

Identificação de subgrupos com elevado risco de hipertensão arterial não controlada relacionados com reduzida adesão à terapêutica

Mestrado em Bioestatística (FCUL)

Trabalho realizado por: Sara Rosa
Orientadora: Prof.^a Doutora Helena Mouriño
Supervisora: Mestre Milene Fernandes (IMP)

Hipertensão

- **Hipertensão arterial (HTA)**

- É uma doença crónica que atinge mais de 50% da população portuguesa acima dos 45 anos.
- O não controlo da HTA está fortemente associado ao **acidente vascular cerebral** e ao **enfarte agudo do miocárdio**, duas das principais causas de morte em Portugal.

- **A não adesão e a inércia terapêutica**

- apontadas como os dois determinantes *major* do não controlo da HTA
- estão relacionados com factores culturais e socioeconómicos.

Hipertensão

- **Hipertensão arterial (HTA)**

- É uma doença crónica que atinge mais de 50% da população portuguesa acima dos 45 anos.
- O não controlo da HTA está fortemente associado ao **acidente vascular cerebral** e ao **enfarte agudo do miocárdio**, duas das principais causas de morte em Portugal.

- **A não adesão e a inércia terapêutica**

- apontadas como os dois determinantes *major* do não controlo da HTA
- estão relacionados com factores culturais e socioeconómicos.

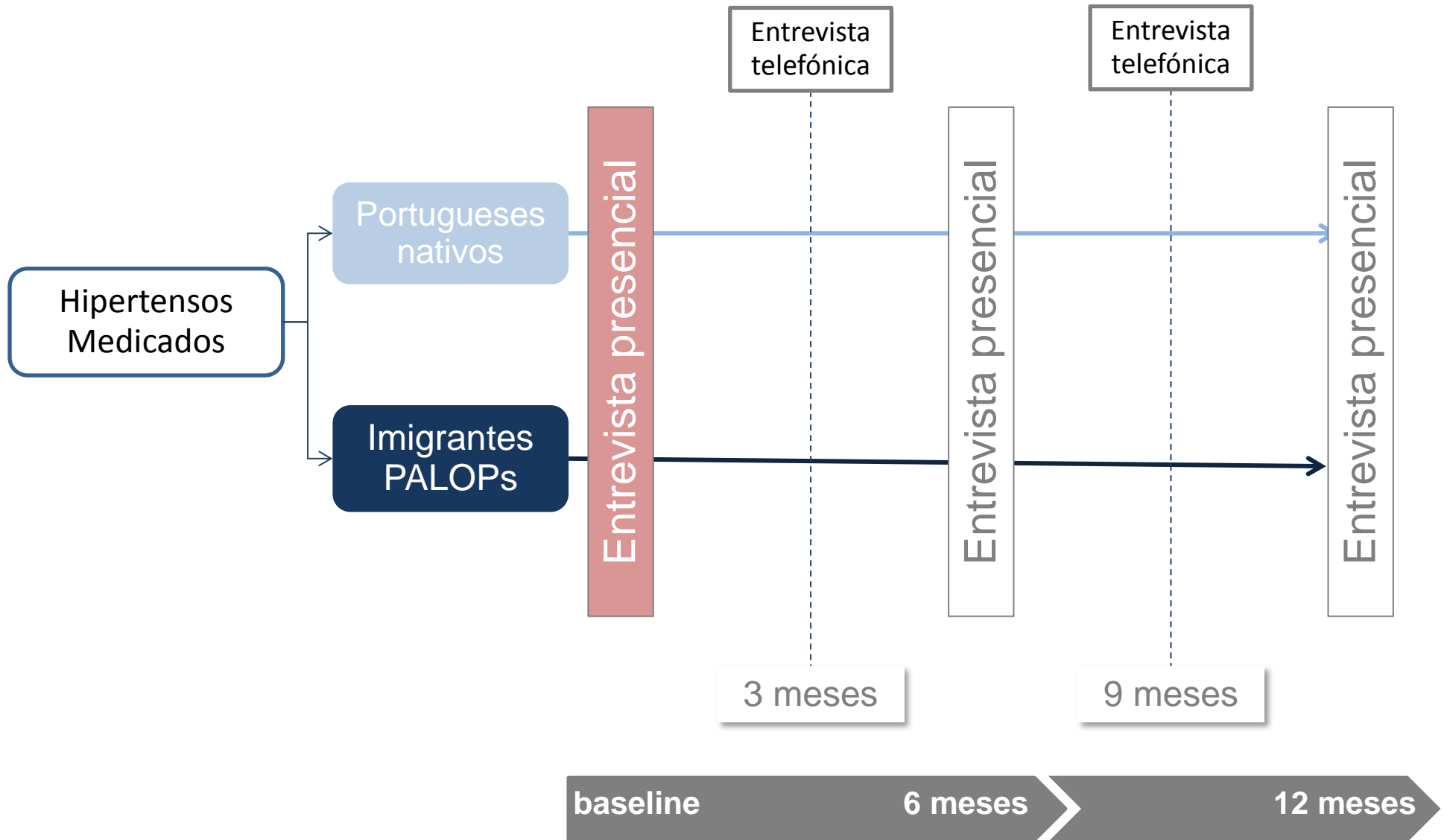
- Para **os imigrantes hipertensos** tudo se torna mais complexo, devido às características próprias da integração social, do fenómeno migratório e da própria etnia.

- Estilo de vida e cultura podem influenciar a toma de medicação por imigrantes.
- Indivíduos de etnia negra são mais susceptíveis ao menor controlo da HTA

Estudo DIMATCH

- O estudo DIMATCH-HTA (PTDC/SAU-ESA/103511/2008)
 - estudo prospetivo dos determinantes e do impacto da adesão e da mudança de terapêutica no controlo da tensão arterial e da adesão à medicação numa população de hipertensos medicados dos centros de saúde de Lisboa.
- Foram seguidas duas coortes de hipertensos medicados:
 - adultos portugueses de etnia branca
 - adultos imigrantes de países africanos e etnia negra
- O seguimento foi durante 12 meses com recolha de informação:
 - por entrevistas presenciais (no início do seguimento, aos 6 e 12 meses)
 - por entrevistas telefónicas (aos 3 e 9 meses)

Estudo DIMATCH



Setembro 2010 – Março 2012

Estudo DIMATCH

Nestas entrevistas os doentes indicam,

- dados sóciodemográficos
- se e como tomam os seus medicamentos (sempre, às vezes,...)
- quais as estratégias a que recorrem para controlo da HTA
- se consultam o seu médico de família ou outro médico

O objectivo geral será

- identificar quais os determinantes e qual o impacto da adesão e da mudança de terapêutica no controlo da tensão arterial e da adesão à medicação

Objetivos

Para o meu trabalho em particular tentarei:

- Concluir se existem diferenças na adesão à terapêutica para diferentes subgrupos.
- Perceber se existem padrões de subgrupos (por idades, sexo, etc) sempre não aderentes à medicação,
- Verificar se existem alterações (de não aderentes para aderentes ou o contrário) ao longo do *follow-up* ,
- Verificar em que subgrupos isso acontece para cada coorte.

Estado da Arte

- Maioria dos estudos sobre adesão à terapêutica são de natureza transversal
 - Exemplo: 'Estudo exploratório sobre a percepção de doença, adesão terapêutica e funcionalidade familiar no controlo da hipertensão' (Gomes C, 2000)
 - um estudo prospectivo com o objectivo de identificar casais em que um dos cônjuges tem HTA e verificar se existem diferenças com significado estatístico no que respeita a percepção de doença hipertensiva, adesão terapêutica e funcionalidade familiar em dois subgrupos, consoante a doença está ou não controlada,
 - Com uma amostra de 108 hipertensos, foi efectuado um estudo exploratório e descritivo. Concluiu-se que, em relação à adesão à terapêutica, existem diferenças significativas entre controlados e não controlados, evidenciando os primeiros maior adesão.

Estado da Arte

- **Exemplo:** “Appointment-Keeping Behavior is Not Related to medication adherence in hypertensive african americans” (Fernandez, S. et al, 2007)
 - estudo transversal efetuado em 153 afro americanos com hipertensão. Foram medidos o número de consultas durante 12 meses, assim como a pressão arterial no mesmo período. Foi efetuado um questionário baseado na escala de Morisky com o objetivo de avaliar se o individuo é aderente ou não. O objetivo seria verificar se existe relação entre ir às consultas marcadas, adesão à terapêutica e medição da pressão arterial.
 - Foi utilizado um modelo de regressão logística para verificar a relação entre adesão à medicação e comparecimento nas consultas, ajustado para potenciais variáveis de confusão (outras comorbilidades, educação, etc)
 - A regressão logística não verificou nenhuma relação entre a adesão à medicação e comparecimento nas consultas.

Estado da Arte

-Exemplo: “Patterns of Nonadherence to Antihypertensive therapy in primary care” (Grigoryan,L. et al, 2013)

- Verificar quais os padrões de não adesão à medicação
- Utilizou-se uma amostra recolhida em bases de dados de clínicas, escolhidos se têm hipertensão e pressão arterial não controlada nas 2 últimas visitas.
- A uma amostra mais pequena dentro da escolhida inicialmente foram fornecidos medidores eletrónicos das tomas diárias durante 30 dias.
- Calcularam o número de doses diárias não tomadas para pacientes que tomam 1, 2 ou 3 anti-hipertensivos. Para quem toma mais que um medicamento, calcularam a percentagem de dias em que falhou apenas um ou mais que um medicamento.
- Efetuou-se um estudo exploratório e descritivo.
- A adesão parcial é a mais comum, com pelo menos uma dose perdida em 74% dos participantes. Apenas 12% falharam mais de metade das doses. Para quem toma 1 ou mais medicamentos, a falha de uma dose é a mais comum. 74% de todas as falhas é esquecer no máximo 3 doses.

Estado da Arte

- Maioria dos estudos sobre adesão à terapêutica são de natureza transversal
 - Limitação?
 - a adesão à terapêutica é um comportamento dinâmico, que pode mudar ao longo do tempo
- A análise longitudinal é mais complexa
 - quanto à recolha de dados, que pode ser mais morosa e sujeita a perdas em seguimento
 - Análise estatística?

Estado da Arte

- **Exemplo:** “Hierarchical Linear and Logistic Modeling of Blood pressure Outcomes in Adherent versus Non-Adherent Patients Treated with Valsatran: Pooled Analysis of 13221 Patients” (Denhaerynck K. et al, 2012)
 - um estudo longitudinal com o objectivo de identificar preditores de pressão arterial não controlada em hipertensos aderentes e não aderentes à medicação.
 - Os pacientes foram seguidos por 90 dias e foram repartidos entre aderentes e não aderentes de acordo com as suas indicações.
 - São aderentes os que não se esqueceram de nenhuma dose do medicamento nas quatro semanas anteriores ao início do estudo.
 - Foram utilizados modelos de regressão linear (para a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica) e logística por estado de adesão, para cada um dos diferentes grupos.
 - Com os modelos utilizados puderam concluir que: os valores da pressão arterial são sempre melhores para pacientes aderentes à medicação e que vigilância médica está associada a melhores valores de pressão arterial, entre outras conclusões.

Estado da Arte

-Exemplo: “Predictors of adherence with antihypertensive and Lipid-Lowering therapy” (Chapman, R. et al, 2005)

- Estudo com o objetivo de verificar quais os preditores e padrões da adesão ao tratamento conjunto com anti-hipertensivos e medicação para o colesterol. Estudo retrospectivo com 8406 indivíduos que iniciaram terapia com os dois medicamentos, seguidos durante o tempo médio de 12,9 meses.
- A adesão à medicação é medida a cada 91 dias, para os dois medicamentos em conjunto e em separado. Considerou-se que um indivíduo é aderente se a proporção entre os medicamentos tomados e os medicamentos adquiridos foi superior a 80%.
- Foram utilizados Modelos Lineares Generalizados para verificar os preditores.
- A percentagem de adesão às duas medicações decresce bastante entre o momento inicial e os 12 meses. O maior preditor é o número de medicamentos que toma (menor adesão para quem toma mais medicamentos). Logo a seguir vem a idade, sexo (homens mais aderentes). Indivíduos com problemas cardíacos são também mais aderentes.
- Começar as duas medicações ao mesmo tempo ajuda a uma maior adesão. Menos de metade dos pacientes tomam as duas medicações ao fim de 3 meses e apenas 1/3 aos 6 meses.

Estado da Arte

- **Exemplo:** “Los pacientes com alto riesgo vascular tomam correctamente la medicación antihipertensiva? Estudio cumplimiento” (Márquez-Contreras, E. et al, 2012)
 - Procurou-se atribuir valores ao cumprimento de uma terapêutica para a hipertensão arterial não controlada em pacientes com alto risco vascular.
 - Estudo prospetivo longitudinal em 808 indivíduos hipertensos medicados em 4 momentos: inicial, 1,3 e 6 meses. Utilizaram medidores eletrónicos para medir a adesão à medicação.
 - Separaram-se dois grupos: Cumpridores e incumpridores, através da percentagem obtida pelos medidores eletrónicos. Dentro dos cumpridores mediram as percentagens de cumprimento absoluto, mascarado, esporádico e sobrecumprimento. Para o incumprimento mediram as percentagens de incumprimento absoluto, parcial, bata branca, horário e misto. O objetivo foi caracterizar os tipos de cumprimento e incumprimento.
 - Efetuou-se uma regressão logística para encontrar os preditores de adesão. Compararam-se as variáveis por cumprimentos e incumprimento da medicação.
- A percentagem de cumpridores foi de 73,3%. Há maior controlo da Hipertensão nos cumpridores e nas mulheres. Existe uma relação entre incumprimento, número de comprimidos e diabetes.

Estado da Arte

-Exemplo: “Baseline medication adherence and blood pressure in a 24-month longitudinal hypertension study” (Shaw, R. et al, 2011)

-Verificar se a adesão à medicação é um preditor da Pressão arterial sistólica (PAS) ao longo do tempo e identificar as características dos indivíduos que necessitam de mais atenção por parte das enfermeiras.

- Estudo longitudinal em 159 pessoas que recebem tratamento usual para hipertensão durante 24 meses, em intervalos de 6 meses. Mediu-se a PAS no início do estudo e de 6 em 6 meses.

-A não adesão à medicação foi medida no início e a cada 6 meses com recurso a uma escala de Morisky.

-Foram utilizados Modelos lineares generalizados para estimar as mudanças na PAS durante os 24 meses, entre aderentes e não aderentes da medição inicial.

- Não se observaram alterações na PAS ao longo dos 24 meses. O baixo nível financeiro é indicativo de maior PAS na medição inicial. A raça (minorias) é indicativo de maior PAS em todas as medições dentro do grupo ‘aderente’ e ‘não-aderente’. A não adesão à terapêutica anti-hipertensiva na medição inicial é preditor de aumento da PAS ao fim de 24 meses.

Estado da Arte

- Exemplo em outras áreas terapêuticas: 'Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medication in the Multicenter AIDS Cohort Study' (Kleeberger,C. et al, 2004)
 - o objectivo seria caracterizar os factores determinantes na mudança da adesão à terapêutica antirretroviral e examinar se existem subgrupos com baixa adesão persistente.
 - O estudo é longitudinal, com seguimento durante 2 anos. São estudados os pares de visitas consecutivas para cada paciente de forma a saber se existiu uma mudança na adesão à terapêutica nas duas visitas.
 - Foram utilizados modelos de regressão logística multivariada. Os pares de visitas consecutivas são as unidades de análise. Procuram-se os preditores da mudança na adesão.
 - Foi também utilizado um modelo beta-binomial para examinar a persistência da não adesão.
 - Concluíram que, entre os determinantes de mudança positiva, encontram-se o não ser Afro-americano, não usar drogas recreativas, entre outros factores.

Plano de Análise

- Em primeiro lugar será efectuada uma análise exploratória dos dados disponíveis para cada coorte de forma a obter uma caracterização sociodemográfica da amostra inicial.
- Posteriormente será efectuada nova análise exploratória aos dados a propósito da adesão à medicação ao longo das cinco entrevistas, para cada coorte.
 - O objectivo será entender como a adesão varia ao longo do tempo e comparar as alterações na aderência com gráficos nos vários momentos de recolha. Tentar-se-á obter uma escala: 'Fortemente aderente', 'Moderadamente aderente', 'Não aderente' para classificar cada participante.
- Será utilizado um modelo de regressão logística para saber quais os preditores que influenciam a adesão (factores sociodemográficos, condicionamentos de saúde, relativos aos tratamentos, relativos ao sistema de saúde, etc)
- Se for possível construir a referida escala de adesão, poder-se-á ainda utilizar um modelo de regressão ordinal para avaliar os preditores.

Base de Dados

A base de dados disponível contém:

- variáveis sociodemográficas (como o sexo, a idade, o nível de escolaridade, etc);
- referências de problemas associados à hipertensão (se fuma, se pratica exercício físico, se tem outras doenças associadas, etc);
- referências ao sistema de saúde e aos cuidados médicos (se estão satisfeitos com o serviço, qual a relação com o médico que o acompanha, etc)
- referências a factores relacionados com os pacientes (atitudes, conhecimentos e crenças do doente).
- referências ao tratamento (qual a medicação, se a toma sempre, etc). As referências ao tratamento foram obtidas em cinco momentos diferentes.

Alguns dados preliminares

- Quantas pessoas em cada coorte

Total (N = 786)	Nativos (N = 449)	PALOP (N = 337)
-----------------	-------------------	-----------------

- Quantas pessoas em cada momento

	Nativos (n)	Nativos (%)	PALOP (n)	PALOP (%)	Total (n)
Basal	449	57,1	337	42,9	786
Basal + 3 Meses	371	58,1	268	41,9	639
Basal + 3 + 6 Meses	168	55,3	136	44,7	304
Basal +3 +6 + 9 Meses	151	58,8	106	41,2	257
Basal + 3 + 6 + 9 + 12 Meses	99	63,9	56	36,1	155

- Adesão no momento inicial

	TOTAL	NATIVOS	PALOP
Aderentes (n, %) *	350 (44.9%)	234 (52.6%)	116 (34.7%)

Próximos Passos

Fevereiro	Revisão da literatura existente como preparação para o início da tese de mestrado.
Março	Análise exploratória de dados iniciais e dos diferentes momentos obtidos; enquadramento da questão; esboço resultados.
Abril	Pesquisa dos métodos estatísticos e estrutura da introdução estatística. Início da análise longitudinal. Obtenção de resultados iniciais.
Maio	Resultados e discussão dos mesmos.
Junho	Análises complementares e consolidação dos resultados
Julho	Conclusão da tese. Entrega para revisão.
Agosto	Efectuar as alterações propostas.
Setembro	Entrega da tese

Resultados Esperados

Com a realização deste projecto de tese de mestrado espero:

- Obter conhecimentos e competências em análise longitudinal e em trabalho com grandes e complexas bases de dados;
- Conhecer como funciona o mundo da investigação científica e estatística;
- Estudar a aplicação de diversos modelos na análise longitudinal.

Bibliografia

1. Denhaerynck K, Van Camp Y , Villa L. et al. Hierarchical linear and logistic modeling of blood pressure outcomes in adherent versus non-adherent patients treated with valsarta: pooled analysis of 13,221 patientes. ESPACOMP meeting, Belgium, 2012, poster presentation.
2. Glass T, Battegay M, Cavassini M. et al. Longitudinal analysis os patterns and predictors of changes in self-reported adherence to antiretroviral therapy: Swiss HIV Cohort Study. J. Acquir Immune Defic Syndr 2010, 54: 197-203.
3. Myers R, Montgomery D, Vining G, Robinson T. Generalized Linear Models with Applications in Engineering an the Sciences. Wiley; 2 edition 2010.

Bibliografia

4. Kleeberger C, Buechner J, palella F. et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS 2004, 18:683-688
5. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V. et al. The Dynamic of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy: Results From the French Nacional APROCO Cohort. JAIDS 2001, 28: 232-239.
6. Lazo M, Gange S, wilson T. et al. Patterns and predictors of change in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women. Clinical infectious diseases 2007, 45: 1377-85.
7. Gomes C. Estudo exploratório sobre a percepção de doença adesão terapêutica e funcionalidade familiar no controlo da hipertensão arterial. ISPA, 2000.

Bibliografía

8. Grygorian L; Pavlik V; Hyman D. Patterns of nonadherence to antihypertensive therapy in primary care. *The journal of clinical hypertension*, Vol 15, No 2, February 2013.
9. Shaw R, Bosworth H. Baseline medication adherence and blood pressure in a 24-month longitudinal hypertension study. *Journal of clinical nursing*, 2011, 21, 1401-1406.
10. Marquéz-Contreras E, et al. Los pacientes com alto riesgo vascular tomam correctamente la medicación antihipertensiva? Estudio cumple-mems. *Revista Espanola de cardiologia*, 2012, 65(6): 544-550.
11. Chapman R, Benner J, et al. Predictors of adherence with antyhipertensive na lipid-lowering therapy. *Arch. Intern Med*. 2005, 165: 1147-1152.
12. Ogedegbe G, Schoenthaler A, Fernandez S. Appointment-Keeping behavior is not related to medication adherence in hypertensive african americans. *Society of general internal medicine* 2007, 22: 1176-1179.