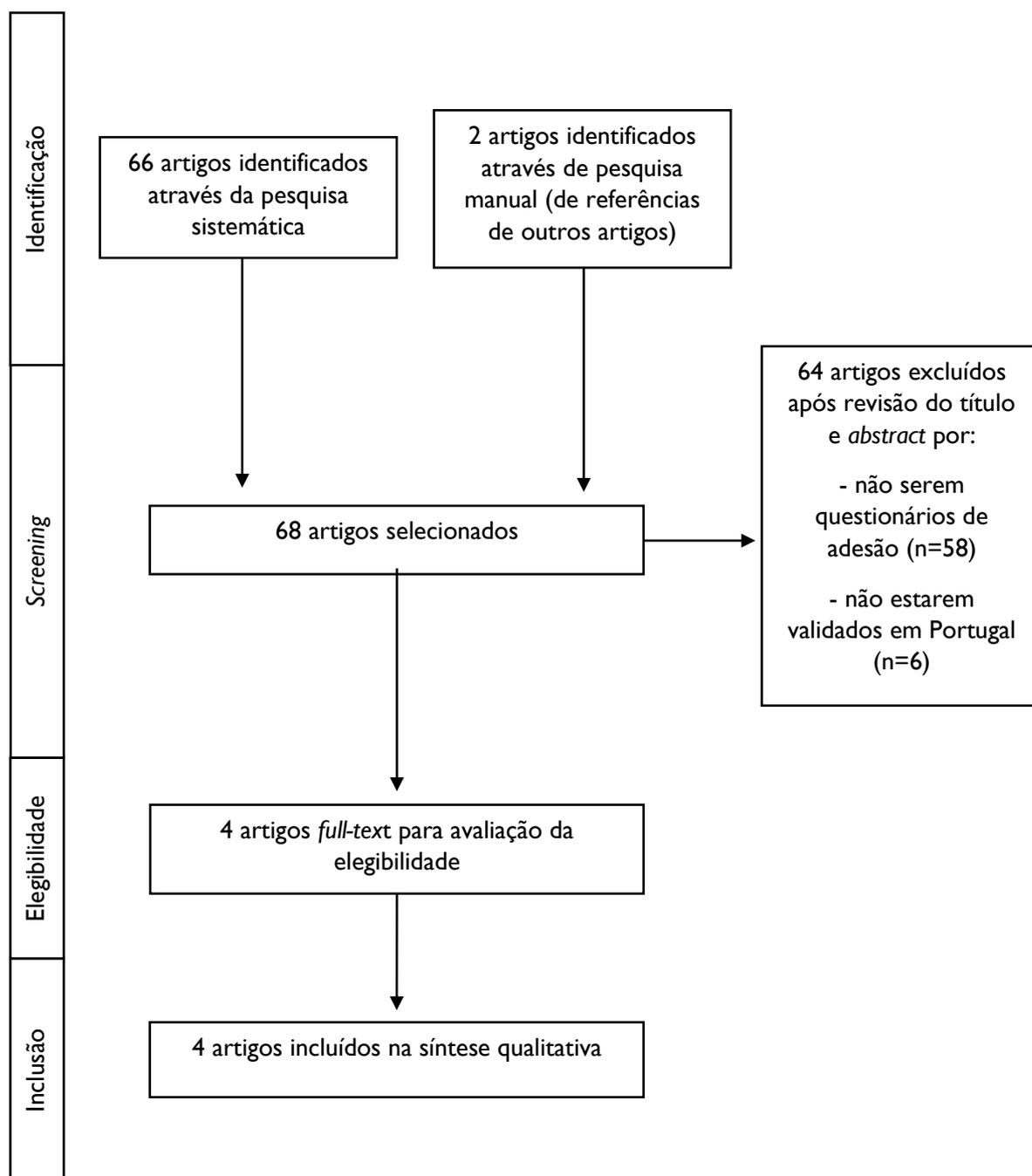


Figura 2 – Fluxograma PRISMA.

Um dos questionários incluídos pelas referências de outros artigos foi o *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS), referenciado por todos os artigos. Verificou-se que o questionário desenvolvido por Morisky e colaboradores (1986) é considerado uma referência para a elaboração de novas ferramentas de avaliação da adesão, apresentando já novas versões (Morisky et al., 2008) em relação à sua versão original (Morisky et al., 1986), estando já validado em diferentes países e em diferentes patologias, incluindo a HTA. Dessa forma, o MMAS-8 versão portuguesa foi, então, incluído na análise qualitativa.

Na Tabela 3 estão apresentados todos os questionários que foram analisados após cumprimento dos critérios de inclusão.

Tabela 3 – Sumário dos artigos incluídos na análise qualitativa, ordenados cronologicamente.

Ano	Questionários	Autores
2001	MAT	Artur Barata Delgado e Maria Luísa Lima
2016	HBCS	Luís Nogueira-Silva et al.
2017	MUAH-16	Ana C. Cabral et al.
2018	MMAS-8	Ana C. Cabral et al.

MAT: Medida de Adesão aos Tratamentos; HBCS: *Hill-Bone Compliance Scale*; MUAH-16: *Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension-16*; MMAS-8: *8-item Morisky Medication Adherence Scale*.

Medida de Adesão aos Tratamentos

O questionário Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT) foi desenvolvido por Delgado e colaboradores em 2001 (Delgado e Lima, 2001), cuja elaboração teve por base a ferramenta de adesão criada por Morisky, Green e Levine (1986) constituída por 4 itens de resposta dicotómica (sim/não). O MAT engloba 3 outras questões, fazendo um total de 7 itens cuja resposta é feita numa escala de *Likert* de 6 pontos, variando de *Sempre* (1) a *Nunca* (6), para uma melhor avaliação de possíveis causas de não adesão (Figura 3).

1. Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a sua doença?					
Sempre 1	quase sempre 2	com frequência 3	por vezes 4	Raramente 5	Nunca 6
2. Alguma vez foi descuidado com as horas da toma dos medicamentos para a sua doença?					
Sempre 1	quase sempre 2	com frequência 3	por vezes 4	Raramente 5	Nunca 6
3. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por se ter sentido melhor?					
Sempre 1	quase sempre 2	com frequência 3	por vezes 4	Raramente 5	Nunca 6
4. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?					
Sempre 1	quase sempre 2	com frequência 3	por vezes 4	Raramente 5	Nunca 6
5. Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?					
Sempre 1	quase sempre 2	com frequência 3	por vezes 4	Raramente 5	Nunca 6
6. Alguma vez interrompeu a terapêutica para a sua doença por ter deixado acabar os medicamentos?					
Sempre 1	quase sempre 2	com frequência 3	por vezes 4	Raramente 5	Nunca 6
7. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por alguma outra razão que não seja a indicação do médico?					
Sempre 1	quase sempre 2	com frequência 3	por vezes 4	Raramente 5	Nunca 6

Figura 3 – Questionário “Medida de Adesão aos Tratamentos” (Delgado e Lima, 2001).

A pontuação final é conseguida através do somatório dos pontos obtidos e dividindo o resultado pelo número total de itens, sendo que um doente aderente é aquele cuja pontuação obtida se aproxima dos valores médios. Desta forma, uma melhor pontuação obtida pelo doente é indicativa de uma boa adesão à medicação.

A validação deste questionário envolveu uma população maioritariamente hipertensa (cerca de 76% dos doentes incluídos), contudo não é considerado um instrumento de avaliação da adesão específico para a medicação anti-hipertensora.

Hill-Bone Compliance Scale

O questionário *Hill-Bone Compliance Scale* (HBCS) foi originalmente desenvolvido em 2000, nos Estados Unidos da América (EUA) (Kim *et al.*, 2000), tendo já sido adaptado para vários idiomas, entre os quais o português em 2016 (Nogueira-Silva *et al.*, 2016). Este questionário tem como objetivo a avaliação da adesão à medicação anti-hipertensora através de 14 questões formuladas com uma linguagem apelativa e compreensível, podendo assim ser aplicado a indivíduos com uma menor literacia (Figura 4).

1	Esqueço-me de tomar a medicação da hipertensão.	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄
2	Decido NÃO tomar a medicação da hipertensão.	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄
3	Como comida salgada.	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄
4	Acrescento sal ao prato de comida à mesa.	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄
5	Como pão, enchidos, queijo ou <i>fast food</i> (pizzas, hambúrgueres, ...).	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄
6	No final da consulta marcaram-me a consulta seguinte.	Sempre ₄	A maior parte das vezes ₃	Algumas vezes ₂	Nunca ₁
7	Falto às consultas marcadas.	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄
8	Esqueço-me de aviar receitas.	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄
9	Deixo acabar os comprimidos da hipertensão.	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄
10	Antes de ir ao médico tomo os comprimidos da hipertensão.	Sempre ₄	A maior parte das vezes ₃	Algumas vezes ₂	Nunca ₁
11	Quando me sinto melhor, paro de tomar os comprimidos da hipertensão.	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄
12	Quando me sinto doente, paro de tomar os comprimidos da hipertensão.	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄
13	Tomo os comprimidos da hipertensão de outra pessoa.	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄
14	Por descuido, falho tomas dos comprimidos da hipertensão.	Sempre ₁	A maior parte das vezes ₂	Algumas vezes ₃	Nunca ₄

Figura 4 – Questionário “*Hill-Bone Compliance Scale*” (Nogueira-Silva *et al.*, 2016).

Os 14 itens destinam-se a avaliar a adesão à medicação, consumo de sal e assiduidade às consultas médicas com respostas numa escala de *Likert* de 4 pontos, variando de *Sempre* (1) a *Nunca* (4). A pontuação encontra-se invertida nas questões 6 (“No final da consulta marcaram-me a consulta seguinte”) e 10 (“Antes de ir ao médico tomo os comprimidos da hipertensão”) pelo facto de se relacionarem com uma boa adesão à terapêutica, fazendo com que varie de *Sempre* (4) a *Nunca* (1). Um maior *score* final indica uma melhor adesão à medicação anti-hipertensora.

Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension questionnaire short version

O *Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension questionnaire short version* (MUAH-16) (Cabral et al., 2017) é uma versão curta do MUAH-25, um questionário desenvolvido originalmente em 2006 por uma equipa holandesa (Wetzels et al., 2006), que avalia a adesão à terapêutica com anti-hipertensores através de fatores cognitivos e comportamentais de forma a averiguar os problemas de adesão. O MUAH-16 apresenta uma maior aplicabilidade clínica e um valor global de adesão para as diferentes dimensões de adesão que avalia (Figura 5).

		Discordo totalmente → Concordo totalmente						
		1	2	3	4	5	6	7
3	Sinto-me melhor ao tomar a medicação todos os dias.	1	2	3	4	5	6	7
5	Se eu tomar a minha medicação todos os dias, acredito que a minha pressão arterial está sob controlo.	1	2	3	4	5	6	7
7	As vantagens de tomar a medicação pesam mais do que as desvantagens.	1	2	3	4	5	6	7
9	Quando a minha pressão arterial está sob controlo na minha consulta médica, eu quero tomar menos medicamentos.	1	2	3	4	5	6	7
13	Não gosto de tomar medicamentos todos os dias.	1	2	3	4	5	6	7
14	Tenho medo dos efeitos secundários.	1	2	3	4	5	6	7
16	Penso que não é saudável para o organismo tomar medicamentos todos os dias.	1	2	3	4	5	6	7
20	Tenho o cuidado especial de fazer exercício suficiente para reduzir o risco de sofrer de doenças cardiovasculares.	1	2	3	4	5	6	7
21	Como menos gorduras para evitar doenças cardiovasculares.	1	2	3	4	5	6	7
22	Como menos sal para evitar doenças cardiovasculares.	1	2	3	4	5	6	7
23	Às vezes não tenho a certeza se tomei os meus comprimidos.	1	2	3	4	5	6	7
24	Tenho uma vida agitada; é por isso que às vezes me esqueço de tomar a minha medicação.	1	2	3	4	5	6	7
26	Durante as minhas férias, ou fins de semana, às vezes esqueço-me de tomar a minha medicação.	1	2	3	4	5	6	7
35	Penso que contribuo para uma melhoria na minha pressão arterial quando tomo a minha medicação todos os dias.	1	2	3	4	5	6	7
36	Acho difícil cumprir o meu esquema diário de toma de medicação.	1	2	3	4	5	6	7
39	Reúno informação sobre as possibilidades de resolver problemas de saúde.	1	2	3	4	5	6	7

Figura 5 – Questionário "*Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension questionnaire short version*" (Cabral et al., 2017).

Em termos de estrutura, o MUAH-16 contempla 16 itens com resposta em escala de *Likert* de 7 pontos (variando de *Discordo totalmente* (1) a *Concordo totalmente* (7)), agrupados em 4 subescalas:

- Subescala 1: Atitudes positivas em relação aos cuidados de saúde e medicação
- Subescala 2: Falta de disciplina
- Subescala 3: Aversão à medicação
- Subescala 4: Atitudes pró-ativas em relação aos problemas de saúde

As subescalas 2 e 3 apresentam um *score* invertido pelo facto de avaliarem fatores negativos face à medicação anti-hipertensora, em contraste com as subescalas 1 e 4 que avaliam fatores positivos. Assim, valores mais elevados nas subescalas 2 e 3 estão associados a uma falta de adesão à terapêutica, podendo com as respostas dadas pelo doente perceber-se quais as razões de uma não adesão. Por outro lado, valores elevados nas subescalas 1 e 4 indicam que o doente é aderente à medicação anti-hipertensora.

8-item Morisky Medication Adherence Scale

O questionário MMAS-4, desenvolvido por Morisky, Green e Levine em 1986, foi o primeiro questionário de adesão validado e por isso, é hoje considerado uma referência entre os questionários de adesão na comparação de resultados (Morisky *et al.*, 1986).

Este instrumento já sofreu várias modificações a partir da sua estrutura inicial, na qual a existência de 4 itens seria suficiente para, na prática clínica, classificar um doente como aderente ou não aderente à terapêutica. Em 2008, este questionário foi alterado, com a adição de mais alguns itens que permitem identificar possíveis barreiras que influenciam negativamente a adesão, criando-se o MMAS-8 (Morisky *et al.*, 2008). Dessa forma, o profissional de saúde pode intervir na melhoria da adesão ao implementar medidas capazes de alterar o panorama da não adesão.

A versão portuguesa do MMAS-8 (Cabral *et al.*, 2018) (Figura 6) foi desenvolvida em 2018 e assenta na avaliação da adesão à terapêutica em doenças crónicas, sendo capaz de identificar problemas relacionados com uma não adesão e barreiras que dificultam a adesão à medicação implementada. As questões estão formuladas de forma a serem utilizadas sem qualquer implicação nos resultados pretendidos e, como tal, o MMAS-8 já se encontra validado em diferentes patologias como a HTA (Morisky *et al.*, 2008; Korb-Savoldelli *et al.*, 2012), a diabetes *mellitus* (Tandon *et al.*, 2015) e a epilepsia (Yang *et al.*, 2014).

Em termos estruturais, o MMAS-8 é constituído por 8 itens, sendo que 7 apresentam uma resposta dicotómica e um item final considerar uma escala de *Likert* de 5 pontos. Uma maior pontuação obtida com as respostas do doente indica uma melhor adesão.

1) Às vezes esquece-se de tomar os seus comprimidos para a pressão arterial?	<input type="checkbox"/> Sim ₍₁₎	<input type="checkbox"/> Não ₍₀₎
2) Nas duas últimas semanas, houve algum dia em que não tomou os seus medicamentos para a pressão arterial?	<input type="checkbox"/> Sim ₍₁₎	<input type="checkbox"/> Não ₍₀₎
3) Já alguma vez parou de tomar a sua medicação ou diminuiu a dose, sem avisar o seu médico, porque se sentia pior quando os tomava?	<input type="checkbox"/> Sim ₍₁₎	<input type="checkbox"/> Não ₍₀₎
4) Quando viaja ou não está em casa, às vezes esquece-se de levar consigo os seus medicamentos?	<input type="checkbox"/> Sim ₍₁₎	<input type="checkbox"/> Não ₍₀₎
5) Ontem tomou os seus medicamentos para a hipertensão arterial?	<input type="checkbox"/> Sim ₍₀₎	<input type="checkbox"/> Não ₍₁₎
6) Quando sente que a sua pressão arterial está controlada, por vezes deixa de tomar os seus medicamentos?	<input type="checkbox"/> Sim ₍₁₎	<input type="checkbox"/> Não ₍₀₎
7) Já alguma vez se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu esquema de tratamento para a pressão arterial?	<input type="checkbox"/> Sim ₍₁₎	<input type="checkbox"/> Não ₍₀₎
8) Com que frequência tem dificuldade em lembrar-se de tomar todos os seus medicamentos para a pressão arterial?	<input type="checkbox"/> Nunca ₍₁₎	
	<input type="checkbox"/> Quase nunca ₍₂₎	
	<input type="checkbox"/> Às vezes ₍₃₎	
	<input type="checkbox"/> Frequentemente ₍₄₎	
	<input type="checkbox"/> Sempre ₍₅₎	

Figura 6 – Questionário "8-item Morisky Medication Adherence Scale" (Cabral et al., 2018).

Parte II: Temáticas abordadas pelos itens dos questionários de adesão

A análise dos 4 questionários acima mencionados para averiguação dos conteúdos inerentes às suas questões revelou que, num total de 41 itens, apenas 6 estavam possivelmente relacionados com os efeitos secundários da medicação:

- o item 2 (“Decido NÃO tomar a medicação da hipertensão”) e o item 12 (“Quando me sinto doente, paro de tomar os comprimidos da hipertensão”) do HBCS;
- o item 3 do MMAS-8 (“Já alguma vez parou de tomar a sua medicação ou diminuiu a dose, sem avisar o seu médico, porque se sentia pior quando os tomava?”);
- o item 4 (“Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?”) e o item 7 (“Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por alguma outra razão que não seja a indicação pelo médico?”) do MAT;
- o item 14 do MUAH-16 (“Tenho medo dos efeitos secundários”).

Outras temáticas relacionadas com a adesão foram abordadas, sendo estas possivelmente capazes de avaliar, por exemplo, se o doente é persistente na toma ou se, por outro lado, omite doses ou, ainda, se é aderente a medidas não farmacológicas para o controlo da pressão arterial.

Na Tabela 4, os itens dos questionários de adesão estão distribuídos consoante as diferentes temáticas abordadas.

Tabela 4 – Itens dos questionários de adesão distribuídos pelas diferentes componentes temáticas.

Temáticas	HBCS	MMAS-8	MUAH-16	MAT
Efeitos negativos da medicação	2; 12	3	14	4; 7
Esquecimento	1; 8; 9	1; 4; 8	23; 24; 26	1; 6
Descuido/Omissão de doses/Persistência	10; 11; 14	2; 5; 6	9	2; 3; 7
Medidas não farmacológicas	3; 4; 5	-	20; 21; 22	-
Crenças na medicação	-	-	3; 5; 7; 14; 16; 35	-
Razões económicas	9; 13	-	-	6
Regime terapêutico	-	7	36	-
Assiduidade às consultas médicas	6; 7	-	-	-
Conhecimentos acerca da doença	-	-	39	-
Pressão arterial não controlada	-	-	-	5
Aversão à medicação	2	-	13	-

HBCS – Hill-Bone Compliance Scale; MMAS-8 – 8-item Morisky Medication Adherence Scale; MUAH-16 – Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension-16; MAT – Medida de Adesão aos Tratamentos.

O gráfico da Figura 7 agrupa os itens analisados pelas temáticas abordadas pelos questionários.

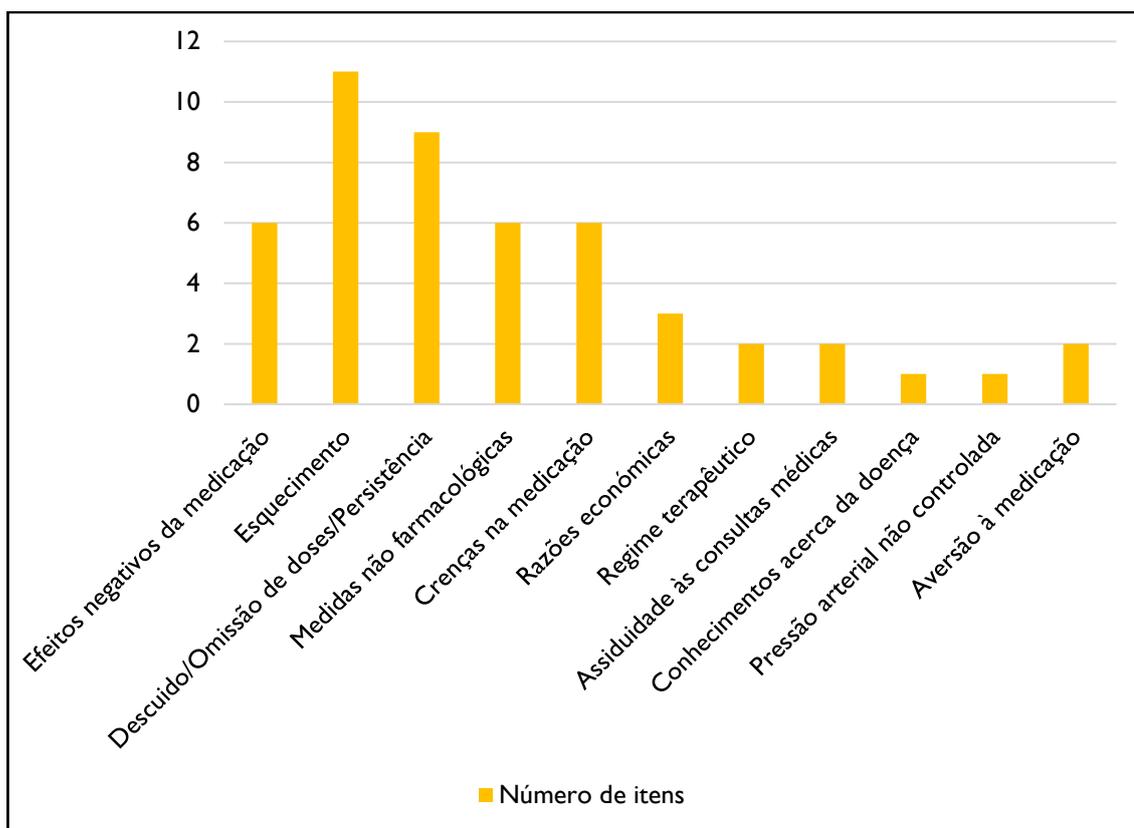


Figura 7 – Itens dos questionários agrupados pelas diferentes temáticas abordadas.

O esquecimento foi o fator predominante de uma não adesão involuntária incluído em todos os questionários de adesão (em 11 itens), sendo seguido por outras temáticas como a avaliação da persistência ou possíveis omissões ou descuidos nas tomas da medicação (em 10 itens), medidas não farmacológicas (em 6 itens) e crenças na medicação (em 6 itens).

A adesão às medidas não farmacológicas (em 6 itens), como a adoção de uma alimentação saudável e prática de exercício físico, estavam presentes em alguns itens do HBCS e do MUAH-16, por sua vez específicos de HTA.

As crenças na medicação (incluindo necessidade e preocupações) foram apenas consideradas pelo questionário MUAH-16 em 6 dos seus 16 itens.

As razões monetárias foram consideradas apenas em 3 itens, sendo que o item 9 (“Deixo acabar os comprimidos da hipertensão”) do HBCS e o item 6 (Alguma vez interrompeu a terapêutica para a sua doença por ter deixado acabar os medicamentos”) do MAT são comuns àqueles que avaliam o esquecimento como fator com impacto na adesão.

As dificuldades em cumprir o esquema terapêutico foram consideradas por dois questionários nos itens 7 (“Já alguma vez se sentiu incomodado por seguir corretamente o sue esquema de tratamento para a pressão arterial?”) do MMAS-8 e 36 (“Acho difícil cumprir o meu esquema diário de toma de medicação”) do MUAH-16, tendo a capacidade, por exemplo, para averiguar a complexidade da terapêutica de um dado doente.

Outros itens analisavam ainda a assiduidade às consultas (em 2 itens) e conhecimentos acerca da doença (em apenas 1 item), ainda que com uma menor quantidade relativamente a outras questões.

O gráfico da Figura 8 compara as diferentes temáticas entre os questionários de adesão analisados. Verifica-se que nem todas as temáticas são abordadas por todos os questionários.

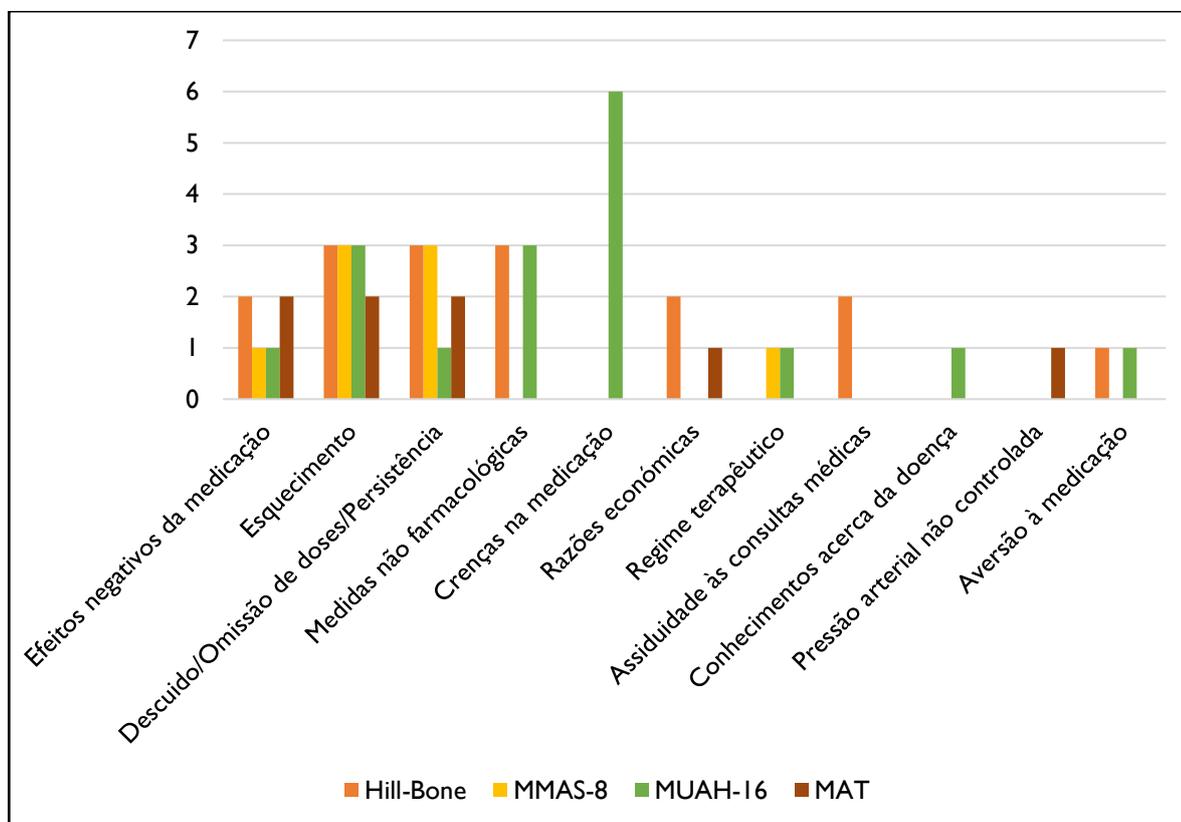


Figura 8 – Comparação das temáticas abordadas entre os diferentes questionários de adesão.

5. DISCUSSÃO

A análise dos questionários de adesão disponíveis em português, validados em doentes hipertensos, foi ao encontro do objetivo geral deste trabalho.

A avaliação dos questionários de adesão encontrados teve em conta a análise e interpretação de cada um dos itens presentes em cada um deles, agrupando-os de acordo com as temáticas abordadas. Um dos questionários avaliados (o MAT), apesar de estar validado na população hipertensa, não foi construído especificamente para a HTA. É de salientar ainda que nem todos os questionários foram elaborados com o propósito de identificar as possíveis razões que levam a uma não adesão à terapêutica, porém contêm itens que conduzem à previsão de alguns fatores que condicionam a adesão.

É importante averiguar se os questionários existentes são úteis na identificação da perceção de efeitos adversos por parte dos doentes e a forma como essa perceção influencia a adesão à terapêutica anti-hipertensora: se a toma da medicação fica comprometida por essa razão ou se não é afetada, havendo tolerabilidade aos efeitos adversos. A interpretação dos resultados permitiu identificar qual(ais) questionário(s) apresenta(m) maior capacidade de avaliar a perceção de efeitos adversos por parte dos doentes hipertensos, fornecendo, a futuros investigadores clínicos, informações acerca de qual a melhor ferramenta para avaliar esse propósito. Dessa forma, torna-se possível a implementação de medidas para solucionar o problema de não adesão, ou para o evitar.

Perceção de efeitos adversos pelos questionários de adesão

Através da análise dos questionários, verificou-se que estes demonstram uma ausência de questões claras e diretas acerca da perceção de um sintoma como sendo efeito adverso da medicação. Num total de 41 itens analisados relativos aos 4 questionários de adesão incluídos (MAT, HBCS, MUAH-16 e MMAS-8), apenas 6 itens abordavam possivelmente a temática dos efeitos secundários da medicação, ainda que sujeitos a diversas interpretações.

O item 14 do MUAH-16 (“Tenho medo dos efeitos secundários”) é, provavelmente, o item mais direto relativamente aos efeitos adversos da medicação. Porém, uma resposta assertiva pode não significar que o doente, de facto, experienciou efeitos adversos, identificando apenas o receio em vir a experienciá-los. Assim, poderá também dar a entender se o doente apresenta ou não crenças negativas em relação à medicação (estando também incluído na temática “Crenças na medicação”).

Relativamente ao item 3 do MMAS-8 (“Já alguma vez parou de tomar a sua medicação ou diminuiu a dose, sem avisar o seu médico, porque se sentia pior quando os tomava?”) e o item 4 do MAT (“Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?”), estes contemplam questões que, apesar de não se referirem especificamente aos efeitos adversos, não contendo, de forma literal, “efeitos adversos” ou “efeitos secundários” na formulação da questão, é possível subentender que seja esta a abordagem requerida. Muitos doentes podem nem saber o significado de efeito adverso e, como tal, a linguagem mais clara utilizada nas questões permitirá uma melhor aplicação dos questionários, a fim de perceber se são os efeitos secundários os responsáveis por condicionar a toma da medicação por parte do doente. As questões referidas no início deste parágrafo permitem ao investigador/médico entender se o doente descontinua a medicação, após se aperceber da sintomatologia desagradável com a sua toma.

O item 12 do HBCS (“Quando me sinto doente, paro de tomar os comprimidos da hipertensão”), apesar da possibilidade de estar relacionado com os efeitos adversos, está sujeito a múltiplas interpretações. Por exemplo, um doente que não tenha conhecimentos acerca da ocorrência de efeitos adversos, ao responder a esta questão pode considerar sentir-se doente por qualquer outra causa (gripe, por exemplo) em detrimento dos efeitos adversos. Dessa forma, a conclusão retirada com a resposta do doente inquirido pode ficar enviesada.

Por fim, o item 2 (“Decido NÃO tomar a medicação da hipertensão”) do HBCS e o item 7 (“Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por alguma outra razão que não seja a indicação pelo médico?”) do MAT não estão diretamente relacionados com os efeitos adversos. Contudo, poderá ser esta a causa de uma resposta assertiva através da escolha de valores mais elevados na escala de *Likert* em cada um dos respetivos questionários. Poderão tratar-se de questões abertas, estando o doente à vontade para explicar qual a razão para deixar de tomar a medicação ao investigador clínico/médico, quando os questionários são aplicados em ambiente de entrevista (quando são entrevistados por profissionais de saúde ou investigadores), em detrimento de *self-report* (quando é o próprio doente a responder ao questionário) permitindo assim, uma interpretação mais objetiva e transparente das respostas obtidas. O mesmo é possível para uma melhor interpretação dos itens mencionados nos parágrafos anteriores. Porém, isto não é tido em conta na avaliação dos questionários uma vez que estes avaliam questões fechadas, estando assim sujeitos à subjetividade de quem interpreta essas mesmas questões.

À semelhança do item 14 do MUAH-16 (“Tenho medo dos efeitos secundários”), outros revelam capacidade para avaliar mais do que uma temática. Por exemplo, o item 6 do MAT

(“Alguma vez interrompeu a terapêutica para a sua doença por ter deixado acabar os medicamentos?”), apesar de, segundo os autores (Delgado e Lima, 2001) “ser um excelente indicador para dificuldades de cariz económico”, ou seja deixar acabar a medicação por incapacidade de suportar os custos envolvidos na aquisição de novas embalagens, também pode avaliar o esquecimento como razão para a não renovação da medicação. O mesmo acontece com o item 9 do HBCS (“Deixo acabar os comprimidos da hipertensão”). Porém, verifica-se que outros fatores que influenciam a adesão à terapêutica estavam mais enfatizados comparativamente aos efeitos secundários da medicação.

Comparação com questionários validados noutros países

A nível mundial, existem outros questionários de adesão criados e validados noutras línguas que não a portuguesa, sendo alguns comparados de seguida com os questionários de adesão incluídos neste trabalho.

O *Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS)*, elaborado por uma equipa nos EUA em 2009 (Kripalani et al., 2009), é constituído por 12 itens, e apresenta 2 que se poderão relacionar com os efeitos secundários: “3. *How often do you decide not to take your medicine?*”³ e “8. *How often do you miss taking your medicine when you feel sick?*”⁴. Conclui-se que não traz nenhuma vantagem no que diz respeito à perceção de efeitos adversos, uma vez que não se diferencia muito de questões analisadas pelos questionários portugueses como, por exemplo os itens 2 (“Decido NÃO tomar a medicação da hipertensão”) e 12 (“Quando me sinto doente, paro de tomar os comprimidos da hipertensão”) do HBCS.

O *Treatment Adherence Questionnaire for Patients with Hypertension (TAQPH)* desenvolvido na China em 2012 (Ma et al., 2012) contém 28 itens, onde apenas 1 (“9. *Would you never stop taking prescribed medications when you feel badly?*”⁵) se poderá associar aos efeitos secundários, sendo também semelhante, por exemplo, ao item 4 do MAT (“Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?”). O item mencionado do TAQPH pode avaliar quais as atitudes dos doentes em relação aos efeitos adversos no futuro, ou seja, identificando os efeitos adversos como sendo uma possível causa de não adesão num futuro próximo.

Sugestão de traduções:

³ 3. Com que frequência decide não tomar a medicação?

⁴ 8. Com que frequência deixa de tomar a medicação quando se sente doente?

⁵ 9. Nunca parará de tomar a medicação quando se sentir pior?

O item 12 do HBCS (“Quando me sinto doente, paro de tomar os comprimidos da hipertensão”), sujeito ao viés de mal interpretação, é colmatado pelo questionário *Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale* (SEAMS), desenvolvido nos EUA em 2007 por Risser e colaboradores (Risser et al., 2007). Este questionário apresenta um item bastante idêntico, mas com uma breve explicação do significado “sentir-se doente” (“13. *How confident are you that you can take your medicines correctly when you are feeling sick (like having a cold or the flu)?*”⁶) (Risser et al., 2007), fazendo com se compreenda que nada tem a ver com os efeitos adversos da medicação. Relativamente aos efeitos secundários, o SEAMS contém um único item (“3. *How confident are you that you can take your medicines correctly when they cause some side-effects?*”⁷) (Risser et al., 2007) capaz de relacionar a perceção de efeitos adversos com não adesão voluntária.

O *Medication Adherence Self-Efficacy Scale* (MASES) foi elaborado nos EUA por Ogedegbe e colaboradores em 2003 (Ogedegbe et al., 2003), com o propósito de avaliar, em 26 itens, a “auto-eficácia” (isto é, a confiança em desempenhar tarefas com sucesso) tendo em conta as ações dos doentes face à medicação anti-hipertensora em diferentes situações e apresenta já uma versão curta constituída por 13 itens (Fernandez et al., 2008). O MASES original apresenta alguns itens relacionados com os efeitos secundários (“5. *How sure you are that you can take your blood pressure medications when they cause some side effects?*”⁸; “12. *How sure you are that you can take your blood pressure medications when you are afraid they may affect your sexual performance?*”⁹; “17. *How sure you are that you can take your blood pressure medications if they sometimes make you tired?*”¹⁰; “18. *How sure you are that you can take your blood pressure medications if they sometimes make you feel dizzy?*”¹¹; “21. *How sure you are that you can take your blood pressure medications if they make you want to urinate while away from home?*”¹²) (Ogedegbe et al., 2003). Este talvez seja o questionário de adesão mais próximo relativamente aos sintomas desagradáveis específicos com os anti-hipertensores. É de salientar ainda que durante

⁶ 13. Quão seguro está de que consegue tomar corretamente a medicação quando se sentir doente (por exemplo, com constipação ou gripe)?

Sugestões de tradução:

⁷ 3. Quão seguro está de que consegue tomar corretamente a medicação quando esta lhe causa efeitos secundários?

⁸ Tem a certeza de que consegue tomar a sua medicação para a pressão arterial quando esta lhe causar efeitos secundários?

⁹ Tem a certeza de que consegue tomar a sua medicação para a pressão arterial quando receia que esta pode afetar a sua capacidade sexual?

¹⁰ Tem a certeza de que consegue tomar a sua medicação para a pressão arterial se esta lhe causar, às vezes, cansaço?

¹¹ Tem a certeza de que consegue tomar a sua medicação para a pressão arterial se esta lhe causar, às vezes, tonturas?

¹² Tem a certeza de que consegue tomar a sua medicação para a pressão arterial se esta o/a fizer urinar enquanto está fora de casa?

a sua elaboração foram considerados itens adicionais relacionados com esta temática (“*How sure you are that you can take your blood pressure medications if they sometimes make your mouth dry?*¹³”; *How sure you are that you can take your blood pressure medications when they make you urinate more often than usual?*¹⁴”), mas que acabaram por ser retirados devido à falta de significância estatística (Ogedegbe et al., 2003).

Nenhum questionário parece promissor no que diz respeito à avaliação da percepção de efeitos adversos por parte dos doentes, à exceção do MASES original, que parece conter alguns itens relativos aos efeitos secundários não abordados pelos questionários de adesão já validados em português (MAT, HBCS, MUAH-16 e MMAS-8). Apesar do MASES ser um questionário com o objetivo de avaliar a confiança dos doentes em desempenhar tarefas em diferentes momentos, este é um conceito que se relaciona com a adesão à terapêutica (Ogedegbe et al., 2003). Sendo capaz de avaliar alguns efeitos adversos, por sua vez relacionados com o efeito farmacológico das substâncias ativas anti-hipertensoras, por exemplo: o efeito hipotensor pode provocar sensação de desmaio, cefaleias ou tonturas; os diuréticos, pela sua ação, aumentam a diurese; alguns beta-bloqueadores podem induzir cansaço ou impotência sexual; entre outros. Poderia, então, pensar-se numa adaptação cultural deste questionário para a população portuguesa.

Relativamente aos questionários de adesão validados em português (MAT, HBCS, MUAH-16 e MMAS-8), quando o objetivo é avaliar a adesão à terapêutica em geral, qualquer um pode ser aplicado. A escolha do questionário deverá assentar, por exemplo, nas propriedades psicométricas, no número de itens, tempo necessário para responder às questões e tipo de linguagem utilizada na sua elaboração. Porém, quando o objetivo é única- e exclusivamente a avaliação da percepção de efeitos secundários, é recomendável a utilização de questionários mais objetivos e específicos relativamente a este tema, como o PERSYVE, desenvolvido por Duarte-Silva e colaboradores, em 2014 (Duarte-Silva et al., 2014).

Após uma identificação da percepção dos efeitos adversos como a principal causa de uma não adesão voluntária em determinados doentes, é possível utilizar o PERSYVE em conjunto com um questionário de adesão, a fim de obter mais informações, em doentes pré-selecionados, para que não haja perda de tempo na aplicação dos questionários em doentes cujas razões para uma não adesão à terapêutica não sejam os efeitos adversos.

¹³ Tem a certeza de que consegue tomar corretamente a medicação se esta lhe causar, às vezes, boca seca?

¹⁴ Tem a certeza de que consegue tomar corretamente a medicação se esta o/a fizer urinar mais frequentemente que o normal?

6. PERSPETIVAS FUTURAS

De modo a averiguar de que forma a perceção de efeitos adversos influencia significativa- e verdadeiramente a adesão voluntária à medicação anti-hipertensora, seria importante o cruzamento de questionários de adesão com questionários de perceção de efeitos adversos. O PERSYVE avalia a perceção de efeitos adversos pelos doentes e o impacto que têm na sua vida e, apesar de não ser um questionário de adesão, é capaz de prever se o doente é ou não aderente à medicação, assim como identificar outras razões associadas a uma não adesão, sendo capaz de fornecer informações adicionais àquelas obtidas com a aplicação dos questionários de adesão considerados neste trabalho.

Para além disso, a avaliação do grau de conhecimento dos doentes hipertensos com diferentes níveis de escolaridade também seria importante, em adição à avaliação da perceção de efeitos adversos e adesão voluntária. Dessa forma, é possível perceber se a perceção de efeitos adversos é mais facilitada por parte dos portugueses com mais literacia ou não, e se são estes os mais aderentes ou não aderentes à medicação.

No futuro, ao identificar os efeitos adversos ou outra qualquer barreira com influência negativa na adesão à terapêutica, estratégias educacionais próximas do doente desempenhadas por uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde ajudarão no controlo dos valores tensionais com redução da morbilidade e mortalidade por doenças cardiovasculares, onde a HTA é um grave fator de risco, pelo contorno da problemática da não adesão.

7. CONCLUSÃO

De forma a travar a problemática da não adesão voluntária aos anti-hipertensores é imperativo conhecer as suas causas. A adesão à terapêutica pode ser influenciada por múltiplos fatores que condicionam não apenas a toma da medicação, como o seguimento de outras recomendações médicas. A perceção dos efeitos adversos por parte dos doentes são das razões que promovem uma interrupção ou descontinuação voluntária dos medicamentos, a par de outros fatores com igual importância como razões de cariz monetário e crenças negativas em relação à medicação, entre outros.

Face à necessidade de avaliar a adesão aos anti-hipertensores, a fim de diminuir o não controlo da pressão arterial, fazendo diminuir os números da morbilidade e mortalidade cardiovascular, os questionários são ferramentas úteis e práticas para obtenção dos resultados pretendidos. No entanto, nem todos estão validados em português e aptos a serem aplicados na população hipertensa.

A pesquisa bibliográfica na *PubMed* permitiu a recolha dos questionários de adesão validados em Portugal na população hipertensa, identificando a existência de apenas 4 questionários cumprindo os critérios de inclusão implementados. A sua análise permitiu identificar que todos contêm itens possivelmente relacionados com os efeitos adversos, porém nem todos são específicos desta temática, como é o caso dos itens do HBCS e um dos itens do MAT. Os questionários analisados apresentam mais itens relacionados com fatores preditores de uma não adesão involuntária, como o esquecimento, do que fatores associados a uma não adesão voluntária.

Posto isto, é recomendável a aplicação dos questionários de adesão quando o principal objetivo é avaliar a adesão do doente à terapêutica, uma vez que estes não são muito úteis se o objetivo for apenas e só a avaliação da perceção dos efeitos adversos. Se for isso aquilo que se pretende, aconselha-se a utilização de questionários elaborados especificamente para este efeito.

São necessários estudos posteriores que avaliem, na prática, a relação entre a perceção de efeitos adversos e a adesão voluntária, para uma melhor confirmação do impacto negativo de efeitos adversos percecionados na decisão de toma da medicação; se os doentes toleram os efeitos adversos acreditando na necessidade e nos benefícios da medicação, ou se, por outro lado, descontinuem a medicação após o surgimento de sintomas indesejáveis.

8. BIBLIOGRAFIA

ABEGAZ TM, SHEHAB A, GEBREYOHANNES EA, et al. – Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96(4):e5641.

AL-NOUMANI H, WU JR, BARKSDALE D, et al. – Health beliefs and medication adherence in patients with hypertension: a systematic review of quantitative studies. *Patient Educ Couns*. 2019; 102:1045-1056.

ANATHHANAM S, POWIS RA, CRACKNELL AL, ROBSON J. – Impact of prescribed medications on patient safety in older people. *Ther Adv Drug Saf*. 2012; 3(4):165-174.

ARONSON JK, FERNER RE. – Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf*. 2005; 28(10):851-870.

BENNER JS, GLYNN RJ, MOGUN H, et al. – Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002; 288:455-461.

BERG E, KLOPPENBORG RP, KESSELS RPC, et al. – Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: a systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim et Biophys Acta*. 2009; 1792:470-481.

BISSONNETTE JM. – Adherence: a concept analysis. *J Adv Nurs*. 2008; 63(6):634-643.

BROWN NJ, VAUGHAN DE. – Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1998; 97:1411-1420.

BRUNTON LL, CHABNER BA, KNOLLMANN BC. – Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12^a Ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

BURNIER M, EGAN BM. – Adherence in hypertension: a review of prevalence, risk factors, impact, and management. *Circ Res*. 2019; 124:1124-1140.

CABRAL AC, CASTEL-BRANCO M, CARAMONA M, et al. – Developing an adherence in hypertension questionnaire short version: MUAH-16. *J Clin Hypertens*. 2017; 1-7.

CABRAL AC, MOURA-RAMOS M, CASTEL-BRANCO M, et al. – Cross-cultural adaptation and validation of a European Portuguese version of the 8-item Morisky medication adherence scale. *Rev Port Cardiol*. 2018; 37(4):297-303.

CARVALHO AS, SANTOS P. – Medication adherence in patients with arterial hypertension: the relationship with healthcare systems' organizational factors. *Patient Prefer and Adherence*. 2019; 13:1761-1774.

CHEEMA E, SUTCLIFFE P, SINGER RJ. – The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(6):1238-1247.

COSTA FA, PEDRO AR, TEIXEIRA I, et al. – Primary non-adherence in Portugal: findings and implications. *Int J Clin Pharm*. 2015; 37(4):626-35.

CRAMER JA, ROY A, BURRELL A, et al. – Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008; 11(1):44-47.

CURB JD, SCHNEIDER K, TAYLOR JO, et al. – Antihypertensive drug side effects in the hypertension detection and follow-up program. *Hypertens* 11 [Suppl II]. 1988; 11(3):II-51-II-55.

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006 – Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.

DEITELZWEIG SB, LIN J, KREILICK C, et al. – Warfarin therapy in patients with venous thromboembolism: patterns of use and predictors of clinical outcomes. *Adv Ther*. 2010; 27(9):623-633.

DELGADO AB, LIMA ML. – Contributo para a validação concorrente de uma Medida de Adesão aos Tratamentos. *Psicologia, Saúde & Doenças*. 2001; 2(2):81-100.

Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março (em vigor). Diário da República, 2ª série, n.º 37, 21 de fevereiro.

DUARTE-SILVA D, FIGUEIRAS A, HERDEIRO MT, et al. – PERSYVE – Design and validation of a questionnaire about adverse effects of antihypertensive drugs. *Pharmacy Practice*. 2014; 12(2):396.

ELLIOTT WJ, RAM CVS. – Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13(9):687-689.

FALLIS BA, DHALLA IA, KLEMENSBERG J, BELL CM. – Primary medication non-adherence after discharge from a general internal medicine service. *PLoS ONE*. 2013; 8(5):e61735.

- FERNANDEZ S, CHAPLIN W, SCHOENTHALER A, OGEDEGBE G. – Revision and validation of the medication adherence self-efficacy scale (MASES) in hypertensive african americans. *J Behav Med.* 2008; 31(6):453-462.
- FISCHER MA, STEDMAN MR, LIU J, et al. – Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med.* 2010; 25(4):284-90.
- GAGNON MD, WALTERMAURER E, MARTIN A, et al. – Patient beliefs have a greater impact than barriers on medication adherence in a community health center. *J Am Board Fam Med.* 2017; 30:331-336.
- GEORGOPOULOU S, PROTHERO L, D'CRUZ DP. – Physician-patient communication in rheumatology: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2018; 38:763-775.
- GOULD E, MITTY E. – Medication adherence is a partnership, medication compliance is not. *Geriatr Nurs.* 2010; 31(4):290-298.
- GUICHARD JL, CLARK D, CALHOUN DA, AHMED MI. – Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag.* 2013; 9:321-331.
- HORNE R, CHAPMAN SCE, PARHAM R, et al. – Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the necessity-concerns framework. *PLoS ONE.* 2013; 8(12):e80633.
- HORNE R, WEINMAN J. – Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999; 47(6):555-567.
- HSIEH MH, YANG JF, LIN WY, et al. – Fasting sugar, blood pressure, and uric acid are factors related to positive proteinuria and an impaired eGFR. *J Chinese Med Assoc.* 2017; 80:782-789.
- JACKEVICIUS CA, MAMDANI M, TU JV. – Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002; 288:462-467.
- KABA R, SOORIAKUMARAN P. – The evolution of the doctor-patient relationship. *Int J Surg.* 2007; 5:57-65.
- KALLISTRATOS MS, POULIMENOS LE, MANOLIS AJ. – Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacol Res.* 2018; 128:322-326.
- KATSUNG BG, TREVOR AJ. – Basic & Clinical Pharmacology. 13^a Ed. New York: McGraw-Hill, 2015.

- KIM MT, HILL MN, BONE LR, LEVINE DM. – Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000; 15(3):90-6.
- KJELGREN KI, AHLNER J, DAHLÖF B, et al. – Perceived symptoms amongst hypertensive patients in routine clinical practice – a population-based study. *J Intern Med*. 1998; 244:325-332.
- KORB-SAVOLDELLI V, GILLAIZEAU F, POUCHOT J, et al. – Validation of a french version of the 8-item morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14(7):429-34.
- KRETCHY IA, OWUSU-DAAKU FT, DANQUAH SA, ASAMPONG E. – A psychosocial perspective of medication side effects, experiences, coping approaches and implications for adherence in hypertension management. *Clin Hypertens*. 2015; 21:1-8.
- KRIPALANI S, RISSER J, GATTI ME, JACOBSON TA. – Development and evaluation of the adherence to refills and medications scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009; 12(1):118-123.
- LAURENT S. – Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res*. 2017; 124:116-125.
- LEE HJ, JANG SI, PARK EC. – Effect of adherence to antihypertensive medication on stroke incidence in patients with hypertension: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017; 7:e014486.
- LEE SQ, RAAMKUMAR AS, LI J, et al. – Reasons for primary medication nonadherence: a systematic review and metric analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018; 24(8):778-94.
- LEHANE E, MCCARTHY G. – Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud*. 2007; 44:1468-1477.
- LEMSTRA M, NWANKWO C, BIRD Y, MORAROS J. – Primary nonadherence to chronic disease medications: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12:721-731.
- LÓPEZ-SENDÓN J, SWEDBERG K, MCMURRAY J, et al. (2004a) – Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease: The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25:1454-1470.
- LÓPEZ-SENDÓN J, SWEDBERG K, MCMURRAY J, et al. (2004b) – Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers: The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25:1341-1362.

- MA C, CHEN S, YOU L, *et al.* – Development and psychometric evaluation of the treatment adherence questionnaire for patients with hypertension. *J Adv Nurs.* 2012; 68(6):1402-1413.
- MAHER RL, HANLON JT, HAJJAR ER. – Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1).
- Ministério da Saúde. Retrato da Saúde. Portugal. 2018.
- MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, *et al.* – Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7):e1000097.
- MORISKY DE, ANG A, KROUSEL-WOOD M, WARD HJ. – Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10:348-354.
- MORISKY DE, GREEN LW, LEVINE DM. – Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24:67-74.
- MUKHTAR O, WEINMAN J, JACKSON SHD. – Intentional non-adherence to medications by older adults. *Drugs Aging.* 2014; 31:149-157.
- NOGUEIRA-SILVA L, SÁ-SOUSA A, LIMA MJ, *et al.* – Translation and cultural adaptation of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale to Portuguese. *Rev Port Cardiol.* 2016; 35(2):93-97.
- O'BRIEN MK, PETRIE K, RAEBURN J. – Adherence to medication regimens: updating a complex medical issue. *Med Care Rev.* 1992; 49(4):435-54.
- OGEGEBE G, MANCUSO CA, ALLEGRANTE JP, CHARLSON ME. – Development and evaluation of a medication adherence self-efficacy scale in hypertensive African-American patients. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56:520-529.
- OSTERBERG L, BLASCHKE T. – Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005; 353:487-497.
- PAREJA-MARTÍNEZ E, ESQUIVEL-PRADOS E, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ F, GARCÍA-CORPAS JP. – Questionnaires on adherence to antihypertensive treatment: a systematic review of published questionnaires and their psychometric properties. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42(2):355-365.
- PEACOCK E, KROUSEL-WOOD M. – Adherence to antihypertensive therapy. *Med Clin North Am.* 2017; 101(1):229-245.
- PIEPOLI MF, HOES AW, AGEWALL S, *et al.* – 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016; 37:2315-2381.

PINTO IC, PEREIRA M. – Assessment methods and therapy adherence scales in hypertensive patients: a literature review. *J Cardiovasc Med Ther.* 2017; 1(2):9-13.

Programa nacional para as doenças cérebro-cardiovasculares. Direção-Geral da Saúde. 2017.

RAM CVS, FENVES A. – Clinical pharmacology of antihypertensive drugs. *Cardiol Clin.* 2002; 20:265-280.

Regulamento n.º 724/2019, de 17 de setembro. Diário da República n.º 178/2019 – Série II. Ordem dos Médicos. Lisboa.

REMUZZI G, PERICO N, MACIA M, RUGGENENTI P. – The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005; 68:S57-S65.

RISSE J, JACOBSON T, KRIPALANI S. – Development and psychometric evaluation of the Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas.* 2007; 15(3):203-219.

RODRIGUES AP, GAIO V, KRISLAYA I, et al. – Sociodemographic disparities in hypertension prevalence: results from the first portuguese national health examination survey. *Rev Port Cardiol.* 2019; 38(8):547-555.

ROLDAN PC, HO GY, HO PM. – Updates to adherence to hypertension medications. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20:34.

ROUSH GC, KAUR R, ERNST ME. – Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014; 19(1):5-13.

SALGADO T, MARQUES A, GERALDES L, et al. – Cross-cultural adaptation of the beliefs about medicines questionnaire into portuguese. *São Paulo Med J.* 2013; 131(2):88-94.

SAPRA M, WEIDEN PJ, SCHOOLER NR, et al. – Reasons for adherence and nonadherence: a pilot study comparing first- and multi-episode schizophrenia patients. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2014; 7(4):199-206.

SCALA D, MENDITTO E, CARUSO G, et al. – Are you more concerned about or relieved by medicines? An explorative randomized study of the impact of telephone counseling by pharmacists on patients' beliefs regarding medicines and blood pressure control. *Patient Educ Couns.* 2018; 101:679-686.

SCHÜZ B, MARX C, WURM S, et al. – Medication beliefs predict medication adherence in older adults with multiple illnesses. *J Psychosom Res.* 2011; 70:179-187.

- SILVA PM, LIMA MJ, NEVES PM, MACEDO ME. – Prevalence of cardiovascular risk factors and other comorbidities in patients with hypertension in portuguese primary health care populations: the PRECISE study. *Rev Port Cardiol.* 2019; 38(6):427-437.
- SOLOMON MD, MAJUMDAR SR. – Primary non-adherence of medications: lifting the veil on prescription-filling behaviors. *J Gen Intern Med.* 2010; 25(4):280-1.
- SVENSSON S, KJELGREN KI. – Adverse events and patients' perceptions of antihypertensive drug effectiveness. *J Hum Hypertens.* 2003; 17:671-675.
- TANDON S, CHEW M, EKLUGA-DEGBEKEU CK, et al. – Validation and psychometric properties of the 8-item morisky medication adherence scale (MMAS-8) in type 2 diabetes patients in sub-Saharan Africa. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 110(2):129-36.
- TEDLA YG, BAUTISTA LE. – Drug side effect symptoms and adherence to antihypertensive medication. *Am J Hypertens.* 2016; 29(6):772-779.
- TOMIYAMA H, ISHIZU T, KOHRO T, et al. – Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int J Cardiol.* 2017; 253:161-166.
- VRIJENS B, ANTONIOU S, BURNIER M, et al. – Current situation of medication adherence in hypertension. *Front Pharmacol.* 2017; 8(100).
- VRIJENS B, GEEST SD, HUGHES DA, et al. – A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73(5):691-705.
- WETZELS G, NELEMANS P, WIJK BV, et al. – Determinants of poor adherence in hypertensive patients: development and validation of the “Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension (MUAH)-questionnaire”. *Patient Educ Couns.* 2006; 64:151-158.
- WILE D. – Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49:419-431.
- WILHELM M, RIEF W, DOERING BK. – It's all a matter of necessity and concern: A structural equation model of adherence to antihypertensive medication. *Patient Educ Couns.* 2018; 101:497-503.
- WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. – 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018; 00:1-98.

World Health Organization (WHO). – Adherence to long-term therapies: evidence for action, Geneva (Suíça). World Health Organization. 2003.

WROE AL. – Intentional and unintentional nonadherence: a study of decision making. *J Behav Med.* 2002; 25(4):355-72.

WU CY, HU HY, CHOU YJ, *et al.* – High blood pressure and all-cause and cardiovascular disease mortalities in community-dwelling older adults. *Medicine.* 2015; 94(47):1-10.

YANG A, WANG B, ZHU G, *et al.* – Validation of chinese version of the morisky medication adherence scale in patients with epilepsy. *Seizure.* 2014; 23(4):295-9.

YANG Q, CHANG A, RITCHEY MD, LOUSTALOT F. – Antihypertensive medication adherence and risk of cardiovascular disease among older adults: a population-based cohort study. *J Am Hear Assoc.* 2017; 6:e006056.