

Evolução da utilização de anti-hipertensores em Portugal de 1995 a 2001.

**Ângela António
António Faria Vaz**

**Observatório do
Medicamento e dos
Produtos de Saúde**

2 de Janeiro de 2003

1. INTRODUÇÃO	2
2. OBJECTIVOS	3
2. METODOLOGIA	5
3. RESULTADOS	8
3.1 CONTINENTE	8
3.1.1 Dados gerais	8
3.2.2 Subgrupos farmacoterapêuticos	16
3.2.2.1 Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)	17
3.2.2.2 Bloqueadores β	18
3.2.2.3 Bloqueadores dos canais de cálcio	19
3.2.2.4 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAS)	20
3.2.2.5 Diuréticos	22
3.2.3 Análise por Fármacos	23
3.2 SUBREGIÕES DE SAÚDE	24
3.2.1 Dados Gerais	24
3.2.2 Análise comparativa entre sub-regiões	25
3.2.3 Análise de sub-região a sub-região	27
3.2.4 Subgrupos farmacoterapêuticos	29
3.2.4.1 Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)	29
3.2.4.2 Bloqueadores Beta	29
3.2.4.3 Bloqueadores dos canais de cálcio	30
3.2.4.4. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAS)	30
3.2.4.5 Diuréticos	30
3.3. ASSOCIAÇÃO COM TAXAS DE MORTALIDADE	30
3.4 ASSOCIAÇÃO COM ESTRUTURA DEMOGRÁFICA	34
DISCUSSÃO	37

1. INTRODUÇÃO

A patologia cardiovascular é a primeira causa de morte em Portugal correspondendo a 39% dos óbitos observados em 1999. Dentro da patologia cardiovascular 52% dos óbitos foram devido a doenças cerebrovasculares(DCV) e 22% a doença isquémica cardíaca (DIC). As taxas de mortalidade por doença cerebrovascular e isquémica cardíaca têm vindo a diminuir em Portugal, com um decréscimo mais acentuado ao nível da doença cerebrovascular. Apesar desde acentuado decréscimo somos ainda o país da União Europeia com taxa de mortalidade mais elevada por DCV. Relativamente à DIC convém referir que, por sua vez, Portugal apresenta uma das taxas de mortalidade mais baixas na União Europeia¹. Em termos de morbilidade, a taxa média de incidência de DCV, estimada a partir da rede Médicos Sentinela entre 1992 e 1996, foi de 198,1/10⁵ no sexo masculino e de 172,4/10⁵ no sexo feminino, respectivamente, tendo-se verificado, tal como na mortalidade, um decréscimo nos últimos anos. As estimativas de incidência de Enfarte do Miocárdio mantiveram-se, no entanto, relativamente estáveis no período considerado, com taxas médias de 92,4/10⁵, no sexo masculino, e 37,7/10⁵, no sexo feminino².

A hipertensão arterial é um importante factor de risco para a patologia cardiovascular e em 1998/99, no Inquérito Nacional de Saúde, 17.02% dos portugueses referiram sofrer de hipertensão³. Estima-se que a hipertensão aumente cerca de 2 a 3 vezes o risco de cardiopatia isquémica, doença cerebrovascular, arteriopatia vascular e insuficiência cardíaca⁴ constituindo um dos grandes problemas em Saúde Pública. Pessoas com pressão arterial elevada e mais do que um factor de risco têm a probabilidade de, uma em três, desenvolver dentro de 10 anos doenças cardiovasculares⁵.

Uma terapêutica adequada da hipertensão requer ter em conta a idade do paciente, sexo, dieta, exercício, tabagismo, co-morbilidade associada, a aderência á terapêutica e o alcance do controlo da pressão arterial⁶. O tratamento da hipertensão envolve múltiplos passos com várias intervenções recomendadas antes do uso de medicação, nomeadamente, diminuição do peso, redução da ingestão de álcool, sal e gorduras, diminuição do tabagismo e exercício físico.

O objectivo principal da terapia antihipertensiva será prevenir a morbilidade e mortalidade associada. Os diuréticos tiazidicos e os β -bloqueadores são recomendados como fármacos de primeira linha pela Joint National National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI)⁷ para o tratamento da hipertensão sem complicações por terem demonstrado em larga escala reduzir a mortalidade cardiovascular^{7,8,9}. No entanto, alguns autores questionam os β -bloqueadores como fármacos que possam diminuir a mortalidade e morbilidade cardiovascular^{10,11,12}. Messerli considera que não existem estudos aleatorizados prospectivos que demonstrem, em monoterapia ou associados a diuréticos, que estes fármacos reduzam a mortalidade e morbilidade cardiovascular¹².

Outras instituições como a OMS definem que o tratamento deve ser individualizado e que não existe medicamentos de primeiro nível⁵.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAS) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina têm demonstrado efectividade clínica com pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio e nefropatia associada a diabéticos insulino-dependentes^{13,14,15}. Diversos estudos têm contribuído para aclarar a capacidade dos novos fármacos na redução de episódios e morte cardiovascular^{16,17} tendo sido relatado com um dos IECAS, o ramipril, a redução de eventos adversos cardiovasculares¹⁸.

Não existe actualmente para outros medicamentos uma evidência tão robusta como para o que existe para os diuréticos tiazidicos relativamente á sua capacidade em reduzir a mortalidade e morbilidade cardiovascular.

Duas meta-análises sobre a influência das diferentes classes de medicamentos antihipertensores na variedade de “outcomes” cardiovasculares foram publicadas no final de 2000. No primeiro¹⁹, os autores concluíram que os bloqueadores dos canais de cálcio não devem ser recomendados como fármacos de primeira linha para a hipertensão e no segundo²⁰ que o benefício da diminuição da pressão arterial dos antihipertensores tradicionais pode ser estendido ás novos fármacos. Os autores deste segundo estudo referem, no entanto, que não há dados suficientes para uma avaliação de confiança dos benefícios e riscos comparativos dos diferentes regimes terapêuticos. Os resultados destas duas revisões são, segundo He²¹, consistentes com recomendações do JNC-VI.

O uso de medicamentos novos e mais caros tais como IECAS e bloqueadores dos canais de cálcio cresceu nos últimos anos. Nos Estados Unidos, em 1995, os bloqueadores dos canais de cálcio constituíam 38% das prescrições dos antihipertensores enquanto que β -bloqueadores e os diuréticos associados correspondiam apenas a 19%²². Em Espanha, no período de 1985-95 verificou-se um elevado aumento do consumo dos antihipertensores em que os IECAS e bloqueadores dos canais de cálcio constituem 89% desse aumento enquanto que os diuréticos tiazidicos e β -bloqueadores diminuem a sua contribuição para o consumo de 72 para 32% ao longo destes anos²³. Uma das justificações iniciais da enorme expansão destas classes é terem menos efeitos adversos e possibilidade de uma melhor qualidade de vida, no entanto alguns estudos não mostraram diferenças consistentes na eficácia, efeitos secundários, qualidade de vida dos diferentes subgrupos terapêuticos^{24,25}. Outra justificação referida por alguns autores está relacionada com a extensiva promoção destas classes terapêuticas^{26,27}.

O elevado índice de envelhecimento da população nas sociedades ocidentais, a sua sedentarização e outros hábitos de risco para a patologia cardiovascular faz com que a utilização de medicamentos anti-hipertensores tenha grande importância tanto pela repercussão na saúde como pela fracção de recursos que lhe deve ser atribuído.

Apesar de alguns estudos sugerirem que as classes de antihipertensores são medicamente equivalentes na HTA não complicada, os IECAS e BCC correspondem a novas terapias, de maior custo com as consequências que implicam num sistema sanitário de recursos limitados.

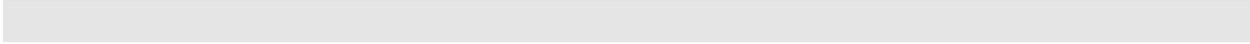
O estudo da dispensa dos fármacos anti-hipertensores permite-nos conhecer a proporção de cada subgrupo terapêutico e de cada molécula, a sua evolução e custo económico que representa dentro do gasto farmacêutico do SNS.

2. OBJECTIVOS

- 1 Monitorizar a dispensa de medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial de 1995 a 2001.
2. Identificar os fármacos com maior consumo a nível do SNS e estabelecer o padrão de uso dos diferentes subgrupos de fármacos.

3. Comparar a sua utilização nas diferentes Regiões de Saúde do País tendo em atenção as suas características socio-demográficas e identificar assimetrias de utilização por classe e substância activa.

4. Relacionar a mortalidade por doenças cardiovasculares e estrutura etária com a utilização destes fármacos.



2. METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo transversal retrospectivo, descritivo com uma vertente analítica.

2.2 POPULAÇÃO ALVO

Fármacos com indicação para o tratamento da hipertensão arterial, dispensados em regime de ambulatório à população abrangida pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS) durante o período de 1 de Janeiro de 1995 e 31 de Dezembro 2001.

2.3 AMOSTRA

Os fármacos estudados correspondem aos comercializados em Portugal e com indicação para o tratamento da hipertensão arterial. Seguindo-se a classificação anatómica, química e terapêutica (ATC) da OMS, estes fármacos correspondem aos subgrupos terapêuticos CO2 (antihipertensores: antiadrenérgicos e outros), CO3 (diuréticos), CO7 (bloqueadores β), CO8 (bloqueadores dos canais de cálcio), CO9 (agentes que actuam sobre o sistema renina-angiotensina).

2.4 VARIÁVEIS

Os dados de consumo foram expressos pelas seguintes variáveis:

2.4.1 Dose Diária Definida de um fármaco (DDD) e Dose.habitante.dia (DHD)

A DDD corresponde à dose média diária de manutenção do fármaco, em adultos, para a sua indicação principal, por uma determinada via de administração e expressa em quantidade de princípio activo. A DDD é uma unidade técnica de medida e de comparação, no entanto, não reflecte a dose média prescrita em Portugal.

A DHD é a dose diária definida por 1000 habitantes por dia que nos indica, em medicamentos administrados cronicamente, a proporção da população que diariamente recebe tratamento com determinado fármaco numa determinada dose média e calcula-se a partir da expressão:

$$DHD = \frac{\text{quantidade de fármaco vendido durante um ano medido em DDD (mg)} \times 1000 \text{ habitantes}}{\text{DDD do fármaco (mg)} \times 365 \text{ dias} \times \text{população}}$$

No caso de medicamentos com combinações a doses fixas foi seguida a metodologia sugerida por Capellá e Laporte²⁸, em que se calcula a DDD para cada substância da associação e se especifica a proporção.

2.4.2 PVP- Preço de venda ao Público.

2.4.3 Custo de tratamento por dia por substância (CTD): É calculada a partir da formula: $CTD = PVP/DDD$ e permite conhecer o peso de cada substância activa no custo. Esta variável permite comparar especialidades com mesma a composição ou, sendo esta diferente, usa-se para a mesma

indicação. No caso das associações os CTD foram calculados segundo a formula PVP/DDA (dose diária da associação). A DDA foi estabelecida com base na dose diária recomendada para aquela apresentação e de acordo com o RCM (resumo das características do medicamento).

2.4.4 SNS– Sistema Nacional de Saúde. Esta variável indica o encargo do SNS na comparticipação de medicamentos.

Os critérios de avaliação foram:

DHD por substância activa

DHD por subgrupo farmaco-terapêutico

PVP por substância activa

PVP por subgrupo farmaco-terapêutico

SNS por substância activa

SNS por subgrupo farmaco-terapêutico

CTD por substância activa

CTD por subgrupo farmaco-terapêutico

% de aumento interanual por substância activa

% de aumento interanual por subgrupo farmaco-terapêutico

Proporção relativa de cada grupo farmacoterapêutico

% de cada fármaco sobre o total no subgrupo farmaco-terapêutico

% de cada fármaco sobre o total

2.5 COLHEITA DE DADOS

A fonte original dos dados de consumo corresponde à conferência de facturas que é executada pelas subregiões de saúde e que fornecem mensalmente estes dados ao Infarmed via IGIF.

As DDD utilizadas foram as recomendadas pela OMS, tendo sido utilizado as DDD do ano 2002. À excepção da hidroclorotiazida as moléculas com DDD atribuída mantiveram-se constantes ao longo dos sete anos.

Os dados sobre as características demográficas da população abrangida pelo SNS foi fornecida pela DAEF. Esta variável é obtida por diferença entre a população residente no país e a população dos subsistemas de saúde.

Note-se que os dados se referem a fármacos passíveis de serem utilizados para o tratamento da HTA independentemente se a sua indicação foi a HTA ou cardiopatias susceptíveis de ser de serem tratadas com estes fármacos: Insuficiência cardíaca, cardiopatia isquémica, vasculopatias periféricas, etc. Excluíram-se fármacos com potencial hipotensor mas com indicações fora da HTA ou cardiopatias relacionadas tais como vasodilatadores cerebrais e periféricos : carnitina, trimetazidina e a nimodipina .

2.6 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

Para a análise da evolução do perfil dos fármacos e a sua relação com os eventos cardiovasculares foi utilizado a correlação de Pearson.

As diferenças estatisticamente significativas foram as representadas por um valor de P inferior a 0.05.

3. RESULTADOS

3.1 CONTINENTE

3.1.1 Dados gerais

O consumo de medicamentos anti-hipertensores aumentou 65,53% no período de 1995 a 2001, passando de 159.69 (35.56% em associação) para 264,33DHD (34.65% em associação) (Quadro 1 e 2).

Quadro 1- Evolução do consumo de anti-hipertensores por classe terapêutica expresso em dose diária definida por 1000 habitantes e por dia.

CLASSES	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
ARA II		0,509	1,714	3,594	6,864	10,699	14,392
ARA II associado a diuréticos				0,240	1,413	4,871	9,337
TOTAL ARA II		0,509	1,714	3,833	8,277	15,569	23,729
Bloqueadores B	6,251	7,108	8,099	9,023	10,285	11,787	13,280
Bloqueadores B associados	1,592	1,626	1,676	1,738	1,880	1,960	2,077
TOTAL Bloqueadores B	7,843	8,733	9,775	10,761	12,165	13,746	15,338
Bloqueadores dos canais de cálcio	23,361	24,762	26,572	28,419	29,976	31,826	32,400
Adrenérgicos de acção central	0,643	0,729	0,818	0,952	1,109	1,395	1,573
Adrenérgicos de acção central associados	0,257	0,198	0,172	0,148	0,126	0,057	0,000
TOTAL Adrenérgicos de acção central	0,899	0,927	0,989	1,100	1,235	1,452	1,573
Agentes com acção musculo liso	0,085	0,089	0,092	0,044	0,027	0,023	0,024
Outros anti-hipertensores	0,218	0,178	0,140	0,116	0,096	0,060	0,002
IECAS	44,731	50,838	55,929	59,214	61,995	66,025	68,568
IECAS Associados	13,956	17,134	21,021	26,315	30,808	32,581	34,182
TOTAL IECAS	58,687	67,972	76,950	85,529	92,803	98,605	102,750
Diuréticos isolados	27,621	30,393	33,418	36,196	38,717	41,427	42,494
Diuréticos associados a IECAS	6,966	7,768	8,866	10,254	11,463	12,486	12,897
Diuréticos associados a antagonistas				0,120	1,025	2,330	4,645
Diuréticos associados a bloqueadores b	1,454	1,460	1,479	1,515	1,666	1,644	1,709
Diuréticos associados a adrenérgicos de acção central	0,557	0,617	0,538	0,468	0,397	0,172	0,001
Diuréticos associados entre si	31,996	30,673	29,453	28,713	27,689	27,664	26,744
Total diuréticos associados	40,972	40,518	40,337	41,070	42,241	44,296	45,997
TOTAL diuréticos	68,593	70,911	73,755	77,266	80,957	85,724	88,491
TOTAL DE ANTI-HIPERTENSORES	159,687	174,081	189,988	207,069	225,536	247,006	264,327

A taxa de crescimento interanual média foi de 8,77%. O maior crescimento interanual verificou-se entre 1999 e 2000 (9.52%; Quadro 2). A mudança da DDD da hidroclorotiazida de 50 para 25mg ocorreu entre 1995 e 1996 embora neste estudo se tenha utilizado em 1995 a DDD relativa a 1996. Se se tivesse utilizado a DDD referente a 1995 teria havido um desfasamento das DHDs de 1995 relativamente aos restantes anos, quer a nível dos diuréticos e das suas associações, quer a nível do consumo total de antihipertensores. Caso se tivesse considerado a DDD=50mg em 1995 o crescimento interanual teria sido de 21.26% entre 1995 e 1996 e o aumento do consumo no período estudado de 84.10%.

Quadro 2 – Taxa de crescimento do consumo de anti-hipertensores por classe terapêutica.

DHD	Incremento interanual 96/95 (%)	Incremento interanual 97/96 (%)	Incremento interanual 98/97 (%)	Incremento interanual 99/98 (%)	Incremento interanual 2000/99 (%)	Incremento interanual 2001/2000 (%)	Incremento interanual 2001/95 (%)
ARA II		237,00	109,61	91,01	55,86	34,52	2729,00 ¹
ARA II associado a diuréticos				489,58	244,82	91,70	3797,15 ²
TOTAL ARA II		237,00	123,58	115,92	88,11	52,41	4564,28
Bloqueadores B	13,70	13,95	11,40	13,98	14,61	12,67	112,44
Bloqueadores B associados	2,14	3,10	3,71	8,17	4,21	5,98	30,48
TOTAL Bloqueadores B	11,36	11,93	10,08	13,04	13,00	11,71	95,80
Bloqueadores dos canais de cálcio	6,00	7,31	6,95	5,48	6,17	1,81	38,69
Adrenérgicos de acção central	13,38	12,18	16,45	16,47	25,83	12,73	144,72
Adrenérgicos de acção central associados	-22,76	-13,43	-13,62	-15,20	-54,72	-99,38	-99,86
TOTAL Adrenérgicos de acção central	3,07	6,71	11,24	12,20	17,63	8,32	74,89
Agentes com acção musculo liso	3,84	3,72	-51,92	-38,98	-14,72	6,34	-71,35
Outros anti-hipertensores	-18,29	-21,03	-17,67	-16,99	-37,27	-96,12	-98,93
IECAS	13,65	10,01	5,87	4,70	6,50	3,85	53,29
IECAS Associados	22,77	22,68	25,19	17,07	5,75	4,92	144,93
TOTAL IECAS	15,82	13,21	11,15	8,50	6,25	4,20	75,08
Diuréticos isolados	10,03	9,95	8,31	6,96	7,00	2,57	53,85
Diuréticos associados a IECAS	11,51	14,14	15,65	11,80	8,92	3,30	85,15
Diuréticos associados a antagonistas				755,76	127,26	99,40	3777,97
Diuréticos associados a bloqueadores b	0,39	1,34	2,43	9,97	-1,31	3,93	17,54
Diuréticos associados a adrenérgicos de acção central	10,84	-12,84	-12,95	-15,19	-56,75	-99,40	-99,82
Diuréticos associados entre si	-4,13	-3,98	-2,51	-3,57	-0,09	-3,33	-16,41
Total diureticos associados	-1,11	-0,45	1,82	2,85	4,87	3,84	12,26
TOTAL diuréticos	3,38	4,01	4,76	4,78	5,89	3,23	29,01
TOTAL DE ANTI-HIPERTENSORES	9,01	9,14	8,99	8,92	9,52	7,01	65,53

A maioria dos grupos farmacoterapêuticos sofreu um aumento da sua utilização embora em proporções diferentes (Quadro 1 e 2).

Em 1995 os diuréticos (68,59 DHD, 59,73% em associação) eram os fármacos mais consumidos seguidos dos IECAS. A partir de 1997 os IECAS passaram a ser o grupo terapêutico mais utilizado (102.75 DHD em 2001, 33,27% em associação) correspondendo a uma prescrição média de 40.25% ao nível dos anti-hipertensores e sofreram um aumento de 75% no seu consumo (em DHD). Em 2001 as classes terapêuticas mais consumidas a seguir aos IECAS foram os diuréticos (88.49 DHD, 51,98% em associação) e os bloqueadores dos canais de cálcio (32.4DHD) (Quadros 1,2 e 3).

Em termos percentuais os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) apresentaram um maior crescimento (Quadro 2).

¹ Corresponde à variação entre 2001 e o primeiro ano de consumo: 1997-2001

² Corresponde à variação entre 2001 e o primeiro ano de consumo: 1997-2001

Quadro 3– Evolução do peso das diferentes classes no consumo total de anti-hipertensores (em DHD).

DHD (%)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
ARA II		0,292	0,902	1,735	3,043	4,331	5,445
ARA II associado a diuréticos				0,116	0,626	1,972	3,532
TOTAL ARA II	0,000	0,292	0,902	1,851	3,670	6,303	8,977
Bloqueadores B	4,355	4,083	4,263	4,357	4,560	4,772	5,024
Bloqueadores B associados	1,109	0,934	0,882	0,839	0,834	0,793	0,786
TOTAL Bloqueadores B	5,463	5,017	5,145	5,197	5,394	5,565	5,810
Bloqueadores dos canais de cálcio	16,273	14,224	13,986	13,724	13,291	12,885	12,258
Adrenérgicos de acção central	0,448	0,419	0,430	0,460	0,492	0,565	0,595
Adrenérgicos de acção central associados	0,179	0,114	0,090	0,072	0,056	0,023	0,000
TOTAL Adrenérgicos de acção central	0,627	0,533	0,521	0,531	0,547	0,588	0,595
Agentes com acção musculo liso	0,059	0,051	0,048	0,021	0,012	0,009	0,009
Outros anti-hipertensores	0,152	0,102	0,074	0,056	0,043	0,024	0,001
IECAS	31,160	29,204	29,438	28,596	27,488	26,730	25,941
IECAS Associados	9,722	9,843	11,064	12,708	13,660	13,190	12,932
TOTAL IECAS	40,882	39,046	40,503	41,305	41,148	39,920	38,872
Diuréticos isolados	17,297	17,459	17,589	17,480	17,166	16,772	16,076
Diuréticos associados a IECAS	4,362	4,462	4,667	4,952	5,083	5,055	4,879
Diuréticos associados a antagonistas	0,000	0,000	0,000	0,058	0,455	0,943	1,757
Diuréticos associados a bloqueadores b	0,911	0,839	0,779	0,732	0,739	0,666	0,647
Diuréticos associados a adrenérgicos de acção central	0,349	0,355	0,283	0,226	0,176	0,070	0,000
Diuréticos associados entre si	20,037	17,620	15,503	13,866	12,277	11,200	10,118
Total diureticos associados	25,658	23,276	21,231	19,834	18,729	17,933	17,402
TOTAL diuréticos	42,955	40,735	38,821	37,314	35,896	34,705	33,478

Quadro 4 – Variação da utilização em relação ao total (%)

CLASSES	Variação 2001-1995 (DHD)	% Variação relativo ao total
ARA II	14,39	11,92
ARA II associado a diuréticos	9,34	7,73
TOTAL ARA II	23,73	19,65
Bloqueadores B	7,03	5,82
Bloqueadores B associados	0,49	0,40
TOTAL Bloqueadores B	7,51	6,22
Bloqueadores dos canais de cálcio	9,04	7,48
Adrenérgicos de acção central	0,93	0,77
Adrenérgicos de acção central associados	-0,26	-0,21
TOTAL Adrenérgicos de acção central	0,67	0,56
Agentes com acção musculo liso	-0,06	-0,05
Outros antihipertensores	-0,22	-0,18
IECAS	23,84	19,74
IECAS Associados	20,23	16,75
TOTAL IECAS	44,06	36,48
Diuréticos isolados	14,87	12,65
Diuréticos associados a IECAS	5,93	7,80
Diuréticos associados a antagonistas	4,65	3,85
Diuréticos associados a bloqueadores b	0,26	0,33
Diuréticos associados a adrenérgicos de acção central	-0,56	-0,37
Diuréticos associados entre si	-5,25	5,58
Total diureticos associados	5,03	17,18
TOTAL diuréticos	19,90	29,83

Os adrenérgicos de acção central, os agentes com acção do músculo liso e a categoria outros anti-hipertensores apenas representaram 0,60% do consumo em 2001 (Quadro 3).

Os fármacos que actuam no sistema renina-angiotensina foram responsáveis por 53,65% da variação do consumo entre 1995 e 2001 (quadro 4).

O aumento da utilização de anti-hipertensores teve como consequência uma variação de 103,43% no PVP, que representou em 2001 um gasto de 275.407.745,00€ (55,2 milhões de contos), mais 140.051.855,00€ (29,36 milhões de contos) que em 1995 (quadro 5, 9). Esta variação equivaleu a uma subida de 97.23% no gasto anual por utente do SNS , que passou de 18,44 €(3698 esc.) para 36,37€(7325esc) .

Ao nível dos encargos do SNS, o aumento foi de 102.34% (Quadro 8). A taxa média de comparticipação foi para estes fármacos de 79.5%.

Quadro 5- Evolução dos gastos em PVP por classe terapêutica de anti-hipertensores.

PVP (Euros)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
ARA II		1.333.350	4.455.207	9.377.869	17.350.886	24.908.406	31.997.296
Antag angio associados				617.353	5.364.161	12.227.820	21.300.311
Bloqueadores B	4.553.323	5.455.893	6.921.506	8.180.855	9.899.561	11.680.177	14.084.035
Bloqueadores B associados	1.130.419	1.174.216	1.199.975	1.267.171	1.373.600	1.455.132	1.574.101
Bloqueadores dos canais de cálcio	36.451.699	40.703.831	43.425.542	46.953.784	50.380.725	52.962.470	55.100.695
Adrenérgicos de acção central	695.070	770.698	849.351	997.832	1.193.637	1.509.681	1.759.540
Adrenérgicos de acção central associados	328.506	291.154	251.217	220.880	191.098	83.913	516
Agentes com acção musculo liso	66.542	69.921	77.292	52.060	44.009	37.508	41.096
Diuréticos	310.098	256.519	200.935	167.324	141.603	88.715	3.513
Diuréticos associados	9.737.786	11.244.674	12.575.435	14.119.344	15.723.289	17.122.078	18.795.018
IECAS	5.413.528	5.282.328	5.064.132	5.016.784	4.939.612	4.813.003	4.672.533
IECAS Associados	60.994.792	69.183.384	75.278.977	80.993.153	85.923.321	89.237.126	91.436.287
Outros antihipertensores	15.674.127	18.312.527	21.111.758	25.745.232	29.698.259	32.395.462	34.642.803
TOTAL	135.355.890	154.078.494	171.411.326	193.709.641	222.223.759	248.521.491	275.407.745

Quadro 6- Evolução dos encargos com o SNS por classe terapêutica de anti-hipertensores.

SNS (Euros)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
ARA II		1.038.022	3.488.715	7.342.849	13.559.142	19.461.387	25.001.487
Antag angio associados				479.844	4.187.767	9.556.282	16.673.501
Bloqueadores B	3.492.590	4.179.287	5.300.394	6.261.115	7.575.238	8.944.804	10.806.372
Bloqueadores B associados	875.269	908.558	926.861	977.073	1.056.798	1.118.692	1.209.187
Bloqueadores dos canais de cálcio	29.155.468	32.528.160	34.690.770	37.466.221	40.159.604	42.213.523	43.913.457
Adrenérgicos de acção central	734.124	613.168	672.004	785.620	936.723	1.184.349	1.382.688
Adrenérgicos de acção central associados	91.985	236.934	204.443	179.745	155.474	68.315	407
Agentes com acção musculo liso	51.631	54.422	60.252	40.354	33.827	28.971	31.671
Diuréticos	7.818.296	9.228.775	10.083.183	11.447.918	12.589.976	13.717.866	15.063.808
Diuréticos associados	4.388.425	4.280.874	4.102.255	4.058.486	3.990.058	3.885.583	3.771.191
IECAS	48.542.062	55.074.883	59.961.118	64.495.593	68.403.684	71.073.878	72.898.620
IECAS Associados	12.484.868	14.587.688	16.807.865	20.470.198	23.595.197	25.746.433	27.545.183
Outros antihipertensores	253.677	209.519	164.607	136.979	115.468	72.326	2.838
TOTAL	107.888.395	122.940.290	136.462.467	154.141.994	176.358.957	197.072.407	218.300.410

O grupo terapêutico com maior peso económico foi, ao longo destes sete anos, os IECAS, seguidos dos bloqueadores de canais de cálcio e ARA II. Estes grupos corresponderam em 2001 a 85,47% e 85.22% dos gastos em PVP e encargos com o SNS respectivamente (quadro 7, 8).

Quadro 7 - Evolução do peso das diferentes classes nos gastos em PVP com anti-hipertensores (%).

PVP(%)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
ARA II	0,00	0,87	2,60	4,84	7,81	10,02	11,62
ARA II associados	0,00	0,00	0,00	0,32	2,41	4,92	7,73
Bloqueadores B	3,36	3,54	4,04	4,22	4,45	4,70	5,11
Bloqueadores B associados	0,84	0,76	0,70	0,65	0,62	0,59	0,57
Bloqueadores dos canais de cálcio	26,93	26,42	25,33	24,24	22,67	21,31	20,01
Adrenérgicos de acção central	0,51	0,50	0,50	0,52	0,54	0,61	0,64
Adrenérgicos acção central associados	0,24	0,19	0,15	0,11	0,09	0,03	0,00
Agentes com acção musculo liso	0,05	0,05	0,05	0,03	0,02	0,02	0,01
Diuréticos	7,19	7,30	7,34	7,29	7,08	6,89	6,82
Diuréticos associados	4,00	3,43	2,95	2,59	2,22	1,94	1,70
IECAS	45,06	44,90	43,92	41,81	38,67	35,91	33,20
IECAS Associados	11,58	11,89	12,32	13,29	13,36	13,04	12,58
Outros antihipertensores	0,23	0,17	0,12	0,09	0,06	0,04	0,00

Quadro 8 - Evolução do peso das diferentes classes nos encargos do SNS com anti-hipertensores (%).

SNS (%)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
ARA II	0,00	0,84	2,56	4,76	7,69	9,88	11,45
ARA II associados	0,00	0,00	0,00	0,31	2,37	4,85	7,64
Bloqueadores B	3,24	3,40	3,88	4,06	4,30	4,54	4,95
Bloqueadores B associados	0,81	0,74	0,68	0,63	0,60	0,57	0,55
Bloqueadores dos canais de cálcio	27,02	26,46	25,42	24,31	22,77	21,42	20,12
Adrenérgicos de acção central	0,68	0,50	0,49	0,51	0,53	0,60	0,63
Adrenérgicos acção central associados	0,09	0,19	0,15	0,12	0,09	0,03	0,00
Agentes com acção musculo liso	0,05	0,04	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01
Diuréticos	7,25	7,51	7,39	7,43	7,14	6,96	6,90
Diuréticos associados	4,07	3,48	3,01	2,63	2,26	1,97	1,73
IECAS	44,99	44,80	43,94	41,84	38,79	36,06	33,39
IECAS Associados	11,57	11,87	12,32	13,28	13,38	13,06	12,62
Outros antihipertensores	0,24	0,17	0,12	0,09	0,07	0,04	0,00

A variação interanual mais elevada no SNS e PVP deu-se entre 1998 e 99 (Quadro 9,10).

Quadro 9 - Taxa de crescimento dos gastos em PVP com anti-hipertensores, por classe terapêutica.

	Incremento interanual 96/95 (%)	Incremento interanual 97/96(%)	Incremento interanual 98/97(%)	Incremento interanual 99/98(%)	Incremento interanual 2000/99 (%)	Incremento interanual 2001/2000 (%)	Incremento interanual 2001/95 (%)
ARA II		234,14	110,49	85,02	43,56	28,46	2299,77
ARA II associados				768,90	127,95	74,20	3350,26
Bloqueadores B	16,54	26,86	18,19	21,01	17,99	20,58	209,31
Bloqueadores B associados	3,73	2,19	5,60	8,40	5,94	8,18	39,25
Bloqueadores dos canais de cálcio	10,45	6,69	8,12	7,30	5,12	4,04	51,16
Adrenérgicos de acção central	9,81	10,21	17,48	19,62	26,48	16,55	153,15
Adrenérgicos acção central associados	-12,83	-13,72	-12,08	-13,48	-56,09	-99,38	-99,84
Agentes com acção musculo liso	4,83	10,54					-38,24
Diuréticos	13,40	11,83	12,28	11,36	8,90	9,77	93,01
Diuréticos associados	-2,48	-4,13	-0,93	-1,54	-2,56	-2,92	-13,69
IECAS	11,84	8,81	7,59	6,09	3,86	2,46	49,91
IECAS Associados	14,41	15,29	21,95	15,35	9,08	6,94	121,02
Outros antihipertensores	-20,89	-21,67	-16,73	-15,37	-37,35	-96,04	-98,87
TOTAL	12,15	11,25	13,01	14,72	11,83	10,82	103,47

Quadro 10- Taxa de crescimento interanual dos encargos do SNS com anti-hipertensores, por classe terapêutica.

SNS	Incremento interanual 96/95 (%)	Incremento interanual 97/96(%)	Incremento interanual 98/97(%)	Incremento interanual 99/98(%)	Incremento interanual 2000/99 (%)	Incremento interanual 2001/2000 (%)	Incremento interanual 2001/95 (%)
ARA II		236,09	110,47	84,66	43,53	28,47	2.308,57
ARA II associados				772,74	128,20	74,48	3.374,78
Bloqueadores B	19,66	26,83	18,13	20,99	18,08	20,81	209,41
Bloqueadores B associados	3,80	2,01	5,42	8,16	5,86	8,09	38,15
Bloqueadores dos canais de cálcio	11,57	6,65	8,00	7,19	5,11	4,03	50,62
Adrenérgicos de acção central	-16,48	9,60	16,91	19,23	26,44	16,75	88,35
Adren. acção central associados	157,58	-13,71	-12,08	-13,50	-56,06	-99,40	-99,56
Agentes com acção músculo liso	5,40	10,71	-33,02	-16,17	-14,36	9,32	-38,66
Diuréticos	18,04	9,26	13,53	9,98	8,96	9,81	92,67
Diuréticos associados	-2,45	-4,17	-1,07	-1,69	-2,62	-2,94	-14,07
IECAS	13,46	8,87	7,56	6,06	3,90	2,57	50,18
IECAS Associados	16,84	15,22	21,79	15,27	9,12	6,99	120,63
Outros antihipertensores	-17,41	-21,44	-16,78	-15,70	-37,36	-96,08	-98,88
TOTAL	13,95	11,00	12,96	14,41	11,75	10,77	102,34

Os ARA II, os IECAs e os bloqueadores dos canais de cálcio foram responsáveis por 86,65 e 86.81% do aumento dos gastos entre 1995 e 2001 em termos de PVP e SNS (Quadro 11, 12).

Quadro 11 – Variação dos gastos em PVP em relação ao total (%).

PVP	Variação 2001-1995 (Euros)	% variação em relação á variação ao total
ARA II	31.997.296	22,85
ARA II associados	21.300.311	15,21
Bloqueadores B	9.530.713	6,81
Bloqueadores B associados	443.682	0,32
Bloqueadores dos canais de cálcio	18.648.996	13,32
Adrenérgicos de acção central	1.064.469	0,76
Adrenérgicos de acção central associados	-327.989	-0,23
Agentes com acção musculo liso	-25.446	-0,02
Diuréticos	-306.585	-0,22
Diuréticos associados	9.057.232	6,47
IECAS	-740.995	-0,53
IECAS Associados	30.441.495	21,74
Outros antihipertensores	18.968.676	13,54

Quadro 12- Variação dos encargos do SNS em relação ao total (%).

SNS	Variação 2001-1995 (euros)	% variação em relação á variação ao total
ARA II	25.001.487	22,64
ARA II associados	16.673.501	15,10
Bloqueadores B	7.313.782	6,62
Bloqueadores B associados	333.919	0,30
Bloqueadores dos canais de cálcio	14.757.990	13,37
Adrenérgicos de acção central	648.564	0,59
Adrenérgicos de acção central associados	-91.578	-0,08
Agentes com acção músculo liso	-19.960	-0,02
Diuréticos	7.245.512	6,56
Diuréticos associados	-617.234	-0,56
IECAS	24.356.558	22,06
IECAS Associados	15.060.315	13,64
Outros antihipertensores	-250.839	-0,23

O numero de embalagens dispensadas sofreu um aumento de 76.16% passando de 7.6 para 13.37 milhões de unidades. Os IECAS e os bloqueadores dos canais de cálcio foram os grupos farmacoterapêuticos com um maior número de embalagens vendidas em 2001 (Quadros 13 e 14).

Quadro 13- Evolução do numero de embalagens dispensadas de anti-hipertensores, por classe terapêutica.

Embalagens	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
ARA II	0	49.281	164.819	346.198	634.726	892.540	1.133.994
ARA II associados				23.053	197.568	445.179	755.891
Bloqueadores B	681.023	777.773	871.998	970.537	1.103.666	1.255.730	1.450.953
Bloqueadores B associados	113.857	117.561	119.522	124.575	132.398	139.691	150.527
Bloqueadores dos canais de cálcio	2.320.451	2.441.865	2.511.331	2.615.604	2.681.465	2.741.639	2.817.801
Adrenérgicos de acção central	92.023	90.291	94.936	105.736	118.243	140.857	159.452
Adrenérgicos de acção central associados	14.408	42.707	36.561	31.604	26.773	12.251	79
Agentes com acção músculo liso	15.325	132.998	16.593	8.096	4.866	4.106	4.482
Diuréticos	1.117.309	1.275.365	1.394.759	1.537.424	1.652.707	1.776.663	1.956.844
Diuréticos associados	640.112	625.212	598.660	586.712	566.981	549.089	534.752
IECAS	2.172.122	2.514.665	2.759.407	2.935.129	3.012.937	3.113.181	3.294.574
IECAS Associados	423.062	501.477	608.825	762.920	897.324	1.008.257	1.110.375
Outros antihipertensores	9.714	8.018	6.280	5.186	4.308	2.681	107
Total	7.589.692	8.569.195	9.177.411	10.047.588	11.029.654	12.079.183	13.369.831

Quadro 14- Evolução do peso das diferentes classes nas embalagens dispensadas de anti-iptensores (%).

Embalagens (%)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
ARA II	0,00	0,58	1,80	3,45	5,75	7,39	8,48
ARA II associados	0,00	0,00	0,00	0,23	1,79	3,69	5,65
Bloqueadores B	8,97	9,08	9,50	9,66	10,01	10,40	10,85
Bloqueadores B associados	1,50	1,37	1,30	1,24	1,20	1,16	1,13
Bloqueadores dos canais de cálcio	30,57	28,50	27,36	26,03	24,31	22,70	21,08
Adrenérgicos de acção central	1,21	1,05	1,03	1,05	1,07	1,17	1,19
Adrenérgicos de acção central associados	0,19	0,50	0,40	0,31	0,24	0,10	0,00
Agentes com acção músculo liso	0,20	1,55	0,18	0,08	0,04	0,03	0,03
Diuréticos	14,72	14,88	15,20	15,30	14,98	14,71	14,64
Diuréticos associados	8,43	7,30	6,52	5,84	5,14	4,55	4,00
IECAS	28,62	29,35	30,07	29,21	27,32	25,77	24,64
IECAS Associados	5,57	5,85	6,63	7,59	8,14	8,35	8,31
Outros antihipertensores	0,13	0,09	0,07	0,05	0,04	0,02	0,00

Quando analisamos a variação entre anos consecutivos verificamos que, entre 1995 e 1996 o incremento interanual ao nível do número de embalagens dispensadas foi maior que nos restantes. (quadro 15).

Quadro 15—Taxa de crescimento interanual do numero de embalagens dispensadas de anti-hipertensores, por classe terapêutica.

Embalagens	Incremento interanual 96/95 (%)	Incremento interanual 97/96(%)	Incremento interanual 98/97(%)	Incremento interanual 99/98(%)	Incremento interanual 2000/99 (%)	Incremento interanual 2001/2000 (%)	Incremento interanual 2001/95 (%)
ARA II		234,447	110,047	83,342	40,618	27,052	2.201,077
ARA II associados				757,016	125,330	69,795	3.178,927
Bloqueadores B	14,207	12,115	11,300	13,717	13,778	15,547	113,055
Bloqueadores B associados	3,253	1,668	4,228	6,280	5,508	7,757	32,207
Bloqueadores dos canais de cálcio	5,232	2,845	4,152	2,518	2,244	2,778	21,433
Adrenérgicos de acção central	-1,882	5,144	11,376	11,829	19,125	13,201	73,274
Adrenérgicos de acção central associados	196,412	-14,391	-13,558	-15,286	-54,241	-99,355	-99,452
Agentes com acção músculo liso	767,850	-87,524	-51,208	-39,896	-15,619	9,157	-70,754
Diuréticos	14,146	9,362	10,229	7,498	7,500	10,142	75,139
Diuréticos associados	-2,328	-4,247	-1,996	-3,363	-3,156	-2,611	-16,460
IECAS	15,770	9,733	6,368	2,651	3,327	5,827	51,675
IECAS Associados	18,535	21,406	25,310	17,617	12,363	10,128	162,462
Outros antihipertensores	13,951	10,999	12,956	14,413	11,745	10,772	102,339
Total	12,906	7,098	9,482	9,774	9,516	10,685	76,158

Os fármacos que actuam no sistema renina-angiotensina contribuíram em maior percentagem para o aumento do número de embalagens dispensadas (Quadro 16).

Quadro 16- Variação dos embalagens dispensadas do SNS em relação ao total (%).

Embalagens	Variação 2001-1995 (Euros)	% variação em relação à variação ao total
ARA II	1.133.994	19,62
ARA II associados	755.891	13,08
Bloqueadores B	769.930	13,32
Bloqueadores B associados	36.670	0,63
Bloqueadores dos canais de cálcio	497.350	8,60
Adrenérgicos de acção central	67.429	1,17
Adrenérgicos de acção central associados	-14.329	-0,25
Agentes com acção músculo liso	-10.843	-0,19
Diuréticos	839.535	14,52
Diuréticos associados	-105.360	-1,82
IECAS	1.122.452	19,42
IECAS Associados	687.313	11,89
Outros antihipertensores	-9.607	-0,17

A maior variação que ocorreu nos custos foi com os ARA II quer isolados, quer associados, em que se verificou um aumento de 2299,77 e 3350,26 % respectivamente (Quadro 9). Este grupo de fármacos foi responsável pelos maiores custos de tratamento diário (CTD) em 2001 (1.01 e 0.81 euros/DDD respectivamente) (Quadro 17) e por 38.06% do aumento dos gastos (Quadro 11). Os fármacos com menos CTD foram os diuréticos e os adrenérgicos de acção central associados.

Quadro 17–Evolução do custo de tratamento por dia por classe terapêutica de anti-hipertensores.

CTD (Euros por DDD)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
ARA II	0,00	0,97	0,97	0,97	0,94	0,87	0,81
ARA II associados	0,00	0,00	0,00	0,96	0,97	0,98	1,01
Bloqueadores B	0,27	0,28	0,32	0,34	0,36	0,37	0,39
Bloqueadores B associados	0,27	0,28	0,25	0,29	0,30	0,30	0,30
Bloqueadores dos canais de cálcio	0,58	0,61	0,61	0,61	0,62	0,62	0,62
Adrenérgicos de acção central	0,40	0,39	0,39	0,39	0,40	0,40	0,41
Adrenérgicos de acção central associados	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,12
Agentes com acção músculo liso	0,29	0,29	0,31	0,44	0,61	0,61	0,61
Diuréticos	0,13	0,14	0,14	0,14	0,16	0,15	0,16
Diuréticos associados	0,13	0,13	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
IECAS	0,51	0,50	0,50	0,51	0,51	0,51	0,48
IECAS Associados	0,63	0,62	0,61	0,61	0,61	0,61	0,60
Outros antihipertensores	0,53	0,53	0,53	0,54	0,55	0,55	0,55
TOTAL	0,33	0,40	0,42	0,42	0,46	0,46	0,48

Se observarmos o custo médio por embalagem (CME), o grupo Outros anti-hipertensores foi em 2001 o grupo com maior CME enquanto que em 1995 eram os IECAS (Quadro18) , no entanto os “outros antihipertensores” não foram os fármacos com maior CTD mas sim os anteriormente referidos.

O custo de tratamento diário dos anti-hipertensores era, em 1995, 0.33 euros por DDD, tendo subido para 0.47 em 2001, implicando um aumento de 46.20%.

Os agentes que mais aumentaram o seu custo por DDD de 1995 a 2001 foram os agentes do músculo liso (109.85%).

Quadro 18–Evolução do custo médio por embalagem por classe terapêutica de anti-hipertensores.

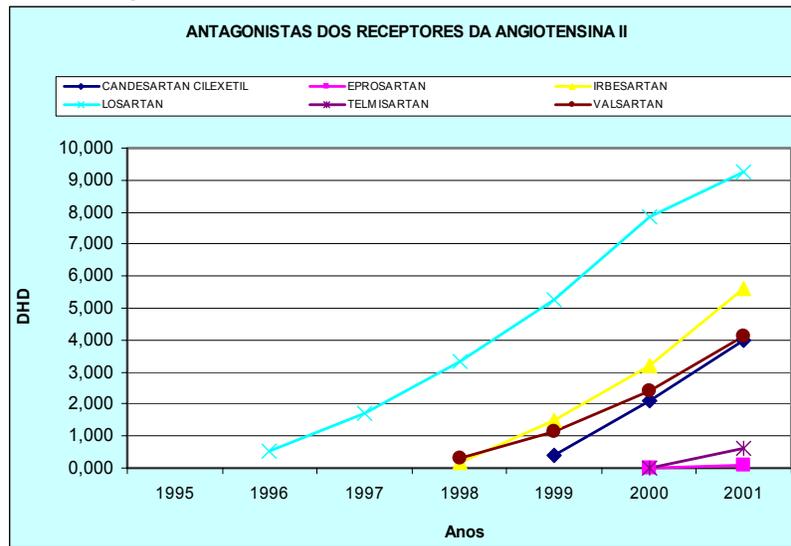
CME	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
ARA II	0,00	27,06	27,03	27,09	27,34	27,91	28,22
ARA II associados	0,00	0,00	0,00	26,78	27,15	27,47	28,18
Bloqueadores B	6,69	7,01	7,94	8,43	8,97	9,30	9,71
Bloqueadores B associados	9,93	9,99	10,04	10,17	10,37	10,42	10,46
Bloqueadores dos canais de cálcio	15,71	16,67	17,29	17,95	18,79	19,32	19,55
Adrenérgicos acção central	7,55	8,54	8,95	9,44	10,09	10,72	11,03
Adrenérgicos de acção central associados	6,54	6,82	6,87	6,99	7,14	6,85	6,54
Agentes com acção músculo liso	4,34	4,34	4,66	6,43	9,04	9,13	9,17
Diuréticos	8,72	8,82	9,02	9,18	9,51	9,64	9,60
Diuréticos associados	8,46	8,45	8,46	8,55	8,71	8,77	8,74
IECAS	28,08	27,51	27,28	27,59	28,52	28,66	27,75
IECAS Associados	37,05	36,52	34,68	33,75	33,10	32,13	31,20
Outros antihipertensores	31,92	31,99	32,00	32,26	32,87	33,09	32,83
Total	17,81	17,96	18,66	19,27	20,14	20,57	20,60

3.2.2 Subgrupos farmacoterapêuticos

Foram analisados os diferentes fármacos dentro de cada subgrupo farmacoterapêutico.

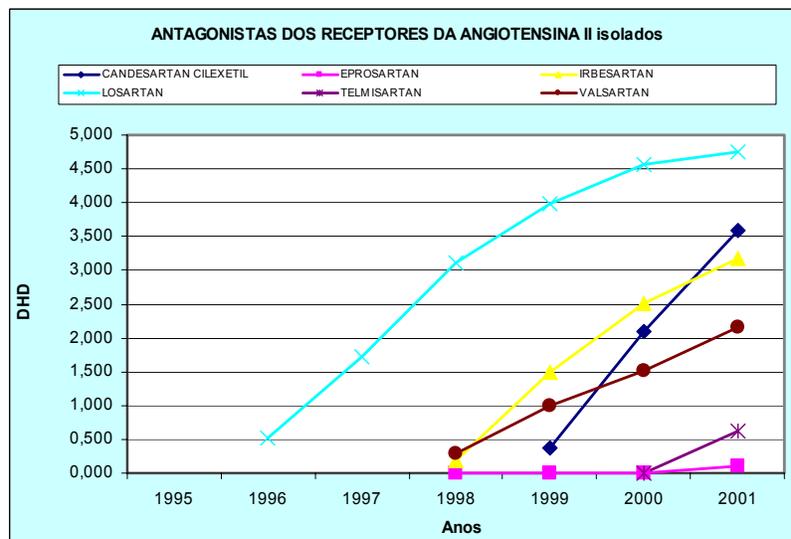
3.2.2.1 Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)

Figura 1- Evolução da utilização de ARA II (total: isolado e associado)



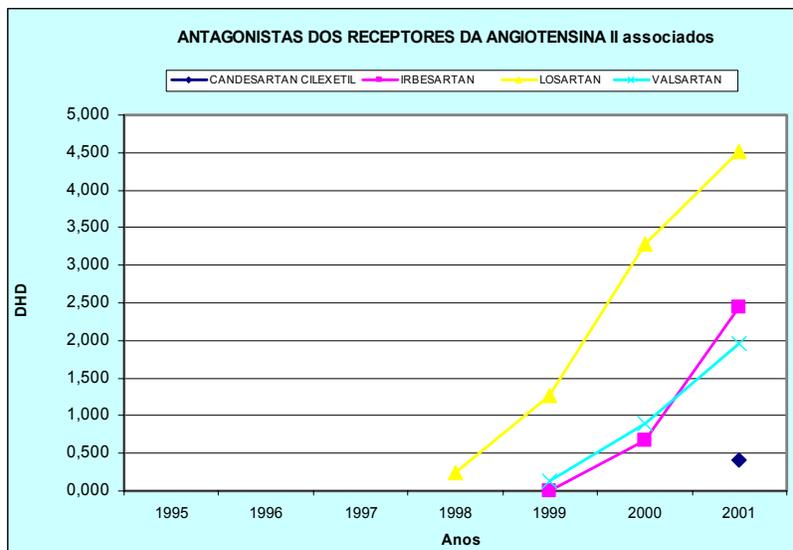
O losartan foi o primeiro antagonista a ser introduzido no mercado, continuando, em 2001 a ser o mais dispensado (9,275 DHD, 48.73% em associação), seguido do ibersartan (5.619 DHD, 43.53% em associação). É nítida a subida do consumo do candersartan (Figura 1,2 e 3).

Figura 2--Evolução da utilização de ARA II isolados.



Quando se analisa os antagonistas isolados, em 2001, o losartan foi a molécula mais consumida seguida do candersartan (Figura 3).

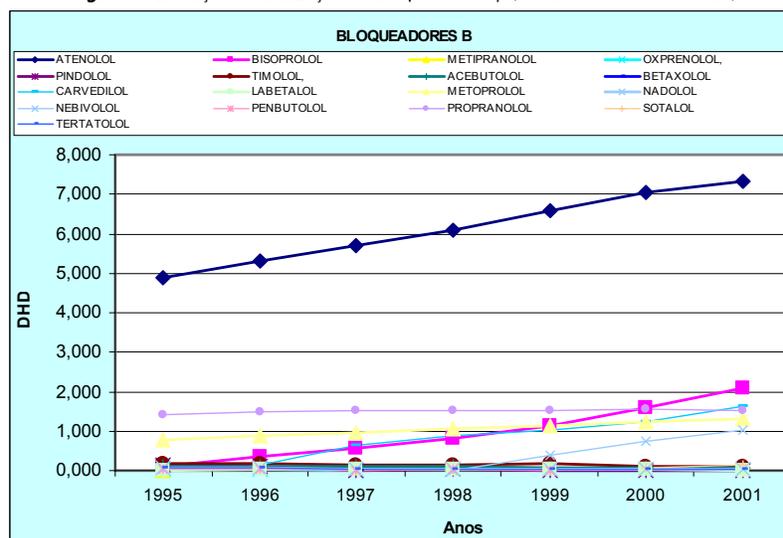
Figura 3- Evolução da utilização de ARA II associados a outros fármacos



O losartan e o ibersartan associado á hidroclorotiazida são os fármacos com maiores CTD dentro deste grupo. O irbersartan associado á hidroclorotiazida é também o fármaco com maior CME. O telmisartan é a molécula com menor CTD.

3.2.2.2 Bloqueadores β

Figura 2- Evolução da utilização de bloqueadores β (total: isolado e associado)



Entre os bloqueadores β , o atenolol foi nitidamente a molécula mais consumida, responsável por 47.79% da prescrição deste grupo em 2001 (37.28% em associação) (figuras 4,5 e 6).

Figura 5--Evolução da utilização de bloqueadores β isolados.

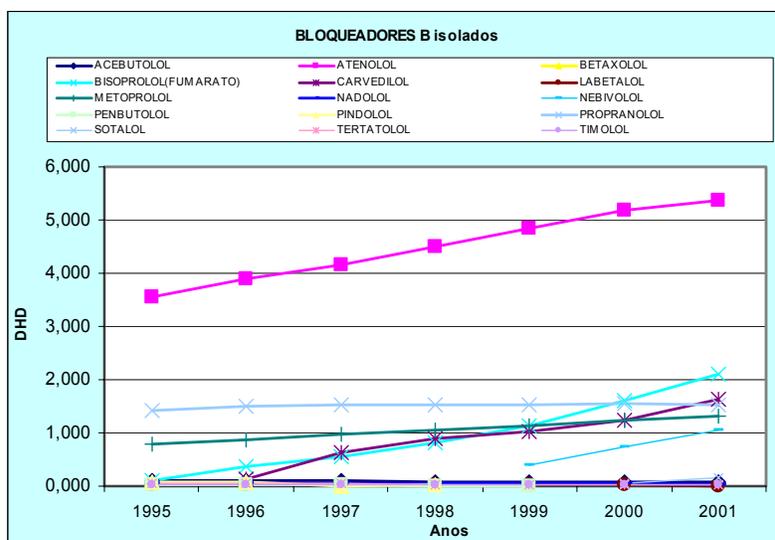
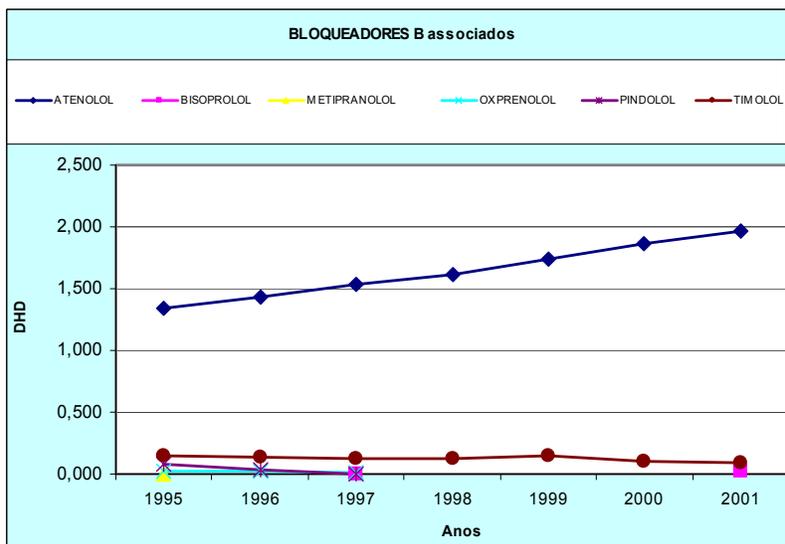


Figura 6--Evolução da utilização de bloqueadores β associados a outros fármacos.



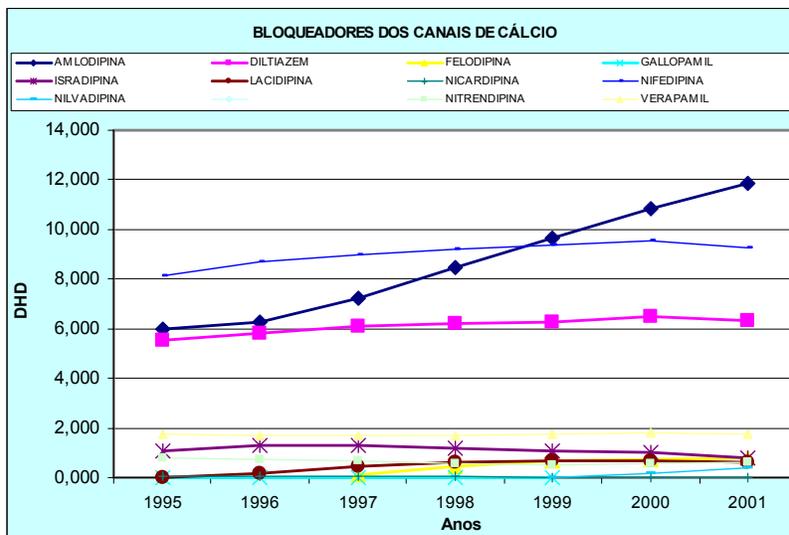
A molécula com maior CTD neste grupo foram o labetalol (0.85 €) e o carvedilol (0.80€) enquanto que o timolol associado á hidroclorotiazida demostrou ser a molécula mais económica (0.14€).

Relativamente ao CME , o propranolol e o carvedilol foram, respectivamente o fármaco com menor e maior custo.

3.2.2.3 Bloqueadores dos canais de cálcio

O bloqueador dos canais de cálcio mais prescrito em 1995 foi a nifedipina (8.13 DHD) seguida da amlodipina (5.97 DHD), tendo estas moléculas trocado posições entre si em 1999. O terceiro bloqueador mais consumido foi o diltiazem e o verapamil manteve-se estável durante o período em análise.

Figura 7- Evolução da utilização de bloqueadores dos canais de cálcio



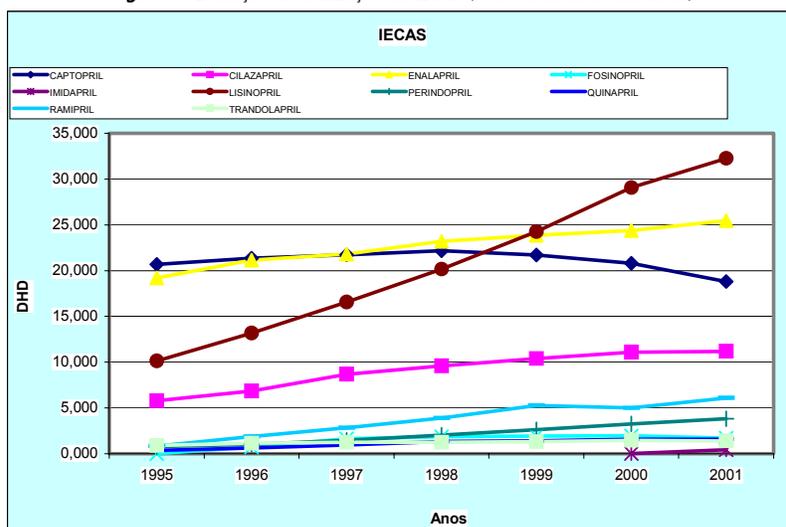
No que respeita aos CTD, a nicardipina foi a molécula com maior custo e a felodipina com menor.

A nitrendipina foi o fármaco que, em 2001, teve maior CME enquanto que o verapamil o menor CME.

3.2.2.4 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAS)

O IECA mais prescrito em 1995 era o captopril (22.42% em associação), tendo sido ultrapassado em 1998 pelo enalapril que no ano seguinte perdeu a sua posição para o lisinopril, que continua em 2001 a ser o IECA mais consumido (32.247 DHD, 41.43% em associação) (figura 8).

Figura 8- Evolução da utilização de IECAS (total: isolado e associado)



A análise dos IECAS isolados revela que o lisinopril ocupa o primeiro lugar seguido do captopril (figura 9) enquanto que nos IECAS associados o lisinopril é seguido pelo cilazapril (fig 10). A partir de 1998 é nítida a queda da prescrição de captopril.

Figura 9–Evolução da utilização de IECAS isolados

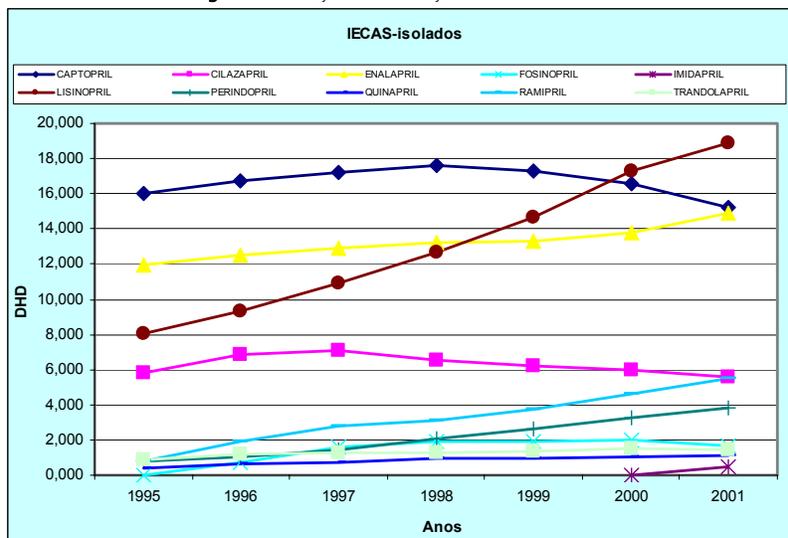
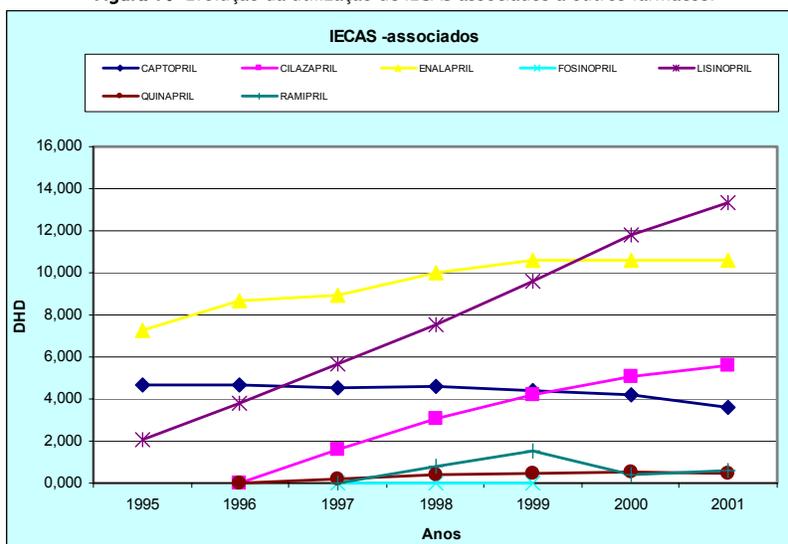


Figura 10–Evolução da utilização de IECAS associados a outros fármacos.



Em 2001, o enalapril era a molécula com maior custo médio por embalagem, no caso dos IECAS isolados e o captopril em combinação com a hidroclorotiazida nos IECAS associados. Em termos de custo de tratamento por dia o perindopril e enalapril associado á hidroclorotiazida eram os fármacos com maiores custos enquanto que o lisinopril e o ramipril associado à hidroclorotiazida os com menores custos quando se analisa os IECAS isolados e associados em separado.

3.2.2.5 Diuréticos

Figura 11- Evolução da utilização de Diuréticos (total: isolado e associado)

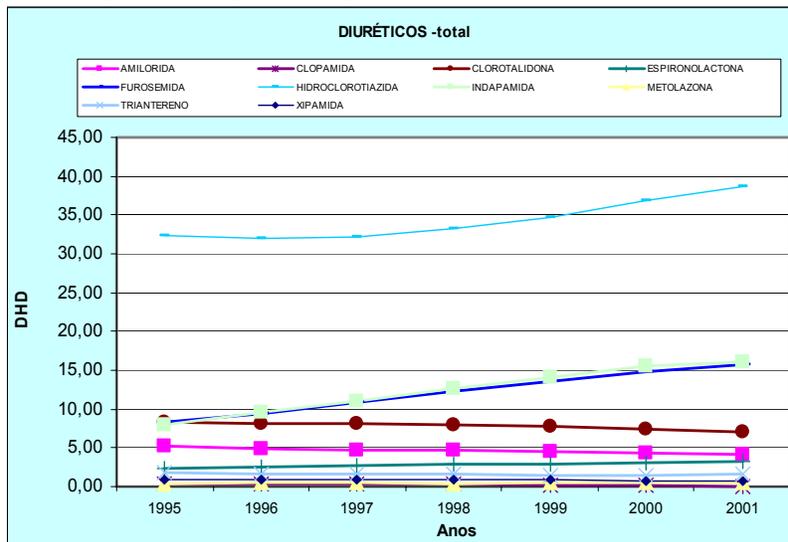
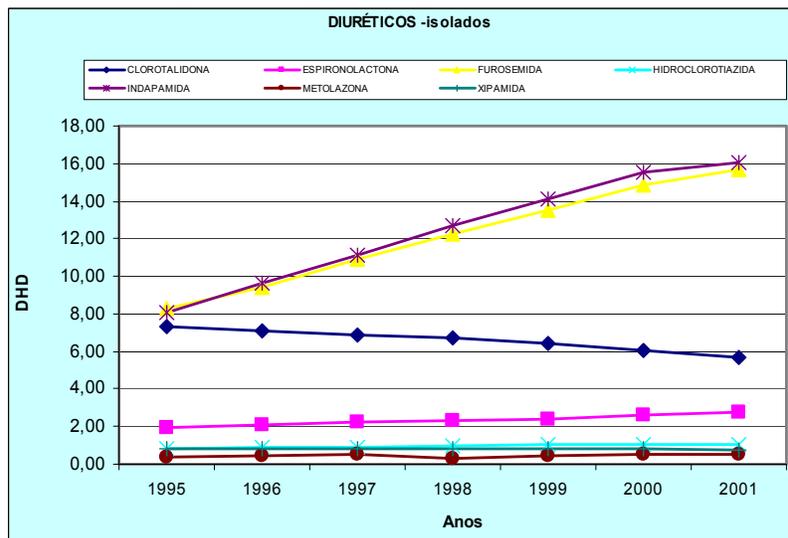
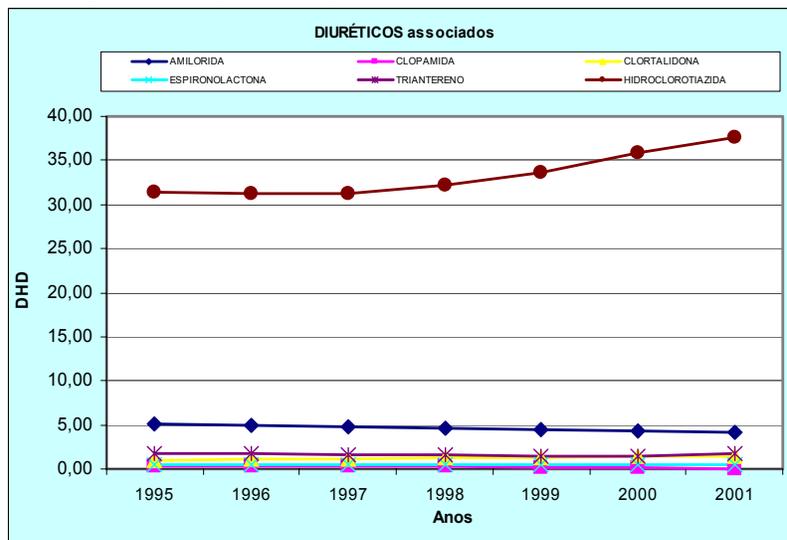


Figura 12- Evolução da utilização de Diuréticos isolados



Quando analisamos os diuréticos como um todo verificamos que a hidroclorotiazida é a molécula mais consumida dentro deste grupo farmacoterapêutico (figura 11). Este fármaco foi prescrito em 97% dos casos associada a outras moléculas. Em 2001, 47.8% da hidroclorotiazida encontrava-se associada a moléculas que actuam no sistema renina-angiotensina enquanto que em 1995 apenas 21,59% estava associada a estes fármacos. A introdução dos ARA II e de novas associações no âmbito dos fármacos do sistema renina-angiotensina é responsável pelo aumento da exposição de hidroclorotiazida.

Figura 13- Evolução da utilização de Diuréticos associados a outros fármacos



A indapamida e a furosemda são os segundos diuréticos mais prescritos. A clorotalidona, xipamida, amilorida e triantereno têm vindo a sofrer uma ligeira diminuição na sua utilização desde 1995.

Dentro dos diuréticos isolados, a espironlactona e a indapamida têm maiores CTD e CME enquanto que a hidroclorotiazida é o fármaco mais económico.

Em relação aos diuréticos associados entre si, a espironlactona em combinação com a hidroclorotiazida e a hidroclorotiazida em combinação com o triantereno são respectivamente os fármacos com maiores e menores CTD e CME.

3.2.3 Análise por Fármacos

Em 2001 a hidroclorotiazida (38.650 DHD, 97.2 % em associação), o lisinopril (32.247 DHD, 41.43% em associação) e o enalapril (25.4.63, 41.63% em associação) eram as moléculas a que mais utentes do SNS estiveram expostos e em 1995 foi a hidroclorotiazida (32,264 DHD, 97.50% em associação), o captopril (22.669, 22.42% em associação) e enalapril (19.208, 37.81 em associação) .

3.2 SUBREGIÕES DE SAÚDE

3.2.1 Dados Gerais

A utilização de anti-hipertensores não é homogênea ao longo das sub-regiões, verificando-se assimetrias na sua utilização e evolução ao longo dos sete anos em análise.

As sub-regiões de Évora, Portalegre, Santarém e Leiria exibiram um maior consumo destes fármacos, em todos os anos analisados. As regiões de menor consumo foram Porto, Braga e Bragança.

Quadro 18– Evolução do consumo de anti-hipertensores por sub-região de saúde expresso em dose diária definida por 1000 habitantes e por dia.

SRS	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	INCREMENTO 95-2001(%)
Aveiro	152,183	169,898	182,933	198,722	215,202	234,287	252,420	65,87
Beja	153,899	182,151	201,188	224,080	239,408	270,176	283,559	84,25
Braga	142,848	152,258	165,824	180,330	194,876	213,146	233,305	63,32
Bragança	126,351	142,302	158,473	178,650	196,114	222,847	238,512	88,77
Castelo Branco	150,340	187,548	212,967	236,465	256,815	282,121	293,729	95,38
Coimbra	177,058	201,108	221,478	239,685	257,212	282,508	298,453	68,56
Évora	218,558	246,891	273,832	294,303	322,599	358,179	377,278	72,62
Faro	147,786	175,429	192,586	211,335	226,268	244,430	265,288	79,51
Guarda	148,263	169,870	186,664	206,688	222,767	250,641	267,669	80,54
Leiria	184,630	207,943	226,435	246,830	267,531	292,511	314,298	70,23
Lisboa	154,194	176,486	190,688	206,558	224,260	242,888	256,550	66,38
Portalegre	202,337	226,948	249,455	266,877	291,689	317,888	339,997	68,03
Porto	129,645	148,999	161,330	176,904	194,423	211,639	227,174	75,23
Santarém	186,040	215,570	236,488	259,555	285,647	313,730	337,557	81,44
Setúbal	147,958	171,515	187,517	205,368	222,315	248,008	268,724	81,62
Viana Castelo	161,317	179,379	197,455	217,291	238,660	265,440	285,014	76,68
Vila Real	141,354	167,384	173,665	187,548	221,619	243,354	257,646	82,27
Viseu	147,422	169,029	188,783	207,306	227,372	253,109	271,043	83,85
Máximo	218,558	246,891	273,832	294,303	322,599	358,179	377,278	95,38
Mínimo	126,351	142,302	158,473	176,904	194,423	211,639	227,174	63,32
Média	159,566	182,817	200,431	219,139	239,154	263,717	281,568	76,92
DP	23,929	26,698	30,309	31,734	34,239	37,625	38,839	8,52

Évora foi sempre a sub-região de maior utilização e o Porto foi, em alternância com Bragança, a sub-região com menor utilização.

Em todas as sub-regiões verificou-se um aumento no consumo de anti-hipertensores acima dos 63%, tendo Bragança verificado o maior crescimento (95,38%).

No ano de 2001 houve uma maior dispersão dos valores de consumo entre as sub-regiões a avaliar pelo desvio padrão em torno da média.

3.2.2 Análise comparativa entre sub-regiões

De todas as sub-regiões, Évora teve maior prescrição de IECAS, bloqueadores B e bloqueadores dos canais de cálcio e Bragança, por sua vez, teve o consumo mais baixo destes grupos (Figuras 14,15 e 16).

Figura 14- Evolução da utilização de IECAS por sub-região de saúde

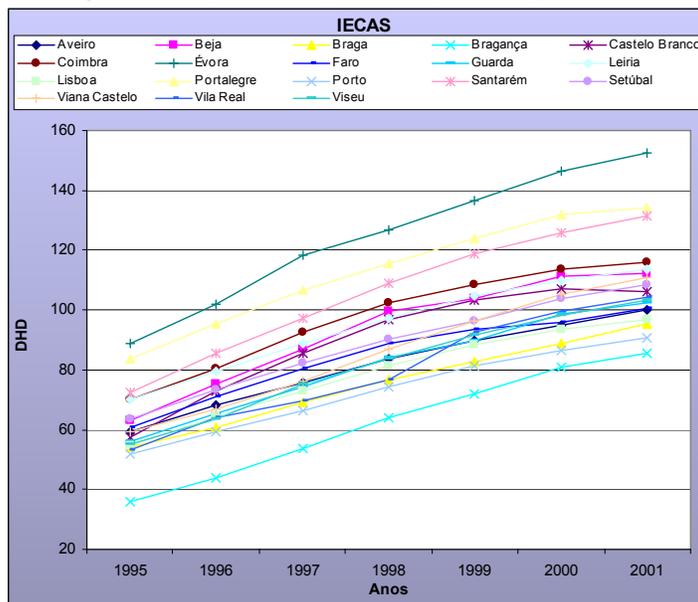


Figura 15- Evolução da utilização de bloqueadores β por sub-região de saúde

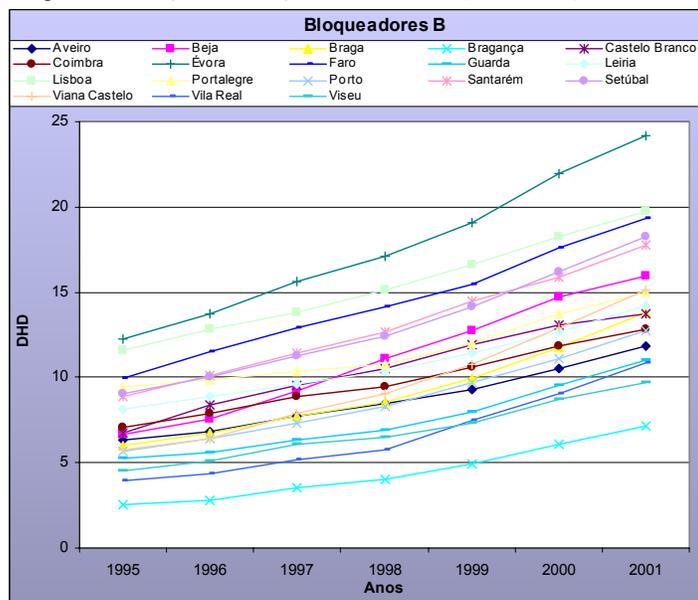
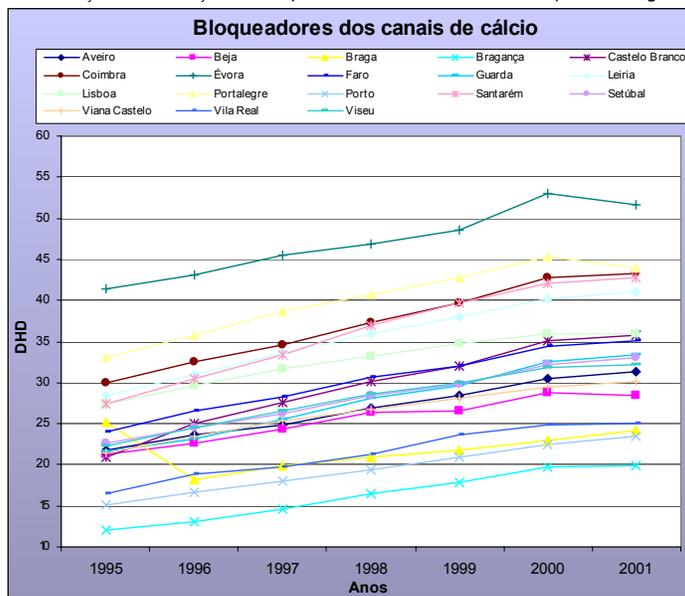
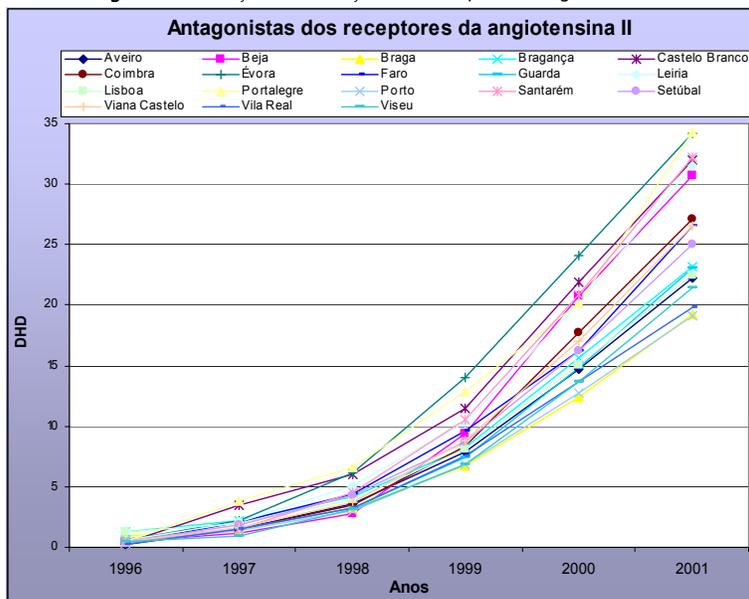


Figura 16- Evolução da utilização de bloqueadores dos canais de cálcio por sub-região de saúde



Ao nível dos ARA II, Portalegre teve maior consumo nos anos 1997, 1998 e 2001 enquanto que em 1999 e 2000 foi Évora. Em 1996 Bragança era a sub-região com maior utilização destes fármacos.

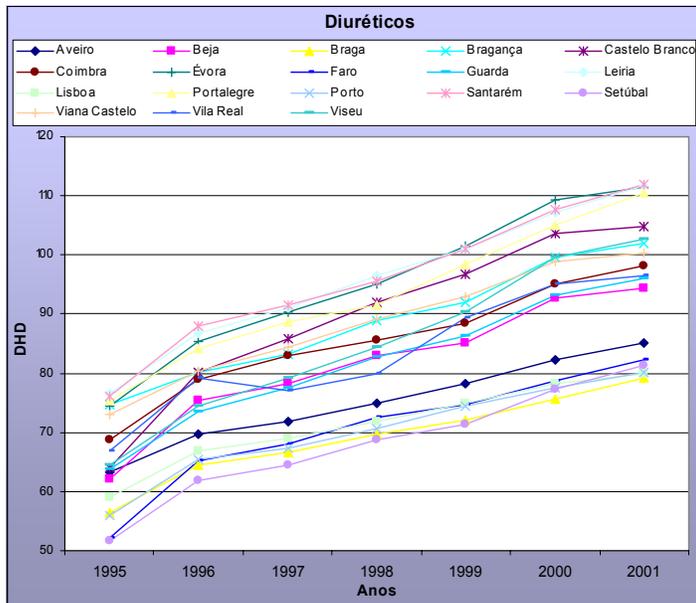
Figura 17- Evolução da utilização de ARA II por sub-região de saúde



A sub-região com menor utilização de antagonistas foi variando ao longo dos anos com Vila Real em 1996, Faro em 1997, Beja em 1998, Braga em 1999 e 2000 e Porto em 2001 (figura 17).

Setúbal exibiu o menor consumo de diuréticos até 1999, tendo sido substituído por Braga após esse ano. As sub-região que utilizaram mais diuréticos foram, ao longo dos 7 anos de estudo, Leiria (1995,1998), Santarém (1996,1997 e 2001) e Évora (1999 e 2000) (figura 18).

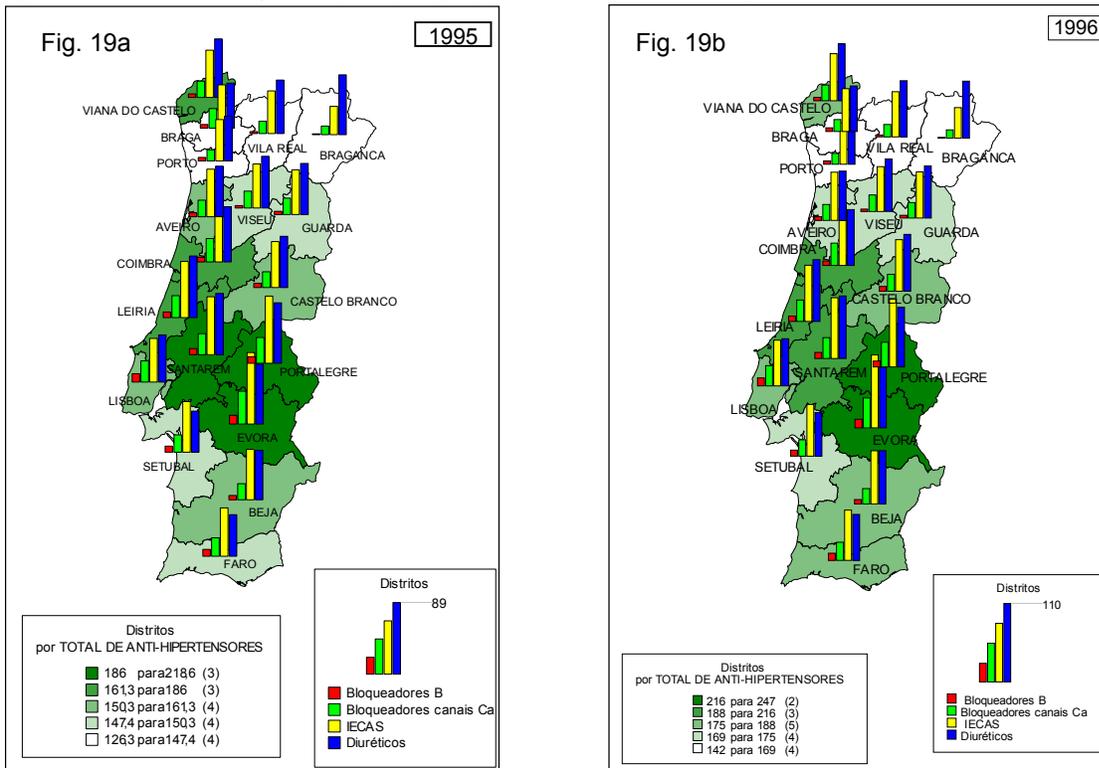
Figura 18- Evolução da utilização de diuréticos por sub-região de saúde



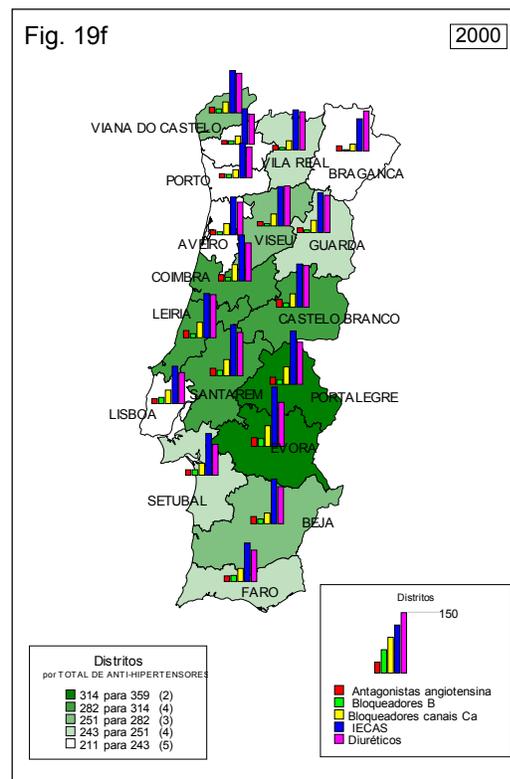
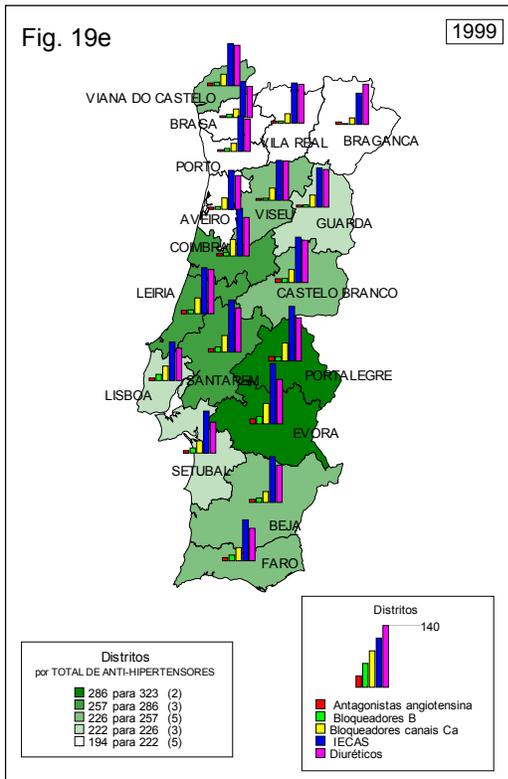
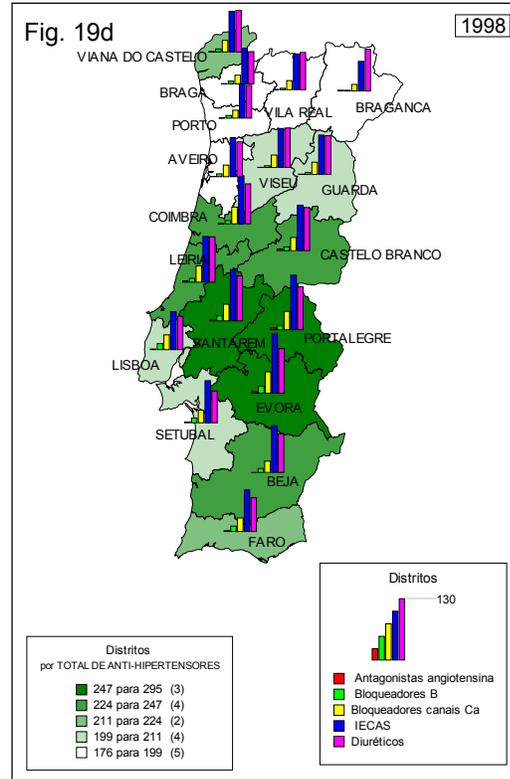
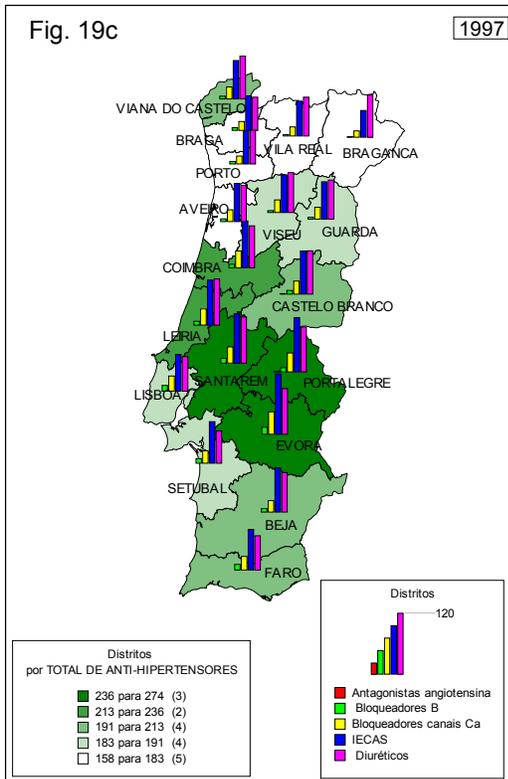
3.2.3 Análise de sub-região a sub-região

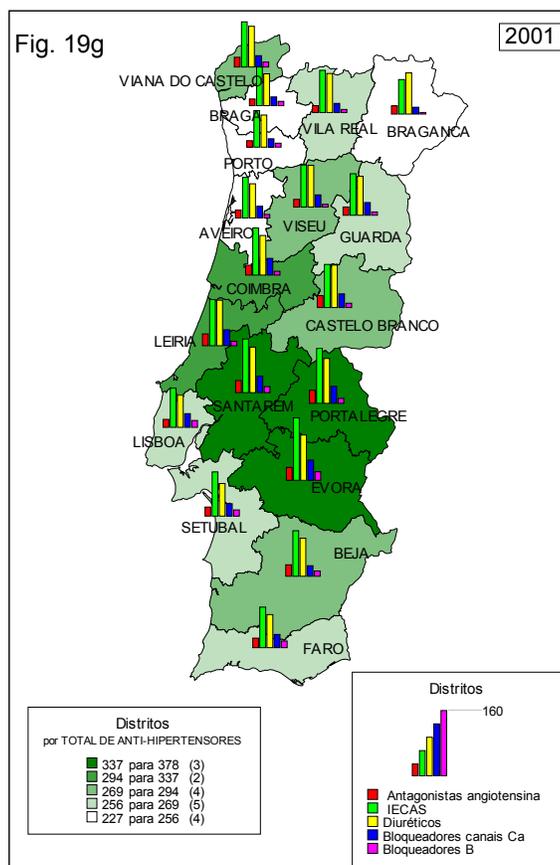
Quando se analisa a evolução do consumo para cada sub-região com discriminação dos principais subgrupos terapêuticos verificamos que em Setúbal, Coimbra, Portalegre, Évora e Faro os IECAs foram sempre o grupo mais prescrito (Figs. 19a a 19g).

Figura 19- Perfil de utilização dos principais grupos terapêuticos por sub-região e por ano.



Em Vila Real e Viana do Castelo os diuréticos foram até 1998 os mais prescritos e a partir desse ano passaram a ser os IECAs. Em Bragança os diuréticos foram, em todos os anos, os fármacos mais usados. Nesta sub-região e em Beja os antagonistas ultrapassaram, em 2001 (Fig 19 g), o consumo de bloqueadores dos canais de cálcio.





3.2.4 Subgrupos farmacoterapêuticos

A análise por fármaco dentro de cada grupo terapêutico discriminado por sub-região apenas foi feita para o ano de 2001.

3.2.4.1 Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)

À excepção da sub-região de Beja, o losartan (total: isolado e em associação) foi a molécula mais utilizada em 2001. Quando se analisa separadamente as moléculas consoante estão ou não associados verifica-se que além de Beja também em Vila Real o losartan não é a molécula mais usada mas sim o ibersartan e que na Guarda, Viana do Castelo, Vila Real e Viseu, o fármaco preterido foi o candersatan.

Ao nível das associações o losartan é o mais utilizado em todas as sub-regiões à excepção de Beja.

3.2.4.2 Bloqueadores Beta

O bisoprolol foi a molécula preferida em Braga e Guarda, enquanto que o atenolol foi nas restantes sub-regiões.

Em associação o atenolol foi o mais utilizado.

3.2.4.3 Bloqueadores dos canais de cálcio

A amlodipina foi mais consumida em 14 das 18 sub-regiões. Nas restantes, Castelo Branco, Coimbra, Leiria e Santarém a nifedipina foi a mais usada.

3.2.4.4. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAS)

Aveiro, Braga, Guarda, Leiria e Viseu consumiram mais enalapril (total: isolado e associado) e as restantes sub-regiões o lisinopril (total: isolado e associado).

Quando se analisam as moléculas isoladas o maior consumo distribui-se entre o captopril (Beja, Évora, Faro, Leiria e Santarém), enalapril (Viseu, Bragança e Guarda) e lisinopril (Aveiro, Braga, Castelo Branco, Coimbra, Lisboa, Portalegre, Porto, Setúbal, Viana do Castelo e Vila Real).

Em associação o enalapril foi a molécula mais consumida em Aveiro, Bragança, Coimbra, Guarda e Leiria e o lisinopril nas restantes.

3.2.4.5 Diuréticos

A hidroclorotiazida, quer em associação quer quando se analisa os valores globais, é a mais utilizada em todas as sub-regiões. Quando os diuréticos são analisados sem as combinações em doses fixas a furosemida e a indapamida alternam entre o primeiro e segundo fármaco diurético mais consumido. Nas sub-regiões de Faro, Santarém, Viseu, Guarda, Aveiro, Braga, Castelo Branco, Coimbra, , Porto a furosemida foi mais prescrita e nas restantes a Indapamida.

3.3. Associação com taxas de mortalidade

Para cada ano foi explorada a associação, desagregada por sub-região, entre o consumo de anti-hipertensores e a mortalidade por doença do aparelho circulatório (DAP), doença isquémica circulatória(DIC) e doença cerebro-vascular(DCV) para cada um dos anos estudados.

Não houve associação entre o consumo de anti-hipertensores por sub-regiões de saúde e a sua taxa de mortalidade por doença do aparelho circulatório e por doença isquémica para cada um dos anos estudados (Quadro 19).

Quadro 19 – Associação entre utilização de antihipertensores e a mortalidade padronizada pela idade.

		Mortalidade (Taxa padronizada pela idade)		
DHD	Pearson	DIC	DCV	DAP
1995	R	0,094	-0,510	-0,255
	p	0,712	0,030	0,308
1996	R	0,149	-0,556	-0,067
	p	0,554	0,017	0,792
1997	R	0,12	-0,656	-0,235
	p	0,637	0,003	0,348
1998	R	0,089	-0,528	-0,108
	p	0,725	0,024	0,669
1999	R	-0,01	-0,477	-0,132
	p	0,969	0,045	0,602

R – coeficiente de correlação

No entanto encontrou-se, para todos os anos, uma associação entre a mortalidade por doença cardiovascular e o consumo de anti-hipertensores entre as sub-regiões, evidenciando-se uma tendência para as sub-regiões de maior consumo de anti-hipertensores apresentarem uma menor mortalidade por esta doença (Quadro 19).

As figuras 20 a, b e c, representam a dispersão do consumo de anti-hipertensores com a taxa de mortalidade pelas doenças anteriormente referidas para o ano de 1999.

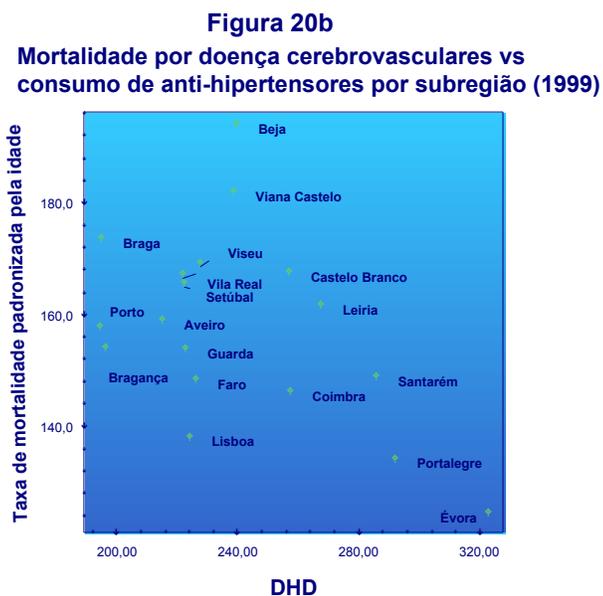
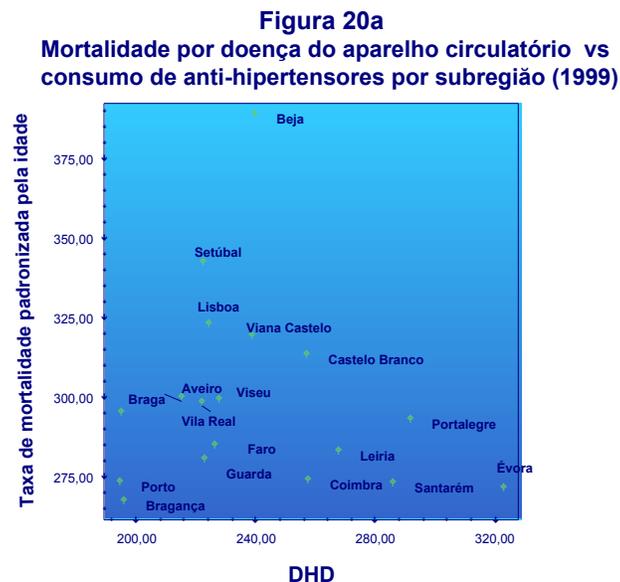
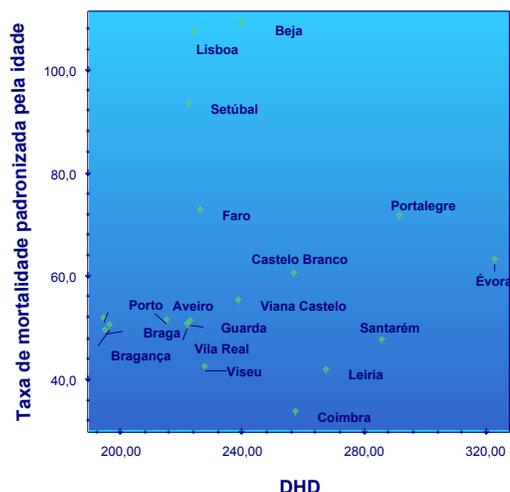


Figura 20c
Mortalidade por doença isquémica do coração vs
consumo de anti-hipertensores por subregião (1999)



A subregião com maior consumo e menor mortalidade foi Évora, para a doença cerebrovascular e Beja apresentou em 1999 a maior taxa de mortalidade por doença cerebrovascular, apesar de não ser a subregião de menor consumo. Subregiões com taxas de mortalidade similares tiveram consumos bastante diferentes de anti-hipertensores (ex. Faro e Santarém) (fig. 20.b).

Quando se explorou a associação entre a evolução do consumo de anti-hipertensores e a mortalidade por doença do aparelho circulatório (DAP), doença cerebro-vascular(DCV) e doença isquémica circulatória(DIC) entre 1995 e 1999 verificou-se a existência de uma correlação entre a mortalidade por doença cardiovascular e do aparelho circulatório e o consumo de anti-hipertensores (quadro 20, figura 21a) e c)). Uma diminuição da mortalidade por estas doenças parece estar relacionada com o aumento do consumo. Contudo para a doença isquémica cardíaca tal não se verificou (quadro 20, figura 21b).

Quadro 20 - Associação entre a utilização de antihipertensores e a mortalidade padronizada pela idade.

	Pearson	Mortalidade (Taxa padronizada pela idade)		
		DIC	DCV	DAP
Evolução do consumo de anti hipertensores (DHD)	r	-0.834	-0.957	-0.944
	p	0.079	0.011	0.016

R – coeficiente de correlação

Figura 21a

Mortalidade por doenças cerebrovasculares vs consumo de anti-hipertensores

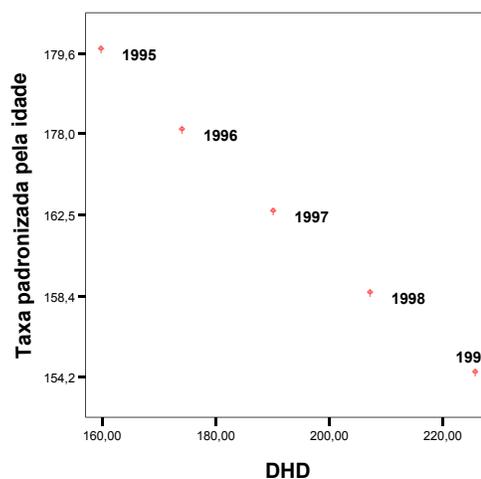


Figura 21b

Mortalidade por doença isquémica do coração vs consumo de anti-hipertensores

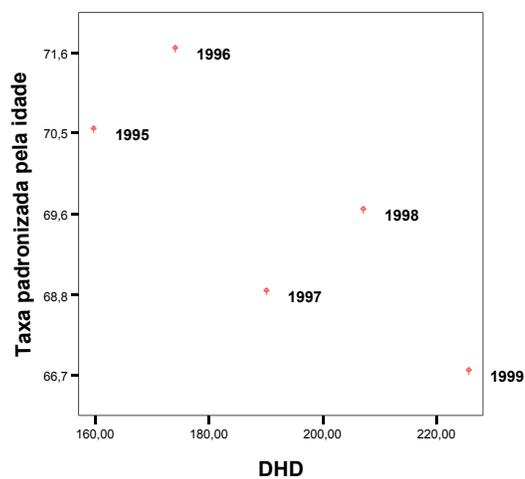
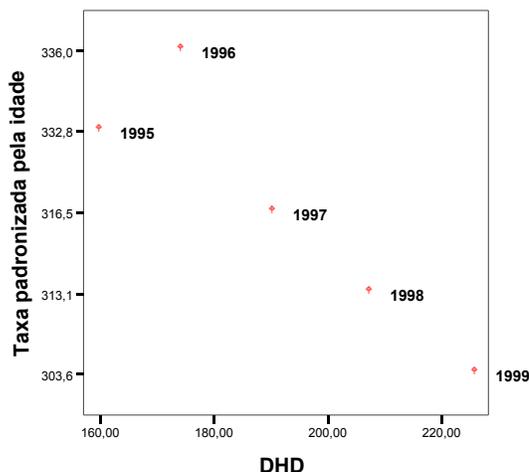


Figura 21c
Mortalidade por doenças do aparelho circulatório vs consumo de anti-hipertensores



3.4 Associação com estrutura demográfica

Partindo-se do pressuposto de que o envelhecimento da população condiciona o consumo de medicamentos foi também explorada a relação entre consumo de anti-hipertensores e a estrutura etária da população do SNS de 1995 a 2000. Para o ano de 2001 não dispomos da população discriminada por grupos etários pelo que este ano não foi considerado para análise.

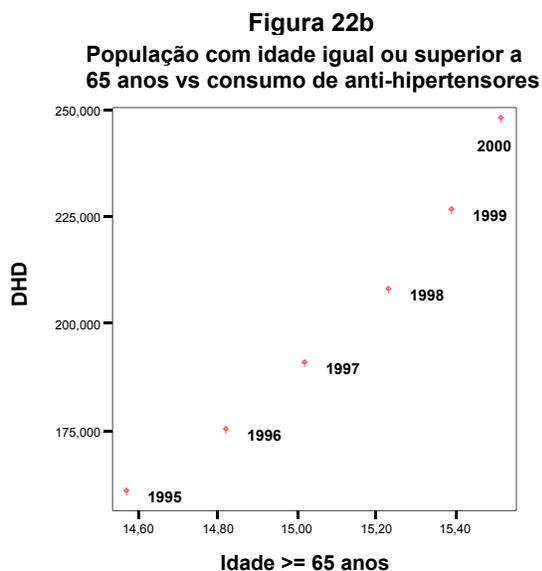
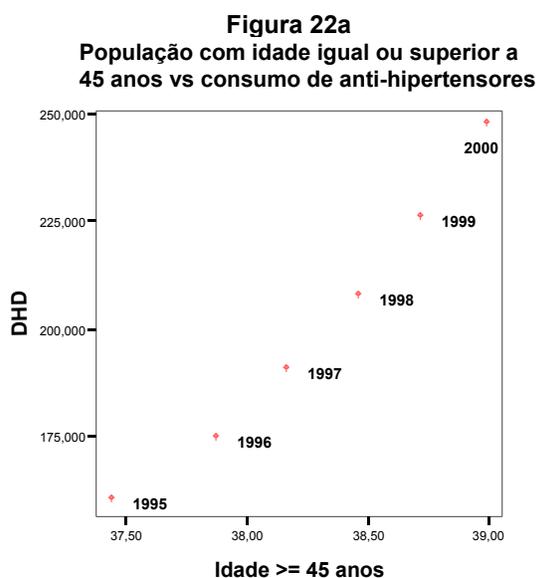
Quadro 21 - Associação entre a utilização de antihipertensores e a idade.

	Pearson	P45	P65
Evolução do consumo de anti hipertensores (DHD)	r	0,988	0,984
	p	0,000	0,000

P45- a percentagem de população com mais de 45

P65- a percentagem de população com mais de 65

Como podemos verificar no quadro 21 e nos gráficos 22 a) e b) existe uma correlação entre o progressivo envelhecimento da população e o aumento do consumo de anti-hipertensores. A um aumento de 54.68% do consumo entre 1995 e 2001 correspondeu um aumento de 1.55 e 0.94% da população com mais de 45 e 65 anos, respectivamente. Convém no entanto salientar que o aumento do consumo de anti-hipertensores não é apenas justificado pelo envelhecimento mas também por outros factores.



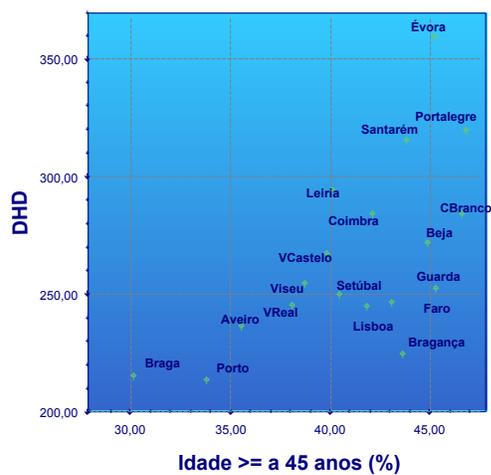
Quando analisamos para cada ano a relação entre a percentagem de população com mais de 45 e 65 anos das diferentes sub-regiões e o seu consumo em anti-hipertensores verifica-se que à excepção do ano de 1995 existe uma relação estatisticamente significativa entre as duas variáveis, sendo esta relação mais estreita com o passar dos anos (quadro 22).

Quadro 22 - Associação entre a utilização de antihipertensores e a idade ao nível das sub-regiões.

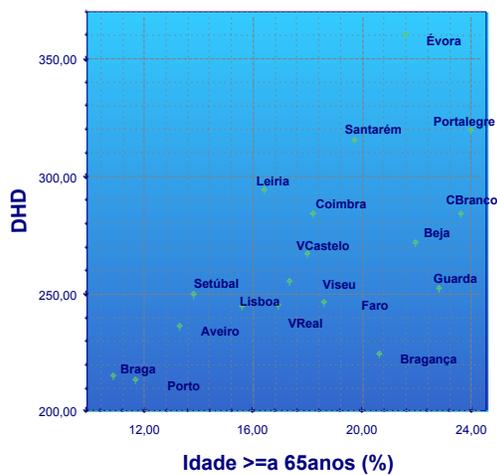
DHD	Pearson	P45	P65
1995	r	0,465	0,378
	p	0,052	0,122
1996	r	0,550	0,483
	p	0,018	0,042
1997	r	0,591	0,532
	p	0,01	0,023
1998	r	0,630	0,576
	p	0,005	0,012
1999	r	0,645	0,620
	p	0,004	0,016
2000	r	0,645	0,621
	p	0,004	0,006

A análise dos gráficos 23 a) e b) desperta a atenção para o facto de Évora sendo nitidamente a sub-região com maior consumo não é a mais envelhecida, havendo sub-regiões com uma distribuição da população semelhante e terem consumos bastante afastados desta (ex. Beja, Guarda; Fig. 23a). Por outro lado, Bragança tem um consumo de anti-hipertensores bastante inferior (menos 37.8%) e apenas uma diferença de 1.66% e 0.99% na população com mais de 45 e 65 anos respectivamente.

População com idade igual ou superior a 45 anos vs consumo de anti-hipertensores por subregião (2000)



População com idade igual ou superior a 65 anos vs consumo de anti-hipertensores por subregião (2000)



Discussão

Antes de iniciar a discussão dos resultados convém relembrar que:

- A) os dados referem-se a fármacos passíveis de serem utilizados para o tratamento da HTA independentemente se a sua indicação foi a HTA ou cardiopatias susceptíveis de ser de serem tratadas com estes fármacos.
- B) Apesar de as designações prescrição e consumo serem utilizadas, o que se regista é o que é dispensado e que não se deve assumir que tudo o que é dispensado é consumido.
- C) A utilização das DDDs como unidade técnica não equivale à dose média realmente ingerida pela população em estudo.

No período em estudo verificou-se um elevado aumento da utilização de anti-hipertensores, cerca de 65%, e o seu gasto passou para o dobro. Este aumento dos gastos deu-se à custa de fármacos mais caros nomeadamente os ARA II isolados e associados e IECAS associados, que foram responsáveis por mais de metade do aumento dos gastos. Os IECAs foram os fármacos mais consumidos estando os nossos resultados de acordo com um estudo realizado em 1998 com os Médicos Sentinela²⁹ no qual também os IECAS foram os fármacos mais prescritos.

Verificou-se neste estudo que os diuréticos perderam em 1997 a “liderança” como classe terapêutica mais utilizada e que mais de metade dos diuréticos dispensados estavam associados a outros fármacos.

De um modo semelhante a Portugal, em Espanha, os IECAs também foram em 1999 os mais consumidos (40%) seguidos dos diuréticos (21.4 %) ³⁰. Um estudo observacional realizado em Itália³¹ também verificou que os anti-hipertensores mais frequentemente utilizados foram os IECAS (49.6%), no entanto a estes seguiram-se os bloqueadores dos canais de cálcio e não dos diuréticos.

Na Inglaterra por sua vez, os diuréticos foram em 2000 a classe mais prescritos com a bendrofluazida e a furosemida a serem os fármacos com maior prescrição dentro deste grupo. O lisinopril, enalapril e ramipril foram ao nível dos IECAS os fármacos mais consumidos. Nos bloqueadores dos canais de cálcio a amlodipina e a nifedipina ocupavam os primeiros lugares e o atenolol correspondeu a 64% da prescrição de b-bloqueadores³². Comparando com Portugal, em que os diuréticos ocupam o segundo lugar em 2000, o lisinopril e enalapril são à semelhança de Inglaterra os IECAS mais prescritos, contudo o ramipril ocupa o 5º lugar dentro deste grupo. Também para os grupos bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores beta se verificou um perfil idêntico de prescrição a Inglaterra relativamente à nifedipina e amlodipina e o atenolol.

O aumento da utilização de novos fármacos não é explicado pelo aparecimento de efeitos adversos em pacientes tratado com as “terapias tradicionais” refere Gamero de Luna³³, mas sim pela pressão da indústria que promove e multiplica o número de princípios activos e marcas em detrimento de outros fármacos de menor custo. A entrada dos ARA II reforça esta ideia.

Gondocs³⁰ refere que poderia pensar-se que a situação socio-económica de um país pode ser o factor chave para que os médicos prescrevam fármacos novos e caros de marcas comerciais ou compostos genéricos baratos. Segundo este, esse parece não ser o caso uma vez que o seu país, a

Hungria, estar mais próxima, economicamente, da República Checa e seus hábitos de prescrição serem similares ao dos Estados Unidos em que os novos medicamentos são mais utilizados do que os diuréticos.

Nos Estados Unidos, Mandiolio³⁴ ao analisar o aumento do custo produzido como consequência do perfil de prescrição quantificou, em 1995, que se teriam guardado 31000 milhares de dólares se tivesse mantido o perfil de prescrição de 1982 (ou seja os diuréticos serem os mais consumidos).

Segundo Jabardy, em resposta a Gondocs³⁰, a diferença de consumo entre os Estados Unidos e a Europa podem dever-se em parte à diferença de critérios entre o JNCVI e a OMS. Este autor refere também os seguintes factores para explicar o maior uso de novos fármacos:

- Percepção de que os diuréticos não reduzem significativamente os episódios coronários
- Publicação de alguns estudos clínicos que confirmam a eficácia de novos anti-hipertensivos para a redução dos episódios cardiovasculares,
- Introdução do conceito de estratificação do risco no tratamento da hipertensão,
- Envelhecimento gradual da população nos países industrializados, donde coexistem comorbilidades como a hiperlipidémia, obesidade, hipertrofia benigna da próstata e diabetes que podem alterar a eleição inicial do tratamento,
- Promoção de novos fármacos patenteados por empresas farmacêuticas.

O mesmo autor refere num seu estudo anterior³⁵ outros factores:

- Atracção do uso de novas terapias de modo a que os médicos que as utilizam são considerados actualizados,
- Muitos anti-hipertensores sofrem de outras doenças para as quais os novos fármacos tem indicações específicas.

Um dos possíveis factores que influencia o consumo destes fármacos é, como foi referido, o envelhecimento da população. Este factor foi estudado e, apesar de termos tido resultados estatisticamente significativos quer correlacionam o crescente envelhecimento com o crescente consumo de anti-hipertensores, esta por si só não explica por um lado o elevado crescimento do consumo e por outras as discrepâncias existentes entre sub-regiões com estruturas etárias muito semelhantes, como por exemplo Évora e Beja. Existem outros factores de risco, já referidos, e que neste estudo não foram avaliados. Seria de todo o interesse podermos fazer uma análise multivariada com os vários factores de risco das doenças cardiovasculares.

Verificou-se também uma correlação negativa significativa entre a evolução da taxa de mortalidade padronizada pela idade por doença cerebrovascular e do aparelho circulatório e o consumo de anti-hipertensores. Relativamente à doença isquémica cardíaca não foi encontrada nenhuma correlação significativa. Neste caso não foi possível demonstrar associação entre a prescrição de anti-hipertensores e a mortalidade. Convém referir que o facto de só foi possível utilizar nesta análise 5 anos para o cálculo das associações. A análise entre sub-regiões para cada ano estudado apenas encontrou correlação negativa significativa para a doença cerebrovascular.

É nítida a diferença de mortalidade entre as diferentes sub-regiões que não podem apenas ser explicadas pelas diferenças na prevalência de factores de risco. Na realidade, a mortalidade por doença cardiovascular ou por enfarte são afectados por muitos outros factores como as mudanças nos sistemas de saúde, nas intervenções cirúrgicas ou radiológicas, tratamento primário ou

secundário de outros factores de risco, mudanças nos estilos de vida ou factores sócio-económicos³⁶.

Os resultados de estudos ecológicos devem ser analisados com precaução pois estes podem não reflectir de maneira apropriada a associação a nível individual por causa de viéses como o confundimento ou modificação de efeito³⁷. Este tipo de análise examina a correlação entre causa e efeito ao nível de grupo em vez de ao nível individual. Um dos problemas é exactamente, como já foi referido, que as associações podem ser confundidas por factores que não são medidos. Os resultados de análises ecológicas podem não ser reproduzíveis a nível individual^{38,39}.

¹ Ganhos de Saúde em Portugal, DGS, 2002

² A saúde dos Portugueses, DGS, 1997

³ INS, Inquérito Nacional de Saúde 1995/1996, Ministério da Saúde, 1997

⁴ Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment JAMA. 1996 May 22-29;275(20):1571-6.

⁵ Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organisation – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17:151-183

⁶ Trilling JS, Froom J. The urgent need to improve hypertension care. Arch Fam Med. 2000 Sep-Oct;9(9):794-80

⁷ The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection Evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.

⁸ Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA. 1997 Mar 5;277(9):739-45.

⁹ Wikstrand J, Berglund G, Toumilehto J. β -Blockade in the primary prevention of coronary heart disease in hypertensive patients: review of present evidence. Circulation. 1991;84(suppl VI):93-100.

¹⁰ Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: What is the evidence? 2: β -Blockers. CMAJ 2000;163(2):188-92

¹¹ Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA. 1998 Jun 17;279:1903-7.

¹² Messerli FH. Antihypertensive Therapy: Beta-Blockers and Diuretics – What is the Evidence? J Clin Basic Cardiol 2001; 4 (3): 201-204.

¹³ The SOLVD Investigators. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Effect of enalapril in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 293-

¹⁴ Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993;329:1456-1462.

¹⁵ UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. Br Med J 1998; 317: 703-713.

¹⁶ Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al Effects of angiotensin converting enzyme inhibition, compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. Lancet 1999; 352: 1252-1256.

¹⁷ Hansson L, Linholm L, Ekborn T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B et al Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. Lancet 1999; 345: 1751-1756.

¹⁸ Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000 Jan 20;342(3):145-53

- ¹⁹ Pahor M, Psaty B, Alderman M, Applegate W, Williamson J, Cavazzini Ch, Furberg C. Health outcomes associated with calcium antagonist compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949–1954.
- ²⁰ Blood pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonist, and other blood-pressure-lowering drugs; results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964.
- ²¹ He J, Whelton PK. Selection of initial antihypertensive therapy. *Lancet* 2000; 356: 1942–1943.
- ²² Siegel D, López J. Trends in antihypertensive drug use in the United States: do the JNC V recommendations affect prescribing? Fifth Joint National Commission on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 1997; 278:1745–1748.
- ²³ Prieto M, de Abajo F J, Montero D, et al. Uso de antihipertensivos en España. 1985–1995. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 247–253.
- ²⁴ Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K, Prineas RJ, Liebson PR. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med.* 1997 Mar 24; 157(6):638–48.
- ²⁵ The treatment of mild hypertension study. A randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. The Treatment of Mild Hypertension Research Group. *Arch Intern Med.* 1991 Jul; 151(7):1413–23.
- ²⁶ Wang TJ, Ausiello JC, Stafford RS. Trends in antihypertensive drug advertising, 1985–1996. *Circulation.* 1999 Apr 20; 99(15):2055–7.
- ²⁷ Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998; 279:1813–6.
- ²⁸ Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En: *Principios de epidemiología de medicamentos* 2ª ed, dir por JR Laporte y G Tognoni. Barcelona: Masson-Salvat, 1993: 67–87.
- ²⁹ Domingues JC, Marinho Falcão I, Goucha P, Martins AP, Melo M, Mendes Z, Miranda AC. Perfil terapêutico da hipertensão em clínica geral. *Observações – Bol ONSA* 2000; 3:2.
- ³⁰ Gondocs C. The use of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens.* 2001 Jun; 14(6 Pt 1):600–1.
- ³¹ Mazzeo F, Motola G, Rossi S, Russo F, Vitelli MR, Capuano A, Rossi F, Filippelli A. Management of hypertension by general practitioners: an Italian observational study. *Adv Ther.* 2001 May-Jun; 18(3):122–30.
- ³² Practice prescribing and spending on cardiovascular drugs. Disponível em <http://www.ppa.org.uk/news/pact-012001/cp0101.pdf>.
- ³³ Gamero de Luna EJ, Plá Madrid J, Candilejo Blanco J, Caraballo Camacho M, Galdeano Reina R. Variability and cost of anti-hypertensive treatment *Hypertension* 2001, 18(8):364–73.
- ³⁴ Manolio TA, Cutler JA, Furberg CD, Psaty BM, Whelton PK, Applegate WB. Trends in pharmacologic management of hypertension in the United States. *Arch Intern Med.* 1995 Apr 24; 155(8):829–37. Review.
- ³⁵ Jabary NS, Herrero AM, Gonzalez JA. The use of antihypertensive therapy in Spain (1986–1994). *Am J Hypertens.* 2000 Jun; 13(6 Pt 1):607–10.
- ³⁶ Merlo J, Lindberg G, Lindblad U, Lindgren A, Rastam L, Melander A. Utilization of cardiovascular drugs (blood pressure lowering drugs, lipid lowering drugs and nitrates) and mortality from ischaemic heart disease and stroke. An ecological analysis based on Sweden's municipalities. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 Mar; 55(1):69–76.
- ³⁷ Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding, and effect modification. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 269–274
- ³⁸ Piantadosi S, Byar DP, Green SB. The ecological fallacy. *Am J Epidemiol* 1988; 127:893–904.
- ³⁹ Susser M. The logic in ecological. I. The logic of analysis. *Am J Pub Health.* 1994; 84:825–9.