



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARCO ANTÓNIO ALVES MARTA

***Adesão à terapêutica farmacológica e não farmacológica da
patologia Hipertensiva Arterial: Estratégias de aumento de
compliance***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO CRUZ FERREIRA

MARÇO/2021

Índice

Introdução.....	3
Metodologia	5
Resultados e Discussão	6
Adesão Terapêutica	6
Fatores de risco de fraca adesão terapêutica.....	7
Adesão na Hipertensão Resistente	9
Estratégias para melhorar adesão terapêutica na hipertensão	11
Conclusão.....	13
Referências	14

Introdução

A hipertensão arterial define-se como pressão sistólica arterial > 140 mmHg e pressão diastólica arterial > 90 mmHg, valores a partir dos quais se torna imperativa a implementação de estratégias terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, quando analisado o risco/benefício.¹

Esta entidade patológica tem uma prevalência de 35-40% a nível global, apresentando diferença marginal entre sexos (24% no sexo masculino e 20% no feminino) e não evidencia uma relação com o rendimento financeiro médio dos diferentes países. Dada a prevalência de 60% na população com idade > 60 anos, excesso de peso e adoção de estilos de vida sedentários com a idade, é esperado que a prevalência desta patologia venha a sofrer um incremento de 15-20% até 2025¹.

Dados recentes indicam que existe uma relação da diminuição da HRQoL nos pacientes com HTA. A sua qualidade de vida é condicionada por diferentes fatores, incluindo doenças neurodegenerativas, tomada de conhecimento do diagnóstico, degradação das valências emocionais, físicas e mentais, condicionamento social e efeitos secundários da própria terapêutica. A terapêutica, apesar de poder afetar negativamente a qualidade de vida pelos seus efeitos adversos, pode igualmente afetá-la positivamente (nomeadamente a HRQoL), primordialmente pelo controlo dos valores de pressão arterial e, a médio/longo prazo pela diminuição da probabilidade de complicações associadas à patologia em causa. A hipertensão arterial relaciona-se direta e continuamente com múltiplos eventos de natureza cardiovascular, nomeadamente AVC hemorrágico, AVC isquémico, enfarte agudo do miocárdio, morte súbita, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica, bem como com a doença renal terminal². Estas complicações atingem todas as faixas etárias e etnias, sendo que a gravidade das mesmas não depende do grau de elevação dos valores de pressão arterial.^{2,3}

O valor de pressão arterial sistólica evidencia ser o melhor preditor destes eventos na população com idade > 50 anos^{4,5}, enquanto o da pressão arterial diastólica apresenta-se como tal para a população com idade < 50 anos⁵. O aumento destes parâmetros em simultâneo traduz-se num risco cumulativo na população a partir da meia-idade, traduzindo-se assim num pior prognóstico para o doente em relação ao aumento isolado de um dos valores da pressão arterial⁶.

A gestão da terapêutica da HTA, de acordo com as principais *guidelines* internacionais, visa a redução da pressão arterial abaixo dos alvos terapêuticos definidos, tendo em

vista a redução do risco de complicações em órgãos alvo e a subsequente morbidade e mortalidade associadas^{1,7}. No entanto, estudos demonstram que 50% dos doentes com terapêutica prescrita não atinge estes alvos, permanecendo na zona de risco de desenvolvimento de complicações, apresentando uma sobrevivência idêntica à população de doentes não tratados⁸. Apontam-se, como fatores causais a inércia médica e a falta de adesão à terapêutica, que representam igualmente dois dos mais importantes fatores responsáveis pela ineficácia do controlo da pressão arterial. Cerca de 10% dos doentes falha a toma, num dos dias da primeira semana de tratamento e aproximadamente metade cessa integralmente a toma farmacológica após um ano da sua implementação/prescrição terapêutica.

O termo “adesão terapêutica” define-se como a componente comportamental de uma pessoa que concorda com o regime farmacológico recomendado pelo profissional de cuidados de saúde. O termo mais lato de “adesão” é usado na nomenclatura médica como a cooperação médico-paciente, cumprimento terapêutico, planos dietéticos e outras alterações do estilo de vida. A adesão, nos adultos, pode classificar-se em cinco formas: demográfica, médica, farmacológica, comportamental e económica. O modelo de *Leventhal* e *Cameron*⁹ defende que a cooperação entre o paciente e equipa terapêutica, que tem por base o modelo biopsicossocial, resulta numa melhor adesão às recomendações e subsequentemente melhor perseverança. Isto reduz o risco de complicações cardiovasculares, despesas associadas ao tratamento e aumenta a qualidade de vida do paciente, existindo, portanto, um efeito positivo no prognóstico e no nível de satisfação da equipa médico-paciente. *Lowy* demonstrou que uma maior adesão à terapêutica prescrita para hipertensão arterial (para farmacocinética semelhante) diminui o risco a 10 anos de desenvolver doença cardio-vascular¹⁰. Estes efeitos são superiores em indivíduos do sexo feminino, mais velhos e com moderado a alto rendimento. Assim, a não adesão à terapêutica e consequente incapacidade de atingir um controlo ótimo de pressão arterial culminam em maiores custos de saúde, que excedem o universo farmacológico, e representam um obstáculo à redução da morbimortalidade cardiovascular.

Esta entidade patológica tem uma natureza predominantemente assintomática, levando os doentes a concluir que o regime terapêutico não é prioritário ou mesmo necessário, consequentemente condicionando a falta de adesão terapêutica. Por outro lado, os raros casos de HTA que apresentam picos bruscos da mesma, motivam sintomatologia e a subsequente valorização do controlo da pressão arterial através da terapêutica instituída.

Dos fatores de risco para não adesão à terapêutica farmacológica destacam-se o curso assintomático da hipertensão arterial e a complexidade, duração, custo e ausência de efeitos imediatos da suspensão dos esquemas farmacológicos. Além disso, a deficiência diagnóstica, isolamento social, doença psiquiátrica, falta de conhecimento acerca das complicações de hipertensão não tratada, ausência de cooperação ativa na terapia, tempo de consulta insuficiente, falha na assiduidade das consultas de seguimento, instrução deficiente por parte dos profissionais médicos no que concerne a toma da terapêutica prescrita, diferentes prestadores de cuidados de saúde, tempo entre consultas subsequentes excessivamente longo, idade avançada, baixo nível de educação e/ou socioeconómico, efeitos secundários à farmacoterapia, défices de memória e cognição apresentam-se também como condicionantes de relevo no que respeita à adesão à terapêutica¹¹.

No presente artigo será revisto o papel da adesão terapêutica farmacológica na gestão dos pacientes hipertensos. Inicialmente serão revistas as definições e métodos disponíveis atualmente para medir a adesão farmacológica na prática clínica e em estudos. Será também discutido o impacto da adesão terapêutica no controlo da pressão arterial na globalidade da população hipertensa e nos pacientes com hipertensão arterial resistente. Por último serão sistematizadas as estratégias para aumentar adesão terapêutica.

Metodologia

O presente estudo constitui uma revisão narrativa onde é dissertado o “estado da arte” no âmbito da adesão à terapêutica farmacológica em doentes que sofrem de hipertensão arterial, recorrendo ao ponto de vista conceptual para desenvolver o estado da arte atual da adesão à terapêutica hipertensiva, as consequências do seu incumprimento e estratégias promotoras do seu cumprimento. Como objetivo último, esta revisão prima pela participação no debate dos tópicos da área em estudo, criando questões e agregando o conhecimento mais atual na área

A construção deste trabalho teve por base uma análise compreensiva, não sistemática de um alargado registo documental, de artigos originais, *guidelines* de entidades de referência, ensaios clínicos, artigos de revisão e estudos controlo randomizados que tomou lugar no período de 12 de janeiro a 13 de março de 2021, redigidos no idioma inglês tendo sido integralmente lidos, categorizados e discutidos criticamente. A seleção

dos diferentes artigos atentou também não só à relevância, mas também ao número de citações por diferentes autores.

No levantamento bibliográfico foram utilizadas as seguintes chaves de pesquisa na base de dados *PubMed* e *ClinicalKey*: ("hypertension" OR "resistant hypertension") AND "therapeutic adherence", "therapeutic adherence" e "hypertension" OR resistant hypertension".

Resultados e Discussão

A pesquisa bibliográfica permitiu a identificação de 68 artigos incluídos nesta revisão narrativa.

Adesão Terapêutica

A definição criada pela Organização Mundial de Saúde para adesão terapêutica de longo-termo deriva das definições de *Haynes* e *Rand* - alterações comportamentais/atitude, como a toma de medicação, adesão à dieta prescrita e alterações de estilo de vida quando recomendadas por um prestador de saúde. Considera ainda que a fraca adesão terapêutica representa um "problema mundial de notável magnitude"¹².

Assim, adesão terapêutica é o processo através do qual os pacientes fazem a toma da sua medicação, tal como foi prescrita e compreende três fases¹³. A *iniciação* é o tempo que decorre desde a prescrição do fármaco pelo terapeuta até à sua primeira toma. A *implementação* corresponde à fidelidade da dosagem efetuada pelo paciente, relativamente à que foi prescrita, durante a duração do regime terapêutico. A *descontinuação* é o fim da terapia, ou seja, quando a toma é cessada/omitida e o tratamento doravante interrompido. *Persistência* corresponde ao período entre a iniciação e a toma da última dose, imediatamente antes da descontinuação.

Qualquer uma destas fases é suscetível de ser fonte do desvio da correta adesão terapêutica através da omissão da iniciação, persistência curta e execução deficitária. Estudos clínicos apuraram que 4-5% dos pacientes nunca chegam a iniciar o regime terapêutico, sendo que na prática clínica poderá aproximar-se mais do valor de 24%. Em segundo lugar, o incumprimento da persistência é a causa mais popular de não adesão, com 50% dos pacientes a interromperem o tratamento dentro do primeiro ano¹⁴. Por último, a omissão total ou parcial, não intencional, com janelas temporais altamente variáveis de interrupção. Cada um destes três componentes tem consequências diretas na gestão do controlo da hipertensão arterial.

Dos conceitos explanados decorre então que a não-adesão resulta do incumprimento do início do regime terapêutico, implementação como prescrito, ou a persistência do tratamento.

Fatores de risco de fraca adesão terapêutica

A Organização Mundial de Saúde determina que o risco de não adesão decorre de vários elementos intrínsecos ao paciente, prestadores de saúde e a própria terapêutica. Esta é crónica na hipertensão primária pelo que é essencial que numa fase precoce sejam identificados fatores que possam fragilizar o cumprimento do regime. Este objetivo pode ser atingido através da identificação de questionários específicos capazes de sinalizar falta de disciplina, aversão a fármacos e estratégias de *coping* de problemas de saúde¹⁵.

O primeiro obstáculo surge logo na iniciação, precisamente com a aceitação do diagnóstico e da necessidade de iniciar terapia crónica para uma patologia que não é manifestamente sintomática. Esta dificuldade leva à não adesão da terapêutica farmacológica de 1 em cada 4 pacientes¹⁶. A transmissão de toda a informação relativa ao silêncio clínico da doença, curso de evolução da doença, efeitos secundários dos medicamentos e transmissão do carácter de reversibilidade dos mesmos ou mesmo de possível alteração para um regime com melhor perfil parecem ser essenciais para a correta e consciente adesão. A necessidade de alterar o regime terapêutico, tornando-o mais complexo, não só pela evolução da doença, mas também pela introdução de todos fármacos de outras patologias é uma dificuldade que tem de ser endereçada pelo prestador de saúde, visando prevenir profilaticamente a não-persistência^{17,18}. Uma revisão sistemática sobre a perspetiva da hipertensão arterial e a adesão terapêutica mostrou que os doentes reduzem ou interrompem intencionalmente o regime terapêutico sem consultar o médico, tendo por base a falsa premissa de que o tratamento não é necessário quando a pressão arterial melhora, os sintomas diminuem ou com a diminuição do nível de stress. A adesão à terapêutica aumenta se esta for ininterrupta mesmo face a melhorias de controlo da doença, colmatando falhas na *não-persistência*¹⁹.

Um outro aspeto não menos importante é a atitude com que o doente encara a patologia. Se for positiva e este adotar “comportamentos saudáveis”, a adesão farmacológica e o

próprio prognóstico melhoram pela prática de todas as terapias não farmacológicas e adoção de medidas preventivas²⁰.

A Organização Mundial de Saúde, para além do já explanado, endereça também outras dimensões que afetam as terapias farmacológicas de longo termo. O caráter crónico de regimes terapêuticos da hipertensão arterial primária de longo termo levanta obstáculos ao nível da perceção e compreensão, onde o papel da família, nomeadamente as suas crenças nos riscos e benefícios inerentes a esta patologia ou ausência destas se mostra relevante. Custos associados aos fármacos, recorrência a terapias alternativas, défices cognitivos e de memória em idosos, depressão e origem afro-americana são elementos intrínsecos ao paciente que outros estudos identificaram como fatores de risco para a não adesão¹².

Para além da “Perceção e compreensão” por parte do paciente, relação com o prestador de saúde, fatores relacionados com a terapia, existem também fatores demográficos (Idade, género, nível de escolaridade) e relação com o sistema de saúde.

Assim, os fatores que influenciam a adesão à terapêutica na hipertensão arterial dividem-se em três grupos, de acordo com a sua natureza: relacionados com o paciente, médico ou terapêutica. O primeiro pode ter origem na idade, sexo, género, escolaridade, emprego, hábitos tabágicos, perceção da doença e medicação, controlo da tensão, relação com prestadores de cuidados de saúde, combinação e duração do regime terapêutico. A ideação incorreta da doença e respetiva etiologia pelo doente, direta ou indiretamente, influenciam também a adesão. Nesse sentido, estudos prévios comprovaram que pacientes mais jovens, tratamento complexo, perceção deficitária da doença e medo dos efeitos secundários condicionam uma adesão deficitária. Por outro lado, como preditores de boa adesão temos os pacientes do sexo feminino, sem hábitos tabágicos, prática de atividade física, elevado nível de escolaridade e boa relação com o médico.

O esquema terapêutico por si só é uma das maiores razões de não adesão às recomendações médicas, uma vez que este poderá ser ineficaz, apresentar efeitos secundários, proporcionar baixa qualidade de vida, e custo elevado. Neste sentido o médico tem um papel de extrema importância na promoção de adesão terapêutica. Deve criar um regime terapêutico que reduza o número destes fatores de risco, minimizando assim a possibilidade de omissão de doses ou cessação completa, e envolvendo o

paciente ativamente em todo o processo de definição do regime. Os principais avanços terapêuticos farmacológicos na área do tratamento da patologia hipertensiva arterial prendem-se com desenvolvimento de múltiplos fármacos, num único comprimido, numa tentativa de promover uma maior adesão terapêutica, dada a maior simplicidade inerente ao cumprimento de um regime terapêutico de monoterapia.

Adesão na Hipertensão Resistente

Inicialmente a hipertensão resistente foi definida para identificar os pacientes de alto risco que poderiam beneficiar de tratamentos especializados, incluindo a deteção, avaliação e respetivo tratamento de causas secundárias. A definição foi estabelecida pela *American Heart Association* como valores de pressão arterial que permanecem acima do alvo terapêutico apesar de doses ótimas de três agentes anti-hipertensivos de diferentes categorias, incluindo, sempre um diurético^{1,21}. Por defeito, a utilização de um quarto fármaco, mesmo atingindo os alvos terapêuticos, inclui o indivíduo na população de resistentes²¹. Assim, na globalidade a população de hipertensos resistentes compreende indivíduos com valores de pressão arterial controlados e não controlados. A definição da *American Heart Association* não tenta distinguir hipertensão resistente e pseudo-resistente. Deste facto decorreu a definição da verdadeira hipertensão resistente como a medição em consultório de pressão arterial de PA > 140/80 mmHg e com uma média de 24h de ambulatório de PA > 130/80 mmHg em pacientes com toma confirmada de três ou mais fármacos anti-hipertensores^{21,22}. Uma análise sistemática revelou que não existe ainda um ensaio ideal para estimar a prevalência da verdadeira hipertensão resistente²³. A hipertensão arterial pseudo-resistente resulta então do inadequado controlo da pressão arterial num paciente que não está a receber um tratamento ótimo, o que exclui da população de hipertensos resistentes. A maioria dos casos desta identidade surge da: deficiente medição da pressão arterial no consultório, hipertensão arterial de bata branca, não adesão à terapêutica farmacológica e regime terapêutico anti-hipertensivo subótimo²⁴.

O *Spanish ABPM Registry*²² e o *Community Epidemiological Nation Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES)²⁵ dos Estados Unidos apresentaram pela primeira vez, em 2011, dados consistentes que estimam que a verdadeira prevalência de hipertensão resistente será entre 12-14%.

Através dos dados obtidos nos estudos analisados numa revisão sistemática de 2019 que analisa os estudos sobre hipertensão resistente, os autores concluíram que dos 30% de prevalência de hipertensão arterial na população adulta, apenas 80% tem

diagnóstico correto, nos países em desenvolvimento, sendo que este número poderá ser inferior nos países em vias de desenvolvimento. Dos pacientes com diagnóstico estima-se que 50% não tem pressão arterial controlada, sendo neste último grupo a prevalência de hipertensão arterial resistente de 12-15%, dos quais apenas 33% destes têm hipertensão arterial verdadeira²⁶.

Diferentes estudos de coortes indicaram que os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de hipertensão resistente são a doença renal crônica, raça negra e diabetes mellitus^{22,25}. Estimativas sugerem que com as novas *guidelines* de prevenção, detecção, avaliação e tratamento da hipertensão arterial nos adultos, propostas por diferentes associações americanas, a prevalência sofrerá um incremento de 4% com o controlo recomendado de < 130/80 mmHg²⁷.

A natureza da hipertensão resistente representa um fator de risco para a não adesão à terapêutica, uma vez que o paciente compreende a não alteração dos seus valores de pressão arterial, bem como o carácter sintomatológico silencioso como a não necessidade de continuidade da terapêutica. Um terço dos pacientes com este diagnóstico, apresentam deficiente adesão²⁸. De facto, a pobre adesão ao tratamento anti-hipertensivo é a causa mais comum de HTA pseudo-resistente. Um outro estudo revelou que 60% não alteraram o regime terapêutico pelo prestador de cuidados, sugerindo a inércia médica como um fator contributivo de resistência à terapia²⁹. Num outro estudo com candidatos a desenervação renal e/ou HTA não controlada, 50% dos pacientes revelou fazer apenas cumprimento parcial e/ou omissão completa de dose^{30,31}. Dada a existência e pacientes que falham o cumprimento da terapêutica ótima são necessários estudos bem desenhados revelar a eficácia de tratamentos mais invasivos, tanto nos indivíduos com valores controlados ou não controlados. O papel destes tratamentos continua ainda uma incógnita na gestão dos pacientes pseudo-resistentes, uma vez que estes tratamentos poderão representar uma melhor qualidade de vida através do cumprimento dos alvos terapêuticos por intermédio da redução de fármacos e complicações associadas a estes, eliminando em parte o fator da não adesão terapêutica²³.

Em estudos de pequena dimensão foi demonstrada a normalização dos valores de tensão arterial, quando existe controlo na administração do tratamento³². Adicionalmente, alguns especialistas defendem a inclusão de testes de urina para medição dos metabolitos da terapia farmacológica na gestão dos pacientes com hipertensão resistente³³. Em suma, com os novos estudos realizados nesta área patológica confirma-se que a avaliação da adesão em pacientes que não respondem à terapia instituída é essencial para a racionalização das decisões terapêuticas.

Estratégias para melhorar adesão terapêutica na hipertensão

Existem vários métodos invasivos e não invasivos de controlar a adesão. Neste momento, não existe um consenso relativamente a um método *gold standard* para medir a adesão. A combinação de vários métodos deve ser utilizada para medir a iniciação, implementação e persistência, sendo esta estratégia desenvolvida de forma individualizada.

Historicamente as metodologias centraram-se em estratégias imperfeitas para a avaliação do cumprimento da adesão terapêutica: contagem de comprimidos, dados de aviamento de receitas nas farmácias e sistemas de monitorização de eventos que registam a frequência com que o frasco de comprimidos foi aberto (MEMS*). Também existem ferramentas validadas de autorrelato como o MAM-8 (medição da adesão à medicação). Apesar de todas estas estratégias terem sido desenvolvidas com o intuito de melhorar o controlo arterial, não se têm mostrado eficazes. No ensaio SYMPLICITY-HTN foram efetuados registos em diários e na farmácia para documentar a adesão à medicação, o que mostrou um importante avanço na avaliação e adesão³⁴. Alguns países recorrem a uma solução multidisciplinar integrando farmacêuticos e enfermeiros na gestão da terapêutica do doente que mostrou melhoria na adesão e na clínica do doente³⁵.

Existem várias razões para que intervenções a nível das embalagens possam ser efetivas a produzir uma melhoria da adesão terapêutica. Representam um mecanismo para os pacientes monitorizar em se uma certa dose terá sido tomada, dado que o esquecimento da medicação representa o fator reportado pelos próprios doentes como o mais importante na não adesão³⁶. Intervenções a nível das embalagens (organizadores de comprimidos ou *blisters*) permitem também que terceiros partidos, tais como familiares ou prestadores de cuidados de saúde ao domicílio monitorizem a remoção da dose do dispositivo³⁷. Contudo existem limitações, dado que este tipo de intervenção não produz resultados na melhoria da adesão, quando o incumprimento desta é intencional⁴⁰. Os sistemas de saúde devem também reembolsar os custos associados à aquisição de ferramentas promotoras da adesão como organizadores de comprimidos³⁹. Esta solução torna-se particularmente importante nos regimes terapêuticos complexos, com vários fármacos em que uma solução integrada com uma única embalagem para vários fármacos diminuiria e tornaria mais simples a terapêutica, um dos fatores mais importantes no aumento da adesão terapêutica. Esta solução constitui uma intervenção mais persistente face a outros programas desenhados para apenas durarem um curto período, ocorrendo uma melhoria efetiva da adesão terapêutica⁴⁰.

Os avanços no campo da toxicologia permitiram o desenvolvimento de uma metodologia que possibilita a detecção de metabolitos dos fármacos anti-hipertensivos no soro e urina. Este novo procedimento foi validado no estudo *DENERHTN*⁴¹ e no *PRAQUE-15*⁴², onde em ambos o seguimento foi assegurado pelo controlo dos metabolitos dos fármacos, realizado no início e no final dos estudos. No estudo de *De Jager et al.*, foram analisadas amostras de sangue no início e no final do estudo o que ofereceu dados fidedignos sobre o cumprimento do regime terapêutico pelos pacientes⁴³.

As meta-análises mais recentes sobre adesão terapêutica na hipertensão e doenças crónicas concluíram que a maioria das intervenções têm um grau de complexidade demasiado elevado e subseqüentemente uma tradução em eficácia reduzida^{44,45}. Contudo não devemos generalizar este resultado a toda a população, sendo que uma intervenção personalizada em indivíduos selecionados poderá revelar-se eficaz.

A omissão da informação relativa aos benefícios da medicação e a incapacidade de adquirir esta informação de forma autónoma são ambos fatores que baixam a adesão terapêutica. O conhecimento das suas complicações é também um elemento que leva ao aumento desta⁴⁶. De facto, existe uma relação demonstrada entre o literacia e a adesão terapêutica⁴⁷. O empoderamento do paciente através da transmissão aos pacientes dos objetivos terapêuticos, dos meios e competências para os alcançar, assim como os riscos associados à doença motivam o paciente a cumprir a terapia⁴⁸. Monitorização no domicílio da pressão arterial, decisão partilhada, comunicação pró-ativa são todos fatores com efeito direto no controlo da hipertensão^{49,50}. Intervenções feitas diretamente junto do doente são mais eficazes que as feitas pelo profissional de saúde^{51,52}. Na outra face da moeda, os médicos devem partilhar a mesma motivação e evitar inércia, mostrando aos pacientes que a vontade de atingir os objetivos terapêuticos é partilhada⁵³. Destes ensaios decorrem duas ideias adicionais sobre a interpretação dos dados de pacientes com hipertensão arterial resistente. Em primeiro lugar, houve um declínio do número de pacientes em incumprimento da adesão terapêutica devido à estrita monitorização. Em segundo lugar, fornecem dados relativos à adesão que permitem reformular os critérios que determinam se um doente com pressão arterial elevada, apresenta ou não resistência à terapêutica farmacológica. O uso de organizadores de comprimidos, lembretes telefónicos ou via email, recompensas e outras medidas comportamentais aumentam a adesão numa ordem de 4-11%⁵⁴. A forma mais efetiva de promover a adesão e persistência durante longos períodos é o uso do MEMs, permitindo uma monitorização efetiva da adesão do paciente e a discussão com o mesmo de incumprimentos do regime. A utilização destes dispositivos permite a obtenção de dados reais acerca da adesão dos pacientes, que poderá ser

alvo de repetida discussão em ambiente de consulta consulta⁵⁵. Atualmente não se encontra disponível em todos os países, mas é reconhecido que existe uma subutilização deste sistema, em parte por não controlarem efetivamente a toma da medicação, apenas a abertura da embalagem. Contudo a monitorização da pressão arterial em consultas subsequentes demonstrou uma melhoria⁵⁶. Outros sistemas em desenvolvimento incluem sistemas de sensores ingeríveis, com comunicação dos dados via wireless⁵⁷. Telemonitorização da pressão arterial no domicílio e o uso de aplicações móveis com a possibilidade de interação entre o prestador de cuidados poderá vir a representar uma outra forma de aumentar os níveis de adesão, embora neste momento não existam estudos robustos que apoiem esta metodologia^{58,59}.

O número de fármacos prescritos e frequência de tomas têm um impacto na persistência⁶⁰. O regime terapêutico deve ser tornado menos complexo através da redução dos fármacos prescritos e da frequência de tomas, pelo uso da combinação dose-fixa que tem demonstrado ser a intervenção mais efetiva na promoção da adesão e persistência⁶¹⁻⁶³. Estudos demonstraram que a pressão arterial permanece controlada após a omissão de uma ou duas doses, se esta tiver um tempo de semivida longo⁶⁴. Na análise de *Schroeder*, é recomendado que, em primeira linha, seja realizada a redução de dose⁴⁵. A simplificação pode produzir uma melhoria de 20% da adesão^{44,65}. A dimensão pessoal, nomeadamente a sobrecarga que a doença e terapêutica acarreta na vida do doente é também importante.

Intervenções de longa duração implicam mudanças em políticas de saúde e custos acrescidos. No entanto, a poupança que advém da prevenção das doenças cardiovasculares e redução do tempo de hospitalização devido a essas doenças, resulta numa redução dos custos associados aos cuidados hospitalares⁶⁶.

O maior efeito nas intervenções com mais componentes indica que têm de se recorrer a múltiplas estratégias para melhorar a AT. Isto aumenta a probabilidade de uma das componentes da intervenção ser direcionada ao motivo da falta de AT do doente.

Conclusão

A pressão arterial elevada é a principal causa de morte em todo o mundo, sendo responsável por 10,4 milhões de mortes por ano⁶⁷.

Apesar da disponibilidade de fármacos eficazes e bem tolerados, em 80% dos pacientes, a hipertensão continua a ser o principal fator de risco no desenvolvimento de acidente vascular cerebral, doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca congestiva e doenças renais crónicas.

A não adesão ao tratamento anti-hipertensivo correlaciona-se com a magnitude da elevação da pressão arterial e é um indicador de mau prognóstico em pacientes hipertensos⁶⁸.

A adesão terapêutica deixou de ser um conceito abstrato, sendo agora algo muito bem definido e presente no racional da prescrição de terapêutica médica. Subsequentemente, através de vários estudos foi possível identificar os fatores de risco que comprometem a mesma na hipertensão e na hipertensão resistente. Ao longo dos anos vários estudos tentaram aplicar diferentes estratégias para extinguir este fenómeno, mas nenhum revelou apresentar uma eficácia e um custo-benefício que justificassem a sua implementação em larga-escala e a sua integração em *guidelines* da gestão da hipertensão arterial.

As estratégias convencionais de controlo e monitorização da adesão terapêutica sem a adjuvância de estratégias acessórias mostram eficácia limitada e elevados custos.

Novas técnicas invasivas de controlo de hipertensão resistente foram desenvolvidas, como a deservação renal e a estimulação do baroreflexo carotídeo, sendo aplicadas em conjunto com a terapia farmacológica. Com a crescente consciencialização da existência de pseudo-hipertensão resistente, começaram a surgir dúvidas à verdadeira eficácia destas intervenções e da necessidade de atingir os alvos terapêuticos nestes pacientes direcionando os esforços, primeiramente, para a correção do problema da adesão farmacológica e persistência.

Neste sentido surge a necessidade do desenvolvimento de novas metodologias e dispositivos economicamente acessíveis e prontamente disponíveis que viabilizem a monitorização da adesão farmacológica de forma a ajudar os doentes a atingir os alvos terapêuticos e a efetivamente reduzir o seu risco cardiovascular. Desta forma, os médicos identificando os pacientes não aderentes, podem promover a adesão atuando proactivamente no empoderamento dos pacientes, e se necessário ajustando o perfil do regime terapêutico.

Em suma, os métodos mais eficazes para gerir a não adesão requerem uma abordagem cuidada e atenta do paciente, com intervenções complexas que combinam prescrição simplificada, aconselhamento, automonitorização, reforços e supervisão.

Referências

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. *2018 Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension*. Vol 36.; 2018. doi:10.1097/HJH.0000000000001961
2. Sarah Lewington, Robert Clarke NQ, Richard Peto RC. Mortality: a Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-1913.
3. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood Pressure Parameters and Risk of Fatal Stroke, NHANES II Mortality Study. *Am J Hypertens*. 2007;20(3):338-341. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.08.004
4. Vishram JKK, Borglykke A, Andreassen AH, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: The MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*. 2012;60(5):1117-1123. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400
5. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;100(4):354-360. doi:10.1161/01.CIR.100.4.354
6. Domanski M, Mitchell G, Neaton JD, Norman J, Svendsen K. Pulse Pressure and Cardiovascular Disease – Related Mortality. 2015;287(20):2677-2683.
7. Guideline N. Htn - Nice. 2020;(August 2019).
8. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22(1):11-19. doi:10.1097/00004872-200401000-00003
9. Leventhal H, Cameron L. Behavioral theories and the problem of compliance. *Patient Educ Couns*. 1987;10(2):117-138. doi:10.1016/0738-3991(87)90093-0
10. Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: Comparison of aliskiren, irbesartan and ramipril. *Int J Clin Pract*. 2011;65(2):127-133. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02616.x
11. Krousel-Wood MA, Muntner P, Islam T M DE. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the cohort study of medication adherence among older adults.
12. Organization WH. Adherence to long-term therapies : evidence for action / [edited by Eduardo Sabaté]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
13. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
14. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to Medications: Insights Arising from Studies on the Unreliable Link Between Prescribed and Actual Drug Dosing Histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52(1):275-301. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011711-113247
15. Wetzels G, Nelemans P, van Wijk B, Broers N, Schouten J, Prins M. Determinants of poor adherence in hypertensive patients: development and validation of the

- "Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension (MUAH)-questionnaire". *Patient Educ Couns*. 2006;64(1-3):151-158. doi:10.1016/j.pec.2005.12.010
16. Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, et al. Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. *Am J Med*. 2011;124(11):1081.e9-22. doi:10.1016/j.amjmed.2011.05.028
 17. Mancia G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens*. 2014;32(8):1708-1715; discussion 1716. doi:10.1097/HJH.0000000000000222
 18. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redón J, Mancia G. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective - position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(8):1546-1553. doi:10.1097/HJH.0000000000001390
 19. Marshall IJ, Wolfe CDA, McKeivitt C. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research. *BMJ*. 2012;345(jul09 1):e3953-e3953. doi:10.1136/bmj.e3953
 20. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9502):2005-2011. doi:10.1016/S0140-6736(05)67760-4
 21. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141
 22. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2011;57(5):898-902. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948
 23. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: Definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(8):463-468. doi:10.1038/jhh.2013.140
 24. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ*. 2012;345:e7473. doi:10.1136/bmj.e7473
 25. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2011;57(6):1076-1080. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308
 26. Renna NF. Resistant hypertension: An update. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2019;36(1):44-52. doi:10.1016/j.hipert.2017.12.005
 27. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. *Hypertension*. 2018;71(6). doi:10.1161/HYP.0000000000000065
 28. Burnier M, Schneider MP, Chioléro A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J*

Hypertens. 2001;19(2):335-341. doi:10.1097/00004872-200102000-00022

29. Heisler M, Hogan MM, Hofer TP, Schmittziel JA, Pladevall M, Kerr EA. When more is not better: treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence. *Circulation.* 2008;117(22):2884-2892. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724104
30. Strauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens.* 2013;31(12):2455-2461. doi:10.1097/HJH.0b013e3283652c61
31. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 2013;31(4):766-774. doi:10.1097/HJH.0b013e32835e2286
32. Fadl Elmula FEM, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2014;63(5):991-999. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03246
33. Berra E, Azizi M, Capron A, et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2016;68(2):297-306. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07464
34. Persu A, Jin Y, Fadl Elmula FEM, Jacobs L, Renkin J, Kjeldsen S. Renal denervation after Symplicity HTN-3: an update. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(8):460. doi:10.1007/s11906-014-0460-x
35. Santschi V, Chiolero A, Colosimo AL, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000718. doi:10.1161/JAHA.113.000718
36. Zedler BK, Kakad P, Colilla S, Murrelle L, Shah NR. Does packaging with a calendar feature improve adherence to self-administered medication for long-term use? A systematic review. *Clin Ther.* 2011;33(1):62-73. doi:10.1016/j.clinthera.2011.02.003
37. Rivers PH. Compliance aids--do they work? *Drugs Aging.* 2(2):103-111. doi:10.2165/00002512-199202020-00004
38. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev.* Published online September 7, 2011. doi:10.1002/14651858.CD005025.pub3
39. Maimaris W, Paty J, Perel P, et al. The influence of health systems on hypertension awareness, treatment, and control: a systematic literature review. *PLoS Med.* 2013;10(7):e1001490. doi:10.1371/journal.pmed.1001490
40. Rudd P. Medication packaging: simple solutions to nonadherence problems? *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25(3):257-265. doi:10.1002/cpt1979253257
41. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9981):1957-1965. doi:10.1016/S0140-6736(14)61942-5

42. Rosa J, Widimský P, Toušek P, et al. Randomized Comparison of Renal Denervation Versus Intensified Pharmacotherapy Including Spironolactone in True-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2015;65(2):407-413. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019
43. de Jager RL, de Beus E, Breeftink MMA, et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation. *Hypertension*. 2017;69(4):678-684. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08818
44. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(11):CD000011. doi:10.1002/14651858.CD000011.pub4
45. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004;164(7):722-732. doi:10.1001/archinte.164.7.722
46. Ghembaza MA, Senoussaoui Y, Tani M, Meguenni K. Impact of Patient Knowledge of Hypertension Complications on Adherence to Antihypertensive Therapy. *Curr Hypertens Rev*. 2014;10(1):41-48. doi:10.2174/157340211001141111160653
47. Castaño-Castrillón JJ, Echeverri-Rubio C, Giraldo-Cardona JF, et al. Treatment adherence of hypertensive patients' being attended by Assbasalud ESE, Manizales (Colombia) 2011. *Rev Fac Med*. 2012;60(3):179-197.
48. Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Lal L, et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *Value Health*. 16(5):863-871. doi:10.1016/j.jval.2013.03.1631
49. Naik AD, Kallen MA, Walder A, Street RL. Improving hypertension control in diabetes mellitus: the effects of collaborative and proactive health communication. *Circulation*. 2008;117(11):1361-1368. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724005
50. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMINE-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(8):799-808. doi:10.1001/jama.2014.10057
51. Ruppert TM, Cooper PS, Mehr DR, Delgado JM, Dunbar-Jacob JM. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6). doi:10.1161/JAHA.115.002606
52. Conn VS, Ruppert TM, Enriquez M, Cooper P. Medication adherence interventions that target subjects with adherence problems: Systematic review and meta-analysis. *Res Soc Adm Pharm*. 2016;12(2):218-246. doi:10.1016/j.sapharm.2015.06.001
53. Márquez-Contreras E, Gil-Guillén VF, De La Figuera-Von Wichmann M, et al. Non-compliance and inertia in hypertensive Spaniards at high cardiovascular risk: CUMPLE study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1):11-17. doi:10.1185/03007995.2013.849237
54. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(7):657-665. doi:10.1093/ajhp/60.7.657
55. Brunenberg DEM, Wetzels GEC, Nelemans PJ, et al. Cost effectiveness of an adherence-

- improving programme in hypertensive patients. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(3):239-251. doi:10.2165/00019053-200725030-00006
56. Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):834-835. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.067
 57. Belknap R, Weis S, Brookens A, et al. Feasibility of an Ingestible Sensor-Based System for Monitoring Adherence to Tuberculosis Therapy. Pai M, ed. *PLoS One*. 2013;8(1):e53373. doi:10.1371/journal.pone.0053373
 58. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens*. 2013;31(3):455-467; discussion 467-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ca8dd
 59. Schneider M-P, Burnier M. On-line home monitoring of drug compliance: is it feasible? *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(6):489-490. doi:10.1007/s002280050499
 60. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(7):527-539. doi:10.18553/jmcp.2012.18.7.527
 61. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2006;19(11):1190-1196. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.04.006
 62. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 64(20):2071-2082. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.021
 63. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2010;55(2):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
 64. Lowy A, Munk VC, Ong SH, et al. Effects on blood pressure and cardiovascular risk of variations in patients' adherence to prescribed antihypertensive drugs: role of duration of drug action. *Int J Clin Pract*. 2011;65(1):41-53. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02569.x
 65. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane database Syst Rev*. 2004;(2):CD004804. doi:10.1002/14651858.CD004804
 66. McGuire M, Iuga. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy*. Published online February 2014:35. doi:10.2147/RMHP.S19801
 67. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-223. doi:10.1016/s0140-6736(05)17741-1
 68. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017;69(6):1113-1120. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729