



**Faculdade de Ciências e Tecnologias**

# Revisão das orientações Terapêuticas da Hipertensão Arterial em ambulatório

---

**Dinis Emanuel Barracosa Relva**

Nº 39050

**Dissertação de tese de mestrado para obtenção de Grau de  
Mestre em Ciências Farmacêuticas**

Trabalho realizado sobre a orientação de:

Professor Doutor João Rocha

2014

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

**Faculdade de Ciências e Tecnologias**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

# Revisão das orientações terapêuticas da Hipertensão Arterial em ambulatório

---

**Orientando:**

Dinis Emanuel Barracosa Relva

**Orientador:**

Professor Doutor João Rocha

2014

## **Revisão das orientações terapêuticas**

### **Da Hipertensão Arterial em ambulatório**

#### **Declaração da autoria de trabalho**

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

Copyright © 2014 Dinis Emanuel Barracosa Relva. Todos os direitos reservados.

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

# Agradecimentos

---

É com muita alegria que dedico estas palavras àquelas pessoas, que sem dúvida me têm apoiado incondicionalmente e foram cruciais, não só para a elaboração deste trabalho, como também de todo o percurso académico e além desse. Primeiramente quero desde já agradecer ao meu orientador, o Professor João Rocha, pela disponibilidade, apoio e compreensão demonstrada ao longo da realização deste trabalho. Quero também deixar a minha palavra de gratidão aos farmacêuticos e técnicos do Centro Hospitalar do Algarve – Faro, pela disponibilidade que tiveram naquele início de estágio atribulado e pelos conhecimentos transmitidos que serão de grande utilidade para o meu futuro. Quero agradecer, também, à Farmácia Coelho por me ter dado a oportunidade de realizar lá o estágio, e à Dra. Zídia e Técnica Lurdes pelos conhecimentos e conselhos transmitidos, que não se resumem só a estes 4 meses de estágio, uma vez que já de há algum tempo me têm permitido frequentar a farmácia, tornando o meu percurso académico muito mais rico.

Não poderia deixar de agradecer a todos os amigos que me apoiaram e acompanharam nestes últimos anos. Na universidade criei laços bem fortes que não irão terminar neste “final do percurso académico”. Não me restringindo apenas à universidade, queria deixar o meu muito obrigado a algumas pessoas foram de particular importância, entre elas, Chandini Gordhandas, Diogo Rodrigues e Paulo Nunes por todo o incentivo na realização desta monografia e também por todas as alegrias que tivemos. Quero ainda agradecer ao meu padrinho, Artur Mendonça por me ajudar com a revisão a nível ortográfico e me apoiar desde sempre. Agradeço de uma forma muito especial a outras 3 grandes pessoas, Bruno Cavaco, Regina Custódio, e como não poderia de forma alguma deixar de mencionar, Jéssica Silvestre pelo apoio incondicional que me deram ao longo deste trabalho e por todos os bons momentos que nunca serão esquecidos.

À minha família, um agradecimento e uma gratidão muito especial. É com grande emoção que hoje lhes agradeço por tudo o que tem feito por mim, não só nestes breves 6 meses ou 5 anos mas ao longo de toda a minha vida. Pelo apoio, carinho que só eles sabem proporcionar e pelo sacrifício que fizeram ao longo de todos estes anos e continuam a fazer, mas que foi graças a eles, e agora podem ver o seu esforço recompensado, que me estou prestes formar em Ciências Farmacêuticas. Por todas as alegrias, por toda a força transmitida eu vos digo: pai, mãe e meus irmãos, “Obrigado por fazerem de mim, aquilo que sou hoje”! Um agradecimento particular ao meu irmão David Relva que me incentivou, ajudou e que foi de certa forma crucial para a conclusão deste trabalho. A todos vós o meu muito obrigado!

# Resumo

---

As doenças cardiovasculares têm, desde há muito tempo, um importante peso na saúde das populações de países desenvolvidos onde, de entre os quais se verifica que em Portugal essas representam a principal causa de mortalidade.

Vários são os fatores de risco para as doenças cardiovasculares sendo que a hipertensão arterial é o mais prevalente em Portugal. De acordo com a elevação da pressão arterial obtemos as classificações: Pressão arterial normal-alta, Hipertensão de grau 1, Hipertensão de grau 2 e Hipertensão de grau 3 e a esta podem estar associadas várias comorbilidades, o que faz com que a terapêutica desta patologia deva ter em consideração os vários cenários existentes.

A terapêutica da hipertensão arterial engloba não só medidas não farmacológicas como alterações no estilo de vida como também as medidas farmacológicas. Nas medidas farmacológicas existem várias classes de fármacos anti-hipertensores, de entre os quais se podem destacar os diuréticos, modificadores do eixo renina-angiotensina (como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I e os bloqueadores dos recetores de angiotensina II), bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores  $\beta$  como terapêutica de primeira linha e inibidores da renina, agonistas  $\alpha_2$  centrais e vasodilatadores diretos como terapêutica alternativa e auxiliar. No entanto, a escolha da terapêutica a instituir deverá ter em conta não só o estado da hipertensão como também o risco cardiovascular e outros problemas de saúde existentes, podendo seguir as indicações gerais no tratamento da hipertensão ou seguir orientações especiais quando há presença de co-morbilidades concomitantes com a hipertensão como diabetes, insuficiência cardíaca, enfarte de miocárdio e acidente vascular cerebral prévios, doença renal crónica e doença cardíaca coronária. Assim sendo, o tratamento da hipertensão é executado segundo recomendações que auxiliam na escolha do, ou dos, fármacos e da escalada terapêutica mais indicada para a situação.

Para além de tudo isto, é importante uma correta monitorização da pressão arterial e das lesões orgânicas quando existentes e também um esforço adicional na educação e incentivo do doente hipertenso afim de evitar uma baixa adesão à terapêutica e todos os problemas que daí advém.

Tendo em conta a larga prevalência da hipertensão, os vários fatores de risco que lhe podem estar associados e a diversidade do arsenal terapêutico, a elaboração deste trabalho

## Revisão das orientações terapêuticas da Hipertensão Arterial em ambulatório

terá como objetivo fazer não só uma breve discussão das classes de fármacos utilizadas nas diferentes abordagens terapêuticas ao doente hipertenso como também uma revisão das normas orientadoras da terapêutica anti-hipertensiva que auxiliam a escolha da terapêutica anti-hipertensiva de acordo com os diferentes enquadramentos em que a doença possa surgir.

Palavras-chave: hipertensão arterial, fisiopatologia, doenças cardiovasculares, risco cardiovascular, tratamento anti-hipertensivo, recomendações, guidelines

# Abstract

---

Cardiovascular diseases have for a long time an important role on the health of populations in developed countries, among which it appears that in Portugal these are the major cause of mortality.

There are several risk factors for cardiovascular disease and that hypertension is more prevalent in Portugal. According to the elevation of blood pressure get three classifications: high-normal blood pressure, hypertension grade 1, hypertension grade 2 and hypertension grade 3 and this may be associated with several co-morbidities, which makes the therapy of this disease must take into account of the existing different scenarios.

The treatment of hypertension includes not only non-pharmacological measures such as changes in lifestyle as well as pharmacological treatment. In the pharmacological treatment there are many classes of antihypertensive drugs, among which can be highlighted diuretics modifiers renin-angiotensin system (such as angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers) calcium channel blockers and  $\beta$ -blockers as first-line therapy and also rennin inhibitors, central  $\alpha$  2 agonists and direct vasodilators for an alternative therapy. However, the choice of therapy to be imposed should take into account not only the state of hypertension as well as cardiovascular risk and other existing health problems, can follow the general indications in the treatment of hypertension or follow special guidelines when there is presence of compelling indications such as diabetes, heart failure, post-myocardial infarction and prior stroke, chronic kidney disease and coronary heart disease. Therefore, treating hypertension is performed according to guidelines that helps in the selection of the therapeutic drugs most appropriate to the situation.

Apart from all this, it is important to correct blood pressure and organ damage monitoring, when existing, and also an additional effort in education and encouragement of the hypertensive patient in order to avoid poor adherence to therapy and all the problems that comes with it.

Taking into account the wide prevalence of hypertension, the various risk factors that may be associated with him and the diversity of the therapeutics, the elaboration of this work will aim not only to make a brief discussion of the classes of drugs used in different therapeutic approaches to hypertension patient as well as a review of guidelines of antihypertensive

therapy, which help the choice of antihypertensive therapy according to the different frameworks in which the disease may arise.

Keywords: hypertension, pathophysiology, cardiovascular disease, cardiovascular risk, antihypertensive treatment, guidelines

# Índice de Matérias

---

## Conteúdo

|  |    |
|--|----|
| Índice de Figuras .....  | 11 |
| Índice de Tabelas.....   | 11 |
| Lista de abreviaturas .....  | 12 |
| Capítulo 1 - Contextualização.....                                 | 13 |
| Capítulo 2 – Doenças Cardiovasculares – Hipertensão arterial ..... | 17 |
| Epidemiologia.....   | 17 |
| Etiologia.....   | 18 |
| <i>Hipertensão Essencial ou Primária</i> .....                     | 18 |
| <i>Hipertensão Secundária</i> .....                                | 18 |
| Fisiopatologia .....   | 20 |
| <i>Pressão arterial</i> .....                                      | 20 |
| Regulação Renal .....  | 22 |
| Regulação Hormonal .....   | 22 |
| <i>Sistema: Renina – Angiotensina - Aldosterona</i> .....          | 22 |
| <i>Péptido natriurético</i> .....                                  | 25 |
| <i>Resistência à insulina e hiperinsulinemia</i> .....             | 25 |
| Regulação Neuronal .....   | 25 |
| Regulação endotelial.....  | 26 |
| Regulação eletrolítica.....  | 26 |
| História Natural da doença .....                                   | 26 |
| Apresentação clínica .....   | 27 |
| Diagnóstico.....   | 28 |
| <i>Medição da pressão arterial</i> .....                           | 29 |
| <i>História Clínica</i> .....                                      | 32 |
| <i>Exame Físico</i> .....  | 34 |
| <i>Outros pontos importantes no diagnóstico da HTA</i> .....       | 35 |
| Capítulo 3 – Tratamento .....                                      | 36 |
| Objetivos do tratamento da hipertensão arterial.....               | 36 |
| Tratamento da hipertensão .....                                    | 37 |

|  |    |
|--|----|
| Terapêutica não farmacológica.....   | 38 |
| <i>Dieta alimentar com baixo teor de sal</i> .....                           | 39 |
| <i>Consumo de álcool</i> .....   | 40 |
| <i>Redução do peso</i> .....   | 40 |
| <i>Prática de exercício físico</i> .....                                     | 40 |
| <i>Cessaçãõ tabágica</i> .....   | 41 |
| Terapêutica Farmacológica .....  | 42 |
| Diuréticos .....   | 42 |
| Diuréticos Tiazídicos.....   | 43 |
| <i>Diuréticos poupadores de Potássio e antagonistas da aldosterona</i> ..... | 44 |
| <i>Diuréticos de ansa</i> .....  | 45 |
| Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) .....               | 46 |
| Antagonistas do Recetor da Angiotensina II (ARA) .....                       | 48 |
| Bloqueadores dos canais de Cálcio (BCC) .....                                | 49 |
| Bloqueadores $\beta$ .....   | 51 |
| Fármacos de segunda linha.....   | 54 |
| Agonistas $\alpha_2$ centrais.....   | 55 |
| Inibidores da renina .....   | 56 |
| Vasodilatadores diretos .....  | 57 |
| Capitulo 4 – Farmacoterapia .....  | 58 |
| Quando começar o tratamento .....  | 58 |
| Alvos de PA.....   | 59 |
| Farmacoterapia .....   | 61 |
| Algoritmo terapêutico em doentes sem indicações especiais.....               | 62 |
| Algoritmo terapêutico em doentes com indicações especiais.....               | 63 |
| <i>Insuficiência cardíaca</i> .....  | 63 |
| <i>Pós-Enfarte de miocárdio</i> .....  | 65 |
| <i>Doença cardíaca coronária</i> .....                                       | 66 |
| <i>Diabetes mellitus</i> .....   | 67 |
| <i>Doença renal</i> .....  | 69 |
| <i>Doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral)</i> .....             | 70 |
| Populações com condições especiais.....                                      | 71 |
| <i>Idosos</i> .....  | 71 |
| <i>Adultos Jovens, Adolescentes e Crianças</i> .....                         | 73 |

|   |    |
|---|----|
| <i>Mulheres em idade fértil e gravidez</i> .....                          | 74 |
| <i>Africanos</i> .....  | 75 |
| Patologias que influenciam a terapêutica anti-hipertensiva .....          | 75 |
| <i>Doença pulmonar</i> .....  | 75 |
| <i>Aterosclerose, arterioesclerose e doença arterial periférica</i> ..... | 76 |
| <i>Dislipidemia</i> .....   | 76 |
| <i>Síndrome metabólica</i> .....  | 76 |
| Urgências e emergências hipertensivas.....                                | 77 |
| Hipertensão resistente.....   | 78 |
| Capítulo 5 – Seguimento e avaliação de doentes hipertensos .....          | 80 |
| Conclusão .....   | 83 |
| Referências Bibliográficas .....  | 86 |

## Índice de Figuras

---

|  |    |
|--|----|
| Figura 2.1 – Causas subjacentes à hipertensão secundária.....                          | 19 |
| Figura 2.2 - Influência do SRAA na manutenção da pressão arterial.....                 | 23 |
| Figura 2.3 - Principais efeitos mediados pela angiotensina II.....                     | 24 |
| Figura 2.4 - Indicações e recomendações sobre a medição da pressão arterial.....       | 30 |
| Figura 4.1 - Algoritmo base do tratamento da hipertensão.....                          | 63 |
| Figura 4.2 - Algoritmo do tratamento hipertensão para doentes com co-morbilidades..... | 71 |

## Índice de Tabelas

---

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1.1 - Risco Cardiovascular.....  | 14 |
| Tabela 2.1 - Estratificação dos graus da hipertensão.....                               | 21 |
| Tabela 2.2 - Resumo da apresentação clínica da hipertensão arterial.....                | 28 |
| Tabela 2.3 - Resumo das informações sobre o historial clínico do doente hipertenso..... | 33 |
| Tabela 2.4 - Resumo das informações a recolher durante exame físico aos doentes.....    | 34 |
| Tabela 3.1 - Alvos terapêuticos relativos à PA .....                                    | 37 |

# Lista de abreviaturas

---

AHA - *American Heart Association*

AINE - anti-inflamatórios não esteroides

ALLHAT - *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*

ARA - Antagonistas do recetor da angiotensina II

AT1 - recetor da angiotensina II tipo 1

AT2 - recetor da angiotensina II tipo 2

ASI - atividade simpaticomimética intrínseca

BCC - Bloqueadores dos canais de Cálcio

DCV – Doenças cardiovasculares

DGS - Direção Geral de Saúde

ECA - enzima de conversão da angiotensina

HTA - hipertensão arterial

IECA - inibidores da enzima de conversão da angiotensina

JNC7 - *Seventh Report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*

LOA - lesões assintomáticas em órgãos

mmHg – milímetros de mercúrio

PA - pressão arterial

PAD - pressão arterial diastólica

PAS - pressão arterial sistólica

SCORE - modelo de Avaliação do Risco Coronário Sistemático

SEC - Sociedade Europeia de Cardiologia

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

# Capítulo 1 - Contextualização

---

Tendo em conta o impacto das doenças cardiovasculares (DCV) na saúde pública a nível global e todos os seus fatores inerentes, estas detêm uma elevada importância na procura não só de uma terapêutica adequada como também de programas de saúde, com componentes farmacológicas e não farmacológicas, que permitam prevenir ou pelo menos minimizar os efeitos nefastos destas doenças, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos doentes. [1] Podemos constatar a importância e o impacto das DCV analisando as estatísticas europeias da Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) que nos reportam dados assustadoramente elevados, rondando os 50% de mortalidade na Europa devida a DCV, representando assim a principal causa de morte na Europa em indivíduos com idades inferiores a 75 anos! [2] De igual forma, se pode constatar, a partir das estatísticas da *American Heart Association* (AHA), que as DCV também representam a maior causa de morte nos Estados Unidos representando cerca de 55% das mortes anuais (dados de 2008 para ambos os documentos). [3] Não obstante, a Direção Geral de Saúde (DGS) demonstra que, de acordo com os dados europeus, as DCV representam a principal causa de morte também em Portugal. (dados de 2006). [1][4]

As DCV podem apresentar-se sob a forma de várias patologias, nomeadamente, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, entre outros [1] e existem diversos fatores de risco associados como por exemplo, hipercolesterolemia, excesso de peso, idade avançada, género, diabetes, consumo de tabaco e álcool em excesso, nível de atividade física insuficiente e a hipertensão arterial (HTA) [2] que é considerada pela DGS como, passo a citar “o fator de risco mais prevalente na população portuguesa”. [4] Cada um destes fatores representa um risco à ocorrência das doenças cardiovasculares, no entanto, e apesar de o fator de risco mais preponderante ser a existência de pressão arterial (PA) elevada, esta raramente ocorre isoladamente, apresentando muitas vezes o mesmo indivíduo, vários fatores de risco em simultâneo. [5] Isto representa um problema acrescido para a saúde pois a presença de mais de um fator de risco em simultâneo leva a uma elevação do risco cardiovascular por vezes numa magnitude superior à soma dos vários fatores! Assim,

determinados doentes são classificados como indivíduos de alto risco e necessitam de medidas terapêuticas mais potentes para prevenir a ocorrência e agravamento de DCV. [5]

Surgiu então a necessidade de estratificar o nível de risco cardiovascular total, para mais facilmente se proceder à escolha da intervenção terapêutica mais adequada a cada situação. Construiu-se então um modelo matemático de avaliação a nível europeu por estudos de *coorte* denominado modelo de Avaliação do Risco Coronário Sistemático (SCORE) [5] cuja grande inovação face a modelos anteriores foi o facto de este fazer uma estimativa do risco absoluto de vir a falecer por DCV em vez de estimar apenas o risco de falecer por doença coronária. [6] A estimativa é feita a 10 anos relacionando o estado da pressão arterial com os fatores de risco já apresentados como a idade, género, pressão arterial, entre outros. [5] Este novo modelo permite assim estratificar o risco cardiovascular inerente, como é posteriormente apresentado na tabela 1.1, e apesar das suas limitações, como a forte dependência da idade e a ausência de alguns fatores de risco que também modelam o risco de ocorrência de doença ressaltando a influência familiar (hereditariedade), é dos mais utilizados neste âmbito. [5][6]

**Tabela 1.1** – Esquema da estratificação do risco cardiovascular em 4 categorias (baixo, moderado, alto e muito alto) por cruzamento dos vários níveis de HTA com alguns dos fatores de risco, diabetes, lesão orgânica DCV e doença renal.

Fonte: Adaptado de Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., 2013, Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. [5]

| Outros fatores de risco, lesão de órgãos assintomática | Pressão Arterial (mmHg)                        |   |   |   |
|--|--|---|---|---|
|  | Normal alta<br>PAS 130 – 139 ou<br>PAD 85 – 89 | HTA grau 1<br>PAS 140 – 159 ou<br>PAD 90 – 99 | HTA grau 2<br>PAS 160 – 179 ou<br>PAD 100 – 109 | HTA grau 3<br>PAS ≥ 180 ou PAD<br>≥ 110 |
| Sem fatores de risco                                   |  | Risco baixo                                   | Risco moderado                                  | Risco alto                              |
| 1 a 2 fatores de risco                                 | Risco baixo                                    | Risco moderado                                | Risco moderado a alto                           | Risco alto                              |
| ≥ 3 fatores de risco                                   | Risco baixo a moderado                         | Risco moderado a alto                         | Risco alto                                      | Risco alto                              |
| LOA, DRC, diabetes                                     | Risco moderado a alto                          | Risco alto                                    | Risco alto                                      | Risco alto a muito alto                 |
| DCV, DRC ou diabetes com LOA/FR                        | Risco muito alto                               | Risco muito alto                              | Risco muito alto                                | Risco muito alto                        |

Legenda: CV = cardiovascular; DCV = doença cardiovascular; DRC = doença renal crónica; FR = fator de risco; HTA = hipertensão; LOA = lesão de órgão; PA = pressão arterial; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; mmHg = milímetros de mercúrio.

Não obstante da necessidade de controlar outros fatores de risco, é facilmente identificável na tabela 1.1 a importância da PA elevada na determinação do nível de risco; se a isto considerarmos que a HTA é uma patologia bastante prevalente na população a nível global [5] ainda se torna mais evidente que esta merece uma atenção especial como fator de risco.

A HTA classifica-se, segundo *Martindale* em 3 graus de hipertensão:

- Grau 1: 140–159/90–99 milímetros de mercúrio (mmHg);
- Grau 2: 160–179/100–109 mmHg;
- Grau 3:  $\geq 180/\geq 110$  mmHg. [7]

ou hipertensão ligeira, moderada e grave respectivamente [8] e, tendo em conta a associação com diversas co-morbilidades agravantes, torna-se evidente que a terapêutica da hipertensão deverá ser aplicada e dirigida considerando os diversos cenários existentes.

Assim sendo, a terapêutica desta patologia tem essencialmente duas vertentes, uma farmacológica e outra não farmacológica onde são aplicadas essencialmente medidas que promovem alterações saudáveis ao estilo de vida, e que podem ser aplicadas isoladamente ou em combinação com os tratamentos farmacológicos, nunca devendo atrasar a implementação desses. [9]

Tendo em conta que em cerca de 90% dos casos de HTA a causa é de origem desconhecida, sendo desta forma impossível determinar e erradicar a origem da hipertensão [10] é necessário encontrar forma de manter a PA dentro dos valores de menor risco com pressão arterial diastólica (PAD) <90 mmHg e pressão arterial sistólica (PAS) <140 mmHg; [11] para isso, dispomos atualmente de um vasto arsenal terapêutico que engloba várias classes de fármacos anti-hipertensores como diuréticos, modificadores do eixo renina-angiotensina (como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I e os antagonistas dos recetores de angiotensina II),

bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores  $\alpha$  e  $\beta$ , agonistas  $\alpha_2$  centrais e vasodilatadores diretos [12], contudo, é importante referir que a terapêutica da hipertensão deve ser instituída considerando tanto o estado de HTA como do risco cardiovascular e outras co-morbilidades existentes. [11]

Desta forma foram estabelecidas normas orientadoras, adjuvantes ao tratamento da hipertensão que auxiliam o terapeuta na seleção do, ou dos, fármacos e da escalada terapêutica mais indicada para a situação. [11] As classes terapêuticas e essas orientações vão ser apresentadas no decorrer desta monografia de forma a fazer um apanhado desta patologia que é a HTA e das *guidelines* de orientação terapêutica estabelecidas por entidades reguladoras.

# Capítulo 2 – Doenças Cardiovasculares – Hipertensão arterial

---

Hipertensão é a designação atribuída a uma PA que se mantém elevada independentemente da sua causa. [13] Esta é frequentemente designada como doença silenciosa, pois raramente apresenta sintomatologia associada, passando facilmente despercebida no doente. Contudo, apesar de se apresentar muitas vezes assintomática, esta representa um dos principais fatores de risco para as DCV [13] e desta forma, se não for controlada, pode manifestar-se num aumento da incidência de determinadas patologias como enfarte de miocárdio (EM), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca (IC) e também doenças renais. [10] Assim, importa melhorar e otimizar os meios de diagnóstico e tratamento com o intuito de diminuir a mortalidade e morbidade associada a estas DCV. [13]

## Epidemiologia

Pelas estatísticas apresentadas pela AHA, estima-se que cerca de 76 milhões de americanos apresentem uma PA elevada com a PAS  $\geq$  140 milímetros de mercúrio (mmHg) e PAD  $\geq$  90 mmHg. [3] De igual forma, dados disponibilizados pela SEC estimam uma prevalência da hipertensão entre 30% a 45% em toda a população [5], contudo, estes valores não são totalmente uniformes, uma vez que indivíduos de etnia negra, apresentam uma maior incidência de hipertensão [3] e também a prevalência aumenta significativamente em indivíduos com excesso de peso [10] e em indivíduos de idade mais avançada. [3][5] Isto é ainda facilmente relacionável com o facto de muitos doentes atualmente diagnosticados como hipertensos, terem apresentado uma PA alta anos antes do diagnóstico da hipertensão. [3] No entanto, prevê-se que a prevalência da HTA seja ainda mais elevada, pois considera-se que apenas tenham sido diagnosticadas 2 em cada 3 pessoas afetadas. [10]

Como já foi referido anteriormente, o risco cardiovascular total, engloba não só o estado da hipertensão do doente, mas também muitos outros fatores que frequentemente se encontram concomitantemente no mesmo indivíduo e que se

potenciam mutuamente, facto importante uma vez que o doente hipertenso raramente apresenta HTA isolada. Um dos modelos utilizados para calcular esse risco global cardiovascular é o modelo SCORE, que determina o risco de morte por doenças cardiovasculares a 10 anos; assim, reforçando a última constatação, verificamos que há uma forte dependência não só com o estado de hipertensão como também com a idade, e desta forma, um individuo jovem, pode ter um risco baixo para a ocorrência de DCV, mas em que se não tratar ou controlar a sua HTA, mesmo que baixa, ou outros fatores de risco, pode vir a desenvolver uma situação irreversível, pelo agravamento dos fatores de risco já existentes. [5][6]

## **Etiologia**

São descritas duas formas de hipertensão, a hipertensão essencial ou primária e a hipertensão secundária de acordo com a sua origem. [13]

### ***Hipertensão Essencial ou Primária***

Esta é a forma mais comum de hipertensão; não tem etiologia fisiopatológica conhecida e está presente em cerca de 90% dos doentes que apresentam pressão arterial elevada. [14] Pensa-se que um dos principais fatores desencadeantes tenham componente genética [15], pelo que se torna praticamente impossível determinar a verdadeira causa ou até tratá-la. Vários genes estão envolvidos nos mecanismos de manutenção da PA; assim, polimorfismos em genes que controlam a homeostasia de alguns sais como sódio ou potássio, em glândulas que regulem a excreção de aldosterona ou ainda noutras moléculas como o monóxido de azoto ou péptido angiotensinogénico, seus precursores ou ao nível do metabolismo do mesmo, podem levar a distúrbios na regulação da PA por alterações a nível do débito cardíaco, resistência vascular e volume sanguíneo. [13][15]

### ***Hipertensão Secundária***

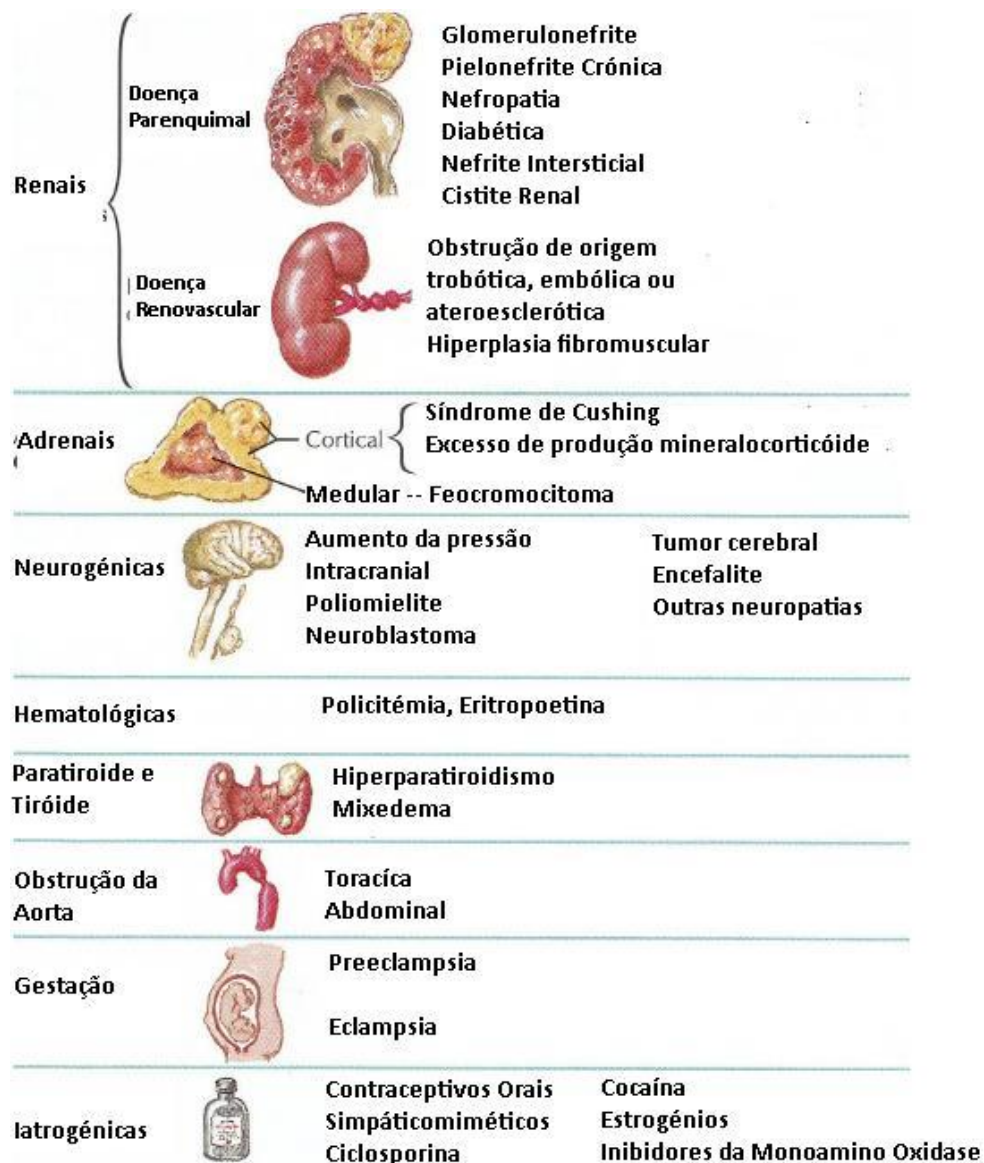
Esta forma de hipertensão é muito menos prevalente, estando presente em cerca de 10% dos indivíduos com PA elevada. [14] O termo secundária indica que a hipertensão surge devido a uma outra causa, e portanto de etiologia conhecida. São identificadas principalmente duas causas maioritárias para a ocorrência de hipertensão secundária. Esta pode ocorrer como causa secundária a outra patologia ou morbidade

essencialmente por doenças renais ou perturbações hormonais, ou então pode ocorrer devido a causas iatrogénicas pela inadequada ou mesmo incorreta utilização de alguns fármacos como anti-inflamatórios não esteroides, contraceptivos orais, corticosteroides, substâncias naturais, entre outras. Contudo, outras causas como a obesidade, lesão tumoral nas glândulas suprarrenais ou arteriosclerose podem estar subjacentes à hipertensão secundária. [13]

A figura 2.1 Identifica algumas das causas subjacentes à hipertensão secundária.

**Figura 2.1** : Perturbações e outras causas para a hipertensão secundária.

Fonte: Adaptado de: Raffa R, Rawls S, Beyzarov E. Netter - Farmacología ilustrada. 1º Ed. [16]



Sendo que aqui a etiologia é conhecida, se for possível tratar ou pelo menos controlar a causa, a hipertensão pode ser eliminada contrariamente ao que acontece na hipertensão essencial. Esse é então o primeiro passo no tratamento da hipertensão secundária: identificar e tratar a causa subjacente. [13]

### Fisiopatologia

Como já foi referido, as causas para a ocorrência de HTA são variadas pois a homeostasia da PA é regulada por diversos mecanismos que estão sujeitos a variações genéticas que modificam o seu correto funcionamento. [13]

### *Pressão arterial*

Entende-se por pressão arterial, como a pressão exercida pelo sangue circulante na parede das artérias e medida em mmHg. Uma vez que o sangue circula pelo organismo utilizando como força motriz a contração cardíaca, surgem dois valores de interesse aquando da medição da PA, o valor de PAS que ocorre devido à sístole, ou contração cardíaca e o valor de PAD que ocorre devido à diástole ou relaxamento cardíaco. [13]

À parte de situações patológicas, a PA varia de forma fisiológica ao longo da vida sendo mais baixa em crianças e subindo gradualmente com a idade, no entanto, a PAD tende a aumentar até por volta dos 60 anos e depois estabiliza ou até diminui, contrariamente ao que acontece à PAS [10], desta forma, encontram-se vários idosos numa situação de hipertensão sistólica isolada com a PAS elevada e a PAD normal ou baixa. [13] Por outro lado, a PA varia ao longo do dia segundo ciclos circadianos sendo mais reduzida durante o período noturno de descanso e mais elevada durante o dia, podendo ainda variar consoante a atividade física ou stress a que o indivíduo está sujeito. [13]

Nota: isto é aplicável a países desenvolvidos, pois em países em vias de desenvolvimento algumas condicionantes como uma alimentação pobre em sal e maior atividade física, fazem com que não se verifiquem níveis de PA muito elevados. [10]

Segundo as recomendações da SEC, estratificaram-se os estados de hipertensão de acordo com os valores de PAS e PAD verificados. [5] Apesar de que para valores de PAS entre 130-139 mmHg e/ou PAD 85-89 mmHg já se considerar a PA normal alta ou pré-hipertensão, a hipertensão só é estratificada como tal quando se verifica uma PAS em repouso igual ou superior a 140 mmHg e ou uma PAD em repouso igual ou superior a 90 mmHg [5], uma vez que só para valores de PA acima desses é que está comprovada a eficácia da redução da PA induzida pelo tratamento farmacológico. [5] O grau de hipertensão é sempre definido pelo valor mais elevado seja ele correspondente à PAD ou PAS. [10] Existem assim 3 graus de hipertensão, divididos tendo em conta o risco de o doente hipertenso vir a desenvolver complicações devido ao estado da sua hipertensão que são aplicados a todas as idades, exceto crianças e adolescentes onde outros critérios devem ser avaliados para estabelecer o correto diagnóstico, principalmente devido ao facto de poucos estudos recaírem sobre essas faixas etárias. [5]

Outra situação patológica é a Hipertensão Sistólica Isolada onde o doente apresenta uma PAS  $\geq$  140 mmHg e uma PAD  $<$  90 mmHg. Esta situação é mais frequente em idosos e pode dever-se a lesões orgânicas causadas pela natural deterioração dos tecidos no idoso. [13]

Todas essas qualificações referentes à HTA são apresentadas na tabela 2.1 de acordo com os critérios adotados pela SEC.

**Tabela 2.1** - Estratificação da HTA de acordo com os níveis da pressão arterial obtidos em mmHg.

Fonte: Adaptado de Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., 2013 Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. [5]

| <b>Categoria da hipertensão arterial</b> | <b>Sistólica</b> |      | <b>Diastólica</b> |
|--|------------------|------|-------------------|
| <b>Ótima</b>                             | $< 120$          | e    | $< 80$            |
| <b>Normal</b>                            | 120 – 129        | e/ou | 80 – 84           |
| <b>Normal alta</b>                       | 130 – 139        | e/ou | 85 – 89           |
| <b>Hipertensão de grau 1</b>             | 140 – 159        | e/ou | 90 – 99           |
| <b>Hipertensão de grau 2</b>             | 160 – 179        | e/ou | 100 – 109         |
| <b>Hipertensão de grau 3</b>             | $\geq 180$       | e/ou | $\geq 100 - 109$  |
| <b>Hipertensão sistólica isolada</b>     | $\geq 140$       | e    | $< 90$            |

Nota: outros modelos de classificação de hipertensão são utilizados por exemplo pelas normas americanas onde apenas se consideram 2 estados hipertensivos correspondentes aos graus 1 e 2. [14]

### **Regulação Renal**

O sistema renal, mais propriamente o rim, mantém um controlo constante da PA e quando há uma perturbação à homeostasia da PA, este ativa os seus mecanismos compensatórios. Assim, para um decaimento da PA o rim aumenta a retenção de sódio e consequentemente de água de forma a aumentar o volume do fluido sanguíneo revertendo a PA para valores normais, ao passo que aquando de um aumento da PA o rim aumenta a sua excreção de sódio e água diminuindo o volume plasmático e reduzindo assim a PA. [10]

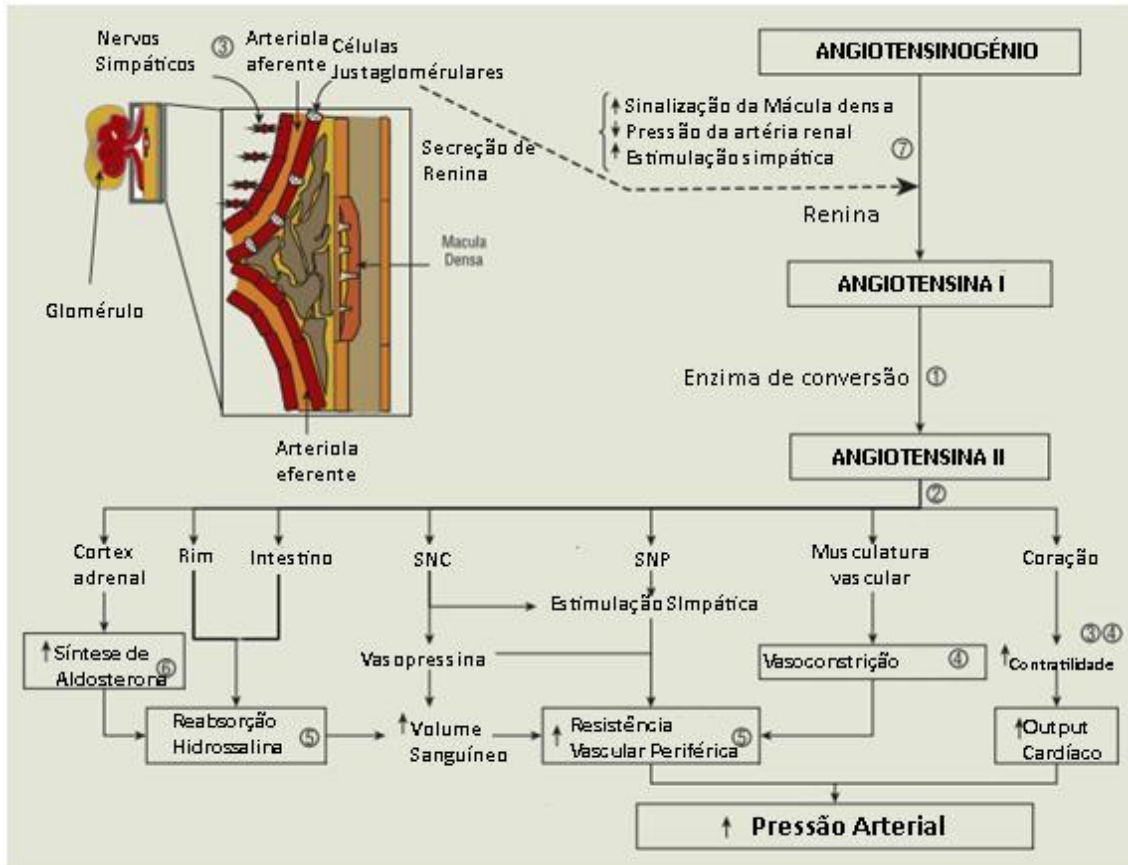
### **Regulação Hormonal**

#### ***Sistema: Renina – Angiotensina - Aldosterona***

O sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona (SRAA) é um dos principais mecanismos hormonais de homeostasia da PA no organismo por controlar o balanço de iões de sódio e potássio ao nível da eliminação renal, regulando desta forma a quantidade de fluido sanguíneo que por sua vez interfere com o tónus vascular e atividade do sistema nervoso simpático. EM baixo segue uma representação esquemática deste sistema. [13]

**Figura 2.2:** Representação esquemática da influência do sistema renina-angiotensina-aldosterona na manutenção da pressão arterial.

Fonte: Adaptado de Dipiro J., Talbert R., Yee G., Matzke G., Wells B., Posey L., Pharmacotherapy a pathophysiologic Approach, 7ª ed. [13]



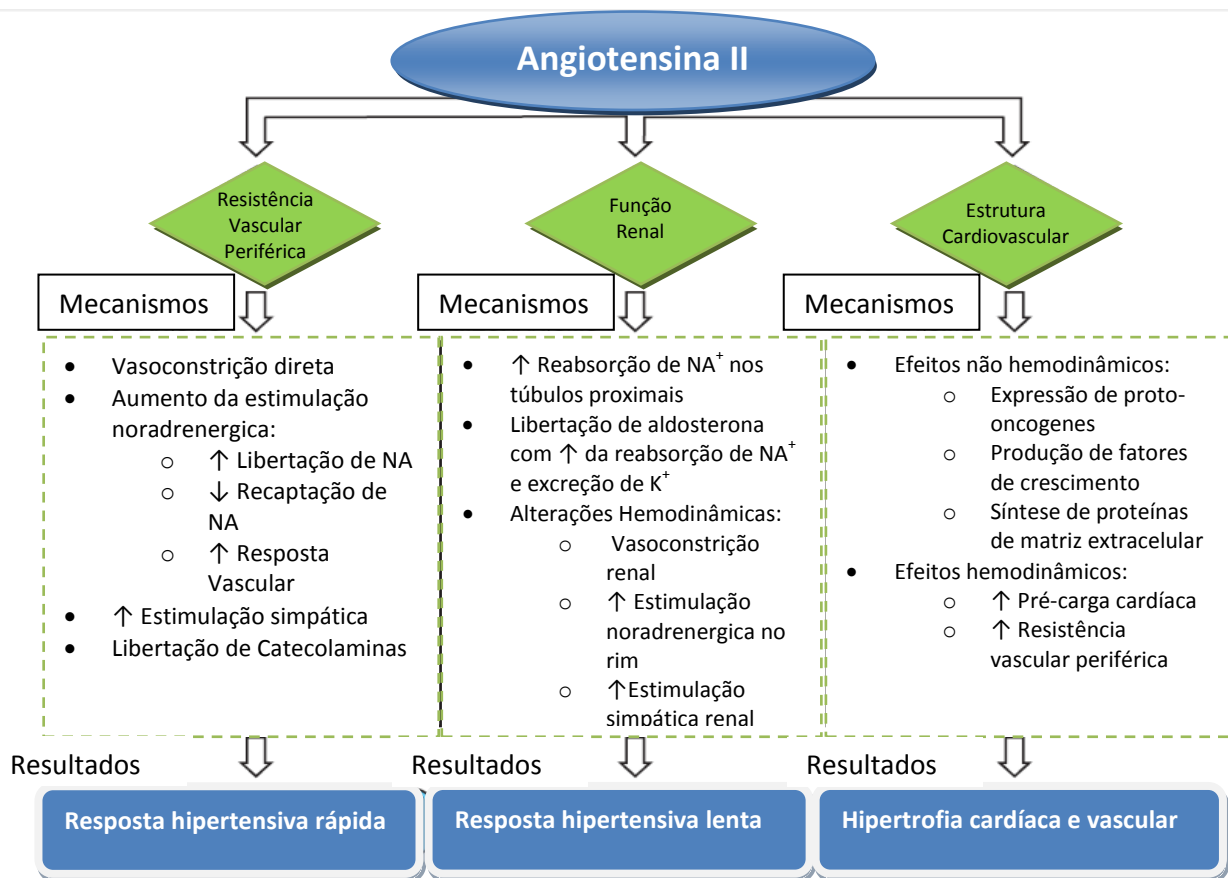
O principal iniciador deste sistema é a renina. Esta enzima é libertada das células justaglomerulares pela presença de diversos fatores quer de origem intrarenal quer extrarenal. Por funcionarem como barorreceptores, ao detetarem uma diminuição da pressão de perfusão na artéria renal, as células justaglomerulares libertam renina. O mesmo acontece quando ocorre uma diminuição da concentração de iões sódio e cloro nos túbulos distais ou pelo aumento da atividade da catecolamina sobre o sistema nervoso simpático que estimula a libertação de renina pelas células justaglomerulares. [13]

Uma vez libertada, esta enzima entra em circulação onde vai ser responsável pela conversão do angiotensinogênio em angiotensina I. Posteriormente, por ação da enzima de conversão da angiotensina (ECA) a angiotensina I é convertida em angiotensina II, sendo que esta possui uma muito maior atividade exercendo o seu

efeito de hipertensor por ligação a recetores tecidulares específicos. Existem dois subtipos desses recetores (AT1 e AT2). O subtipo 2 está preferencialmente presente no cérebro, útero e cortex adrenal, contudo é o subtipo 1, localizado na musculatura vascular periférica, miocárdio, cérebro e rim que vai desempenhar diretamente a função de aumento da PA. [13]

**Figura 2.3:** Principais efeitos mediados pela angiotensina II

Fonte: Adaptado de Brunton L., Parker K., Blumenthal D., Buxton I., 2008 Goodman and Gilman's Manual of pharmacology and Therapeutics [12]



Legenda: NA = noradrenalina

Por ser capaz de se ligar aos dois subtipos de recetores, a angiotensina II desencadeia um aumento da PA por varias formas, quer seja por vasoconstrição da musculatura vascular periférica, quer por aumento da atividade simpática a nível central ou por libertação de catecolamina. Pode ainda controlar o volume de fluido vascular e a resistência vascular periférica por indução da síntese de aldosterona pelas glândulas supra-renais que levam á retenção de água e sódio. [13]

Tendo em conta a complexidade do SRAA, é fácil perceber que uma desregulação em qualquer um dos locais de regulação ou de atuação do sistema levará a uma quebra da homeostasia na PA. Como se não bastasse, sabe-se também que o endotélio vascular pode gerar localmente péptidos com ação semelhante à angiotensina II conduzindo ao aumento da resistência vascular periférica, que o miocárdio possui uma própria enzima que faz a conversão da angiotensina I em angiotensina II e não é inibida pela ECA levando ao aumento da contractilidade cardíaca e que por ação nos recetores cerebrais, a angiotensina II promove a libertação de hormonas com ação simpaticomimética. [13]

### ***Péptido natriurético***

Quando existem distúrbios ao nível renal da excreção de sais, o péptido natriurético é ativado e libertado, inibindo o transporte ativo de sódio e potássio o que leva ao aumento da excreção renal dos mesmos e por conseguinte de água. Contudo a ação deste péptido não se encontra apenas restrita ao sistema renal, e a sua ação a nível vascular periférico desencadeia um aumento do tónus vascular com aumento da resistência vascular periférica e como consequência, da PA. [13]

### ***Resistência à insulina e hiperinsulinémia***

Apesar do mecanismo pelo qual um elevado nível sérico de insulina possa desencadear um aumento da PA ainda não estar bem estabelecido, sabe-se que no síndrome metabólico pode ocorrer um aumento da PA devido à hiperinsulinémia. Quando presente em concentrações elevadas no organismo, a insulina leva à retenção de sódio e à indução da atividade do sistema nervoso simpático. Por outro lado, esta também pode levar à hipertrofia das células musculares lisas por ter ação semelhante a uma hormona do crescimento e pode ainda aumentar a resistência vascular periférica por aumento do cálcio intracelular. [13]

### **Regulação Neuronal**

Existem dois diferentes tipos de enervação envolvidas na regulação da PA ( $\alpha$  e  $\beta$ ). Por estimulação dos recetores  $\alpha$ , mais propriamente  $\alpha_1$  na musculatura vascular, é desencadeada a vasoconstrição, mas por estimulação dos receptores  $\beta$ , mais propriamente  $\beta_2$  no mesmo tecido, ocorre vasodilatação. Contudo, um subtipo  $\beta_1$  está

presente no coração e leva ao aumento da sua contractilidade. Esta regulação Neuronal atua por mecanismo de feedback negativo e assim, quando as células justaglomerulares detetam uma diminuição da PA, este sistema é ativado levando à vasoconstrição vascular e contração cardíaca. [13]

Em pessoas mais idosas na presença de co-morbilidades este mecanismo pode não estar totalmente funcional, por outro lado, distúrbios em qualquer ponto do funcionamento deste sistema podem levar a situações de PA elevada. [13]

### **Regulação endotelial**

A regulação da PA também pode ser feita ao nível da musculatura lisa dos vasos sanguíneos. Diversas moléculas são produzidas localmente e regulam essencialmente o tónus vascular. Assim, moléculas como angiotensina II e endotelina I regulam a vasoconstrição enquanto a prostaciclina, bradiquinina e monóxido de azoto regulam a vasodilatação. Irregularidades na produção destes compostos podem levar não só ao desenvolvimento de hipertensão como também a outras doenças cardiovasculares. [13]

### **Regulação eletrolítica**

Pelo menos três iões detêm um papel importante na manutenção da PA, pois, apesar do mecanismo não ser bem explícito, verifica-se que perturbações nas suas concentrações podem levar a situações de hipertensão. A presença de Sódio em excesso provoca um aumento da síntese de péptido natriurético que tem como efeito secundário o aumento da resistência vascular periférica aumentando assim a PA. Estes dados são suportados pelo facto de se verificar que existe uma maior prevalência de hipertensão em indivíduos com dietas com excesso de sódio, e que essa diminui se extrairmos ou reduzirmos a quantidade de sódio ingerido. Também um excesso de cálcio intracelular vai ter o mesmo efeito de aumento de tónus vascular e uma depleção de potássio terá o mesmo efeito. [13]

### **História Natural da doença**

A HTA normalmente é assintomática, os únicos sinais visíveis e mais facilmente identificáveis são a existência e persistência de PA elevada. Para as camadas mais jovens, por norma esses valores mais elevados situam-se na categoria de pre-

hipertensão mas representam por si só um risco acrescido de desenvolvimento de HTA a longo prazo, uma vez que por ação constante da PA elevada sobre os tecidos e órgãos, algumas alterações estruturais e funcionais começam a surgir. [13]

Uma das principais complicações da HTA são as lesões orgânicas provocadas pela PA elevada a nível funcional e estrutural. Os órgãos mais afetados pela PA elevada são o olho, o coração, os rins, o cérebro e os vasos sanguíneos. Com a progressão da doença e seus danos cumulativos, essas lesões orgânicas levam à ocorrência de eventos cardiovasculares como enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, falência renal, acidentes vasculares cerebrais e retinopatias entre outras complicações como o aumento da resistência vascular periférica e aterosclerose. Essas situações representam então as principais causas de mortalidade e morbidade de doentes com HTA. [13]

### Apresentação clínica

O doente hipertenso normalmente apresenta-se sem sintomas ou sinais aparentes, exceto a prévia medição de valores de PA elevados, contudo há que estar atento a alguns fatores de risco como a idade superior a 55 anos nos homens e 65 anos nas mulheres, presença de co-morbilidades como diabetes, dislipidemia, obesidade, historial familiar de HTA prévia e comportamentos de risco como consumo de álcool, tabaco e sedentarismo. [5][13]

Na consulta ao doente hipertenso, para além da identificação desses fatores de risco, há ainda que procurar por possíveis lesões assintomáticas nos órgãos causados pela HTA persistente essencialmente nos olhos, coração, musculatura vascular periférica e rim. [5][14]

Muitas causas secundárias podem ser identificadas, desde patologias que levam à HTA como feocromocitoma e síndrome de Cushing, até causa iatrogénica por corticosteroides ou por consumo de outras substâncias como álcool e cafeína. O diagnóstico deve ser feito o mais precocemente possível afim de evitar complicações provenientes da ação persistente da PA elevada sobre os órgãos. Todas estas indicações encontram-se referidas na tabela abaixo. [13]

**Tabela 2.2** - Resumo da apresentação clínica da hipertensão arterial

Fonte: Adaptado de Dipiro J., Talbert R., Yee G., Matzke G., Wells B., Posey L., Pharmacotherapy a pathophysiologic Approach, 7ª ed. [13]

**Apresentação Clínica da Hipertensão**

- Doentes com aparência saudável ou com presença de fatores de risco:
  - Idade ( $\geq 55$  anos em homens;  $\geq 65$  anos em mulheres)
  - Diabetes mellitus
  - Dislipidemia
  - Microalbuminúria
  - Familiar com historial prematuro de Doença Cardiovascular
  - Obesidade
  - Tabagismo
  - Sedentarismo
- **Sintomas**
  - Assintomática na maioria das vezes
- **Sinais**
  - Valores da Pressão Arterial nas categorias de Normal-Alta ou Hipertensão.
- **Exames Laboratoriais**
  - Determinação de: Glicémia, perfil lipídico, creatinina e ureia no sangue
- **Outros exames de Diagnóstico**
  - Eletrocardiograma
  - Taxa de filtração Glomerular
- **Procura de Lesões Assintomáticas em órgãos.**
  - Cérebro (AVC)
  - Olhos (Retinopatia)
  - Coração (Angina, Enfarte de Miocárdio, Insuficiência Cardíaca)
  - Rim (Doença Renal Crónica)
  - Sistema Vasculiar Periférico (Resistência Vasculiar Periférica)

**Diagnóstico**

Como já foi referido, frequentemente os doentes hipertensos não apresentam sintomatologia aparente, sendo que muitas vezes a hipertensão é detetada em consultas de rotina. Contudo, o diagnóstico da hipertensão não pode ser feito com base em apenas uma única medição. [14] Um correto diagnóstico da HTA requer que o clínico faça não só uma média de duas ou mais medições recolhidas em mais do que uma consulta [14] como também faça uma avaliação da história familiar e exame físico

ao doente, propondo (sempre que considere necessário) exames adicionais como por exemplo a procura de lesões assintomáticas em órgãos alvo (LAO) e outros fatores de risco predisponentes a DCV [5] e um electrocardiograma. [10]

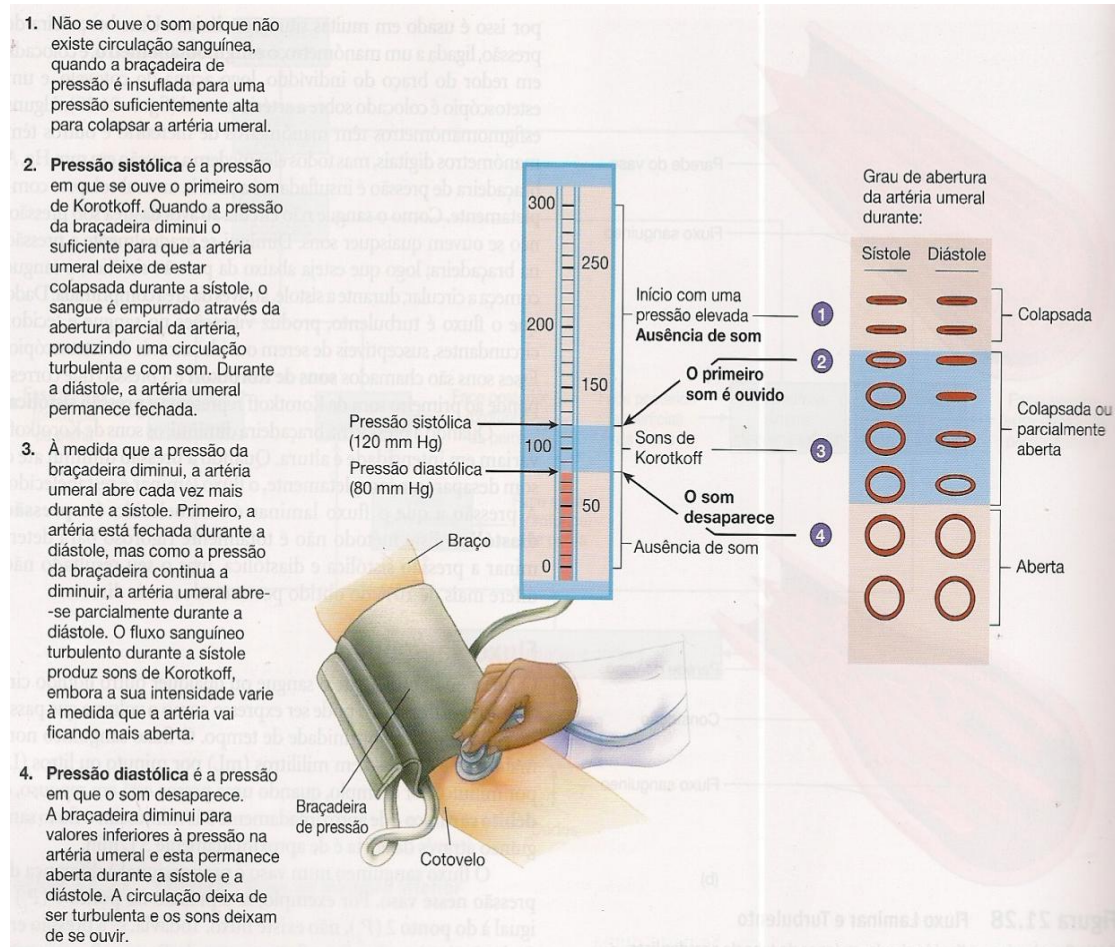
### ***Medição da pressão arterial***

A medição da pressão arterial mais convencional é feita, utilizando como instrumento de medida um esfigmomanómetro pelo método de auscultação. Atualmente a maioria dos aparelhos são eletrónicos e apresentam as medições de PAS e PAD em mmHg e a pulsação em batimentos por minuto. Estes últimos por si só já são importantes pois ajudam a prever a ocorrência de eventos CV. [17]

No processo de medição da pressão arterial, há que ter em consideração alguns aspetos importantes para que a medição seja o mais fiável possível. Primeiramente, a braçadeira do esfigmomanómetro deve ser adequada ao perímetro do braço em que se vai realizar a medição. Se a braçadeira for muito pequena, a medição vai apresentar valores mais elevados do que os reais e de igual forma se a braçadeira for muito grande, os resultados vão ser subestimados. [10] O braço em que se efetua a medição é aquele que apresentou os valores de PA mais elevados. Esse é determinado numa primeira consulta por medição simultânea nos dois braços. O doente deve permanecer em repouso, num ambiente clamo entre 3 a 5 minutos antes de se proceder à medição e esta deve ser feita em duplicado com um espaçamento de 1 a 2 minutos entre as medições para verificar se não há grande discrepância entre elas. [5] Na figura 2.3 estão representadas algumas indicações relativas à medição da pressão arterial.

**Figura 2.4:** Indicações e recomendações sobre a medição da pressão arterial.

Fonte: Seeley, R. R., Stephens, T. D., & Philip, T. 2003. Anatomia e Fisiologia. [18]



A medição da pressão arterial em si é um procedimento simples, no entanto pode ser afetada por diversos fatores. Como já foi referido, a PA varia segundo ritmos circadianos, comportamentos, emoções e até mesmo de acordo com a postura corporal. [14] Somado a isto, existe a possibilidade de falsas reportagens de HTA em pessoas mais idosas que apresentem rigidez das paredes das artérias devido à persistência da HTA por longos anos ou por outras doenças crónicas preexistentes como diabetes e doenças renais. Esse estado é designado de Pseudohipertensão e aí a PA mais verídica é obtida por medição intra-arterial. [13]

Outra situação relativamente frequente é a denominada hipertensão de bata branca. Estima-se que cerca de 13% população esteja sob esta condição. [19] Esta situação caracteriza-se por medições dentro dos limites normais fora do ambiente médico contrastando com valores relativamente elevados dentro do ambiente médico.

[13] Supõem-se que a causa para essa condição seja a ansiedade ou uma resposta biológica face a uma situação incomum. [5]

Contrariamente, a hipertensão mascarada refere-se a uma situação em que dentro do consultório a PA está relativamente normal mas fora do ambiente médico essa encontra-se elevada. Várias causas podem estar na origem da hipertensão mascarada e entre elas encontram-se os comportamentos de risco (consumo de álcool e tabaco), o nível de atividade física, *stress* e doenças crónicas como diabetes e doença renal crónica. Ao contrário da hipertensão de bata branca, esta está mais associada a uma maior incidência de eventos cardiovasculares como lesões orgânicas assintomáticas e isso pode ocorrer devido ao facto de ser mais difícil de detetar comparativamente à hipertensão de bata branca, permitindo que a PA elevada vá continuamente exercendo os seus efeitos nefastos no organismo. [5]

Para essas situações o diagnóstico da HTA ainda se torna mais difícil por os valores de PA medidos no consultório não corresponderem corretamente aos níveis de PA mais frequentes no dia-a-dia do indivíduo. Isso faz com que sejam necessários outros procedimentos na medição da PA. Assim, os doentes podem ser incentivados a medir a PA por sua própria responsabilidade [5] ou serem sujeitos à aplicação de um dispositivo que faz a medição constantemente da PA em intervalos de 15 a 30 minutos, em ambulatório, durante 24h. [20] A escolha é feita tendo em consideração o custo de utilização e a disponibilidade e conforto para o doente [5], sendo que quando os doentes têm de medir a PA pelo método convencional, o esfigmomanómetro convencional ou automático, o método mais simples e com menores custos para o sistema de saúde, algumas indicações devam ser dadas para que a fiabilidade da medição seja aceitável. O doente deve então efetuar as medições duas vezes por dia (manhã e noite) e durante pelo menos 7 dias seguidos, onde cada medição deve ser em duplicado e intervalada de 2 minutos entre cada operação. Mais ainda esse procedimento deve ser efetuado numa área calma e sem a influência de ruído ou outros fatores que perturbem a medição. Todos os valores devem ser anotados num registo diário para posterior apresentação ao médico. [5]

O doente deve ainda ser informado que os aparelhos de medição no pulso não são aconselhados pela sua menor fiabilidade, sendo preferível a utilização de aparelhos de medição no braço convencionais especialmente quando o doente sofre de arritmias [21] onde os valores de PAS e PAD apresentam valores irregulares variáveis a cada batimento cardíaco. [13] Os medidores de pulso apenas são aconselhados para indivíduos com obesidade ou com um perímetro de braço muito elevado que dificulte a medição pelo aparelho com a braçadeira convencional. [5]

Estes procedimentos fora do consultório médico tem a vantagem de permitirem diferenciar situações como a hipertensão de bata branca e serem um melhor indicativo da mortalidade e morbilidade associada a eventos CV. [22] Para além disso permitem um leque de resultados muito mais abrangente, que seriam difíceis de obter numa consulta médica e que melhor representam a verdadeira PA do doente no seu quotidiano. Contudo, existe a desvantagem de adulteração de valores, principalmente quando é o próprio doente a efetuar a medição, [5] tornando necessária uma boa educação do doente face à importância do diagnóstico e riscos associados a uma situação de HTA.

### *História Clínica*

Outro ponto importante para o diagnóstico é o historial clínico. Aí devem tentar ser identificadas as causas secundárias à HTA, caso estas existam, ou outros eventos que permitam determinar a “origem” da HTA como a presença de um familiar com historial prematuro de HTA ou outra DCV que redirecione para uma maior predisposição genética familiar. Deve ser ainda revista a terapêutica que o doente detém na altura de forma a identificar a existência de causa iatrogénica. [5] Estas informações podem ser resumidas na tabela 2.3.

**Tabela 2.3** - Resumo das informações a recolher durante o estudo do historial clínico do doente hipertenso.

Fonte: Adaptado de Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., 2013 Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. [5]

|   |
|---|
| <b>1. Duração e nível prévio da PA elevada, incluindo medições em casa</b>  |
| <b>2. Hipertensão secundária</b>  |
| a) História familiar de DRC (rim poliquístico).   |
| b) História de doença renal, infeção urinária, hematuria, abuso de analgésicos (doença parenquimatosa renal).   |
| c) Ingestão de drogas/substâncias, por exemplo, contraceptivos orais, alcaçuz, carbenoxolona, gotas nasais vasoconstritoras, cocaína, anfetaminas, gluco e mineralocorticóides, fármacos anti-inflamatórios não-esteróides, ciclosporina, eritropoietina. |
| d) Episódios repetidos de sudorese, cefaleias, ansiedade, palpitações (feocromocitoma).   |
| f) Sintomas sugestivos de doença da tiróide.  |
| <b>3. Fatores de risco</b>  |
| a) História familiar e pessoal de hipertensão e de DCV.   |
| b) História familiar e pessoal de dislipidemia.   |
| c) História familiar e pessoal de diabetes mellitus (medicamentos, níveis de glicemia, poliúria).   |
| d) Hábitos tabágicos.   |
| e) Hábitos dietéticos.  |
| f) Alterações recentes de peso, obesidade .   |
| g) Quantidade de exercício físico.  |
| h) Ressonar; apneia do sono (informações também do parceiro).   |
| i) Baixo peso ao nascimento.  |
| <b>4. História e sintomas de lesões de órgãos e doença cardiovascular</b>   |
| a) Cérebro e olhos: cefaleias, vertigem, perturbação da visão, AIT, deficit sensorial ou motor, AVC, revascularização carotídea.  |
| b) Coração: dor torácica, dispneia, edema dos tornozelos, enfarte do miocárdio, revascularização, síncope, história de palpitações, arritmias, especialmente fibrilhação auricular.   |
| c) Rins: sede, poliúria, noctúria, hematuria.   |
| d) Artérias periféricas: extremidades frias, claudicação intermitente, distância percorrida a andar sem dor, revascularização periférica.   |
| e) História de ressonar/ doença pulmonar crónica / apneia do sono.  |
| f) Disfunção cognitiva  |
| <b>5. Tratamento da hipertensão</b>   |
| a) Medicação anti-hipertensora actual   |
| b) Medicação anti-hipertensora anterior   |
| c) Evidência de adesão ou falta de adesão à terapêutica   |
| d) Eficácia e efeitos adversos dos medicamentos   |

### Exame Físico

No exame físico algumas determinações devem ser efetuadas como os parâmetros antropométricos assim como a auscultação das artérias carótidas, coronária, renais e palpação do pulso de forma a identificar sopros, ou irregularidades nos batimentos cardíacos. [5]

O resumo das características do exame físico encontram-se disponíveis na tabela 2.4.

**Tabela 2.4** - Resumo das informações a recolher durante exame físico aos doentes.

Fonte: Adaptado de Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., 2013 Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. [5]

| <b>Sinais que sugerem hipertensão secundária</b>   |
|--|
| • Características da síndrome de Cushing   |
| • Estigmas cutâneos de neurofibromatose na pele (feocromocitoma).  |
| • Palpação de rins aumentados (rim poliquistico).  |
| • Auscultação de sopros abdominais (hipertensão renovascular).   |
| • Auscultação de sopros precordiais ou torácicos (coartação da aorta, doença da aorta, doença das artérias das extremidades superiores).   |
| • Pulsos femorais diminuídos e atrasados e redução simultânea da pressão arterial femoral em relação à PA do braço (coartação da aorta, doença aórtica, doença arterial dos membros inferiores). |
| • Diferença da PA do braço esquerdo para o direito (coartação da aorta, estenose da artéria subclávia).  |
| <b>Sinais de lesão de órgãos</b>   |
| • Cérebro: defeitos motores ou sensoriais.   |
| • Retina: anomalias na fundoscopia.  |
| • Coração: frequência cardíaca, 3.ª ou 4.ª sons, sopros cardíacos, arritmias, localização do impulso apical, crepitações pulmonares, edema periférico.   |
| • Artérias periféricas: ausência, redução ou assimetria de pulsos, extremidades frias, lesões cutâneas isquémicas.   |
| • Artérias carótidas: sopros sistólicos.   |
| <b>Evidências de obesidade</b>   |
| • Peso e altura.   |
| • Calcular IMC: peso/altura <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> ).   |
| • Perímetro abdominal, medido de pé, num nível a meio caminho entre o bordo inferior do rebordo costal (a última costela) e o bordo superior da crista ilíaca.                                   |

## ***Outros pontos importantes no diagnóstico da HTA***

### ***Investigações laboratoriais***

Permitem identificar outros fatores de risco ou até mesmo a existência de lesões em órgãos associados á HTA. [5]

### ***Genética***

Muitos polimorfismos já foram identificados em genes que estão de alguma forma relacionados com o controle da PA [23], da mesma forma que algumas patologias como o síndrome de Liddle. [24] Na ausência de causa secundária à hipertensão, a determinação da carga genética associada à patologia pode facilitar o clínico na escolha do melhor tratamento. [5]

### ***Procura de lesões assintomáticas em órgãos (LOA)***

A presença de uma PA constantemente elevada leva a alterações orgânicas e funcionais em alguns órgãos que muitas vezes se mantêm assintomáticas. A sua identificação é importante na determinação do risco cardiovascular. Existem quatro marcadores de LOA; microalbuminúria, aumento da velocidade de onda de pulso, hipertrofia ventricular esquerda e placas carotídeas que devem ser identificados por meio de técnicas adequadas. Essa identificação é muito importante pois quanto mais lesões forem encontradas maior é o risco cardiovascular para o indivíduo. [5][13]

## Capítulo 3 – Tratamento

---

Como já referido anteriormente, numa situação de hipertensão secundária, o tratamento passa por eliminar ou pelo menos controlar a causa subjacente ou os fatores predisponentes à ocorrência da situação patológica. Contudo, na situação mais frequente de hipertensão primária, a causa é desconhecida, o que impossibilita a cura da doença, no entanto, mesmo sem chegar à causa da doença, é possível controlar a pressão arterial dentro de limites que de acordo com o risco do doente, evitem a ocorrência ou a progressão de complicações associadas à PA elevada. [13]

Na escolha do tratamento, há que ter em conta que a HTA é muitas vezes assintomática, pelo que qualquer perturbação quer do estilo de vida quer da qualidade de vida do doente, pode ser suficiente para o abandono da terapêutica. Assim é crucial que o médico tente evitar sempre que possível, prescrever medicação que altere a qualidade de vida do doente ou quando isso não for possível, explicar claramente os benefícios da adesão à terapêutica hipertensiva, de forma a prevenir situações de descontinuação voluntária da terapêutica por parte do doente, que pode implicar um decréscimo da sua qualidade de vida. [13]

### Objetivos do tratamento da hipertensão arterial

O principal objetivo da terapêutica hipertensiva é a redução da mortalidade e morbilidade associada ao efeito persistente da PA elevada no organismo [13] principalmente nos sistemas cardio e cerebrovasculares e sistema renal [9]. Desta forma, a escolha do fármaco anti-hipertensivo a utilizar [13] ou do tipo de tratamento vai ter de ser feita tendo em consideração o risco cardiovascular global apresentado pelo doente. [9]

Esse risco está fortemente ligado à ocorrência de LOA e apesar de não ser possível assegurar que a diminuição da PA associada ao tratamento venha a prevenir a ocorrência de LOA, a definição de valores de PA específicos e adequados a cada caso, continuam a ser uma estratégia comum na avaliação da terapêutica e no prognóstico da doença uma vez que a manutenção da PA dentro de valores “normais” reflete-se num menor risco de ocorrência de eventos CV. [14] [25]

Assim sendo, de forma a prevenir a ocorrência de DCV associada à HTA estabeleceu-se como um dos objetivos do tratamento da hipertensão, a redução e manutenção da PA em valores inferiores a 140/90 mmHg. Este é o nível que se pretende atingir para a maioria da população hipertensa, contudo, quanto maior o risco CV, menor será esse patamar; assim quando o objetivo é tratar doentes com diabetes e doença renal crónica ou em doentes com a pressão arterial normal-alta e presença simultânea de DCV, LAO ou risco elevado à ocorrência de DCV, estabelece-se como objetivo a redução da PA para valores inferiores a 130/80 mmHg. [5] De igual forma, em doentes com falência cardíaca deve ser mantida uma PA inferior a 120/80 mmHg. [13] Na tabela 3.1 encontram-se resumidos os alvos terapêuticos para a PA.

**Tabela 3.1** - Alvos terapêuticos relativos à PA tendo em conta os diferentes enquadramentos clínicos.

Fonte: Adaptado de Dipiro J., Talbert R., Yee G., Matzke G., Wells B., Posey L., Pharmacotherapy a pathophysiologic Approach, 7ª ed. [13]

| Alvos Terapêuticos relativos à Pressão Arterial   |               |
|---|---------------|
| Geral   | < 140/90 mmHg |
| Doentes hipertensos com: Diabetes, Doença Renal Crónica, AVC prévio, Enfarte de miocárdio prévio e Doença Coronária | < 130/80 mmHg |
| Doentes hipertensos com Insuficiência Cardíaca  | < 120/80 mmHg |

Legenda: ACV = acidente vascular cerebral

No entanto há ainda que ter atenção a situações especiais como os idosos, que devido às modificações fisiológicas, a sua PAD está dentro de valores normais ou pelo menos inferior a 90 mmHg, mas com PAS superior a 140 mmHg. Nesta situação pode ser muito difícil reduzir a PAS [5]

### **Tratamento da hipertensão**

Duas vertentes são utilizadas no tratamento hipertensivo, a terapêutica não farmacológica e a terapêutica farmacológica. Para estados menos graves de PA elevada, uma simples modificação do estilo de vida do doente pode ser suficiente para manter a sua PA controlada, no entanto, para estados mais graves ou até com a presença de fatores de risco, essas medidas não são suficientes sendo necessária a

implementação de terapêutica farmacológica, que será definida tendo em conta o grau de hipertensão e presença de outros fatores de risco ou DCV concomitantes. Esta deve iniciar-se sempre que possível por fármacos de primeira linha como diuréticos, preferencialmente tiazídicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), Antagonistas do recetor da angiotensina II (ARA), Bloqueadores dos canais de Cálcio (BCC) [13] ou Bloqueadores  $\beta$  [5] em monoterapia, que podem posteriormente ser complementados em terapia combinada com outras classes de fármacos. Apesar de não ser suficiente para casos mais graves, as mudanças no estilo de vida devem ser aconselhadas sempre que possível como adjuvante da terapêutica farmacológica. [5]

### Terapêutica não farmacológica

A terapêutica não farmacológica consiste na adoção de modificações saudáveis no estilo de vida que permitem uma diminuição considerável dos valores de PA, principalmente PAS. [13][26] Esta tem como objetivo não só o tratamento da hipertensão menos grave e auxílio da terapêutica farmacológica para situações mais graves como, também, tem um importante papel na prevenção ou impedimento da progressão quer da hipertensão, por diminuição da PA e otimização do sistema cardiovascular, quer de outros fatores de risco CV. [27][28] Devido a todos esses benefícios, salvo algumas exceções em que algumas das medidas devem ser aplicadas com alguma moderação, essas medidas são aconselhadas a todos os doentes hipertensos mesmo aqueles em estado de PA normal-alta. [26]

Se bem instituída, um doente com a PA bem controlada em regime de monoterapia com baixa ingestão de sódio e um peso ideal poderá mesmo ser permitida a descontinuação da terapêutica farmacológica. [28] Contudo, numa situação inversa, a aplicação destas medidas não deve nunca atrasar a introdução de medidas farmacológicas quando estas são necessárias. [5]

A grande desvantagem deste método é a fraca adesão à terapêutica a longo prazo, sendo que a sua implementação está sujeita a um bom aconselhamento médico, com educação do doente para os perigos da HTA e a uma persistente intervenção do clínico a cada consulta, de forma a verificar se o doente está a seguir o plano terapêutico corretamente. [5]

A terapêutica não farmacológica consiste então em várias medidas que serão seguidamente enunciadas.

### *Dieta alimentar com baixo teor de sal*

O sódio, constituinte do sal comum, tem como efeitos fisiológicos quando ingerido em excesso, um aumento da PA, do volume extracelular e da resistência vascular periférica por estimulação do sistema nervoso simpático. Desta forma um constante consumo em excesso de sal pode desencadear a progressão para uma hipertensão resistente. [5]

Estipula-se assim que o consumo de sal deva ser reduzido para cerca de 5g/dia, cerca de metade do consumido habitualmente, pois essa redução reflete-se numa diminuição da PA de 4 a 5 mmHg em hipertensos. [29] Esse efeito ainda é mais pronunciado em doentes idosos, de raça negra ou com diabetes, síndrome metabólico ou DRC, podendo mesmo resultar numa redução do número de administrações diárias do fármaco anti-hipertensivo [29].

Todavia, a aplicabilidade desta medida não está restrita apenas ao doente; medidas de sensibilização para o consumo excessivo de sal e mesmo normas reguladoras para a quantidade de sal utilizado na confeção alimentar devem ser tomadas. [5]

Outras restrições alimentares como uma dieta rica em fibras solúveis e produtos integrais [5] bem como em frutos e vegetais ricos em potássio para doentes com a função renal normal devem ser sugeridas. [30] Também se o consumo de produtos ricos em gorduras saturadas for substituído por outras fontes de proteína com baixo teor em gordura pode ter os seus benefícios. [13][31]

Segundo as normas orientadoras da SEC, a dieta mediterrânica tem um particular interesse devido aos seus efeitos protetores de eventos CV. [31][32]

Nota: Quanto ao consumo de café, ainda não existem estudos suficientemente fiáveis para que se possa afirmar alguma relação com a PA. [5]

### *Consumo de álcool*

Está provado que o consumo excessivo de álcool provoca um aumento da PA mesmo em doentes a seguir a terapêutica. [5] anti-hipertensiva estando também associado a um maior risco de ocorrência de acidente vascular cerebral. Por essas razões o consumo de álcool deve ser moderado e limitado a não mais de 30g/dia de etanol em homens e 20g/dia de etanol em mulheres. [5]

### *Redução do peso*

O excesso de peso e obesidade são fatores de risco de grande importância na HTA estando comprovado que uma redução do peso corporal de cerca de 5 Kg reflete-se numa diminuição de cerca 4,4/3,6 mmHg na PA [5] Uma diminuição do peso é ainda acompanhada por uma melhor eficácia da terapêutica farmacológica e traz benefícios ao nível da prevenção e diminuição do risco de ocorrência de outros eventos CV [33], pelo que esse aconselhamento deve ser implementado a todos os doentes hipertensos com excesso de peso. [5]

O controlo do peso pode ser feito sempre que possível com base numa dieta adequada e promoção do exercício físico regular, mas pode também em determinadas situações ser necessário recorrer a medidas farmacológicas com utilização de fármacos anti-obesidade, neste caso o orlistato é o único que tem estudos que comprovam uma diminuição do risco CV. [34]

O grande problema da aplicabilidade das medidas de redução de peso pelos métodos convencionais é a sua fraca adesão à terapêutica. Mais uma vez uma cuidada educação do doente nesse sentido deve ser implementada pelos profissionais de saúde que lidam com o doente. [5]

### *Prática de exercício físico*

O seguimento de um plano devidamente elaborado de exercício físico, seja ele para redução de peso ou apenas por hábitos de vida saudáveis, tem vantagens para a saúde total do indivíduo hipertenso. A prática moderada de exercícios aeróbios pode resultar numa diminuição da PA ate 6,9/4,9 mmHg [35] em doentes hipertensos, sendo que também é um bom adjuvante na prevenção e controlo da ocorrência de eventos CV. [5] Por outro lado, mesmo em indivíduos que não necessitem de perder

peso, a prática moderada de exercício físico aeróbico leva a uma diminuição da PA [35], podendo assim comprovar-se a eficácia do exercício físico por si só.

O doente deve ser direcionado e encorajado à prática de exercício aeróbico com intensidade moderada de duração entre 30 [36] a 60 minutos [30] pelo menos 5 dias por semana.

Contudo, pelo facto de vários sistemas fisiológicos estarem envolvidos na prática de exercício físico, o doente hipertenso deve sempre aconselhar-se com o seu médico se pode ou não praticar exercício físico e qual a melhor forma de o fazer de forma a prevenir o agravamento de DCV ou LAO já existentes. [5]

### *Cessação tabágica*

O simples ato de fumar leva a várias alterações no organismo, além da grande pré-disponibilidade à ocorrência de cancro, os constituintes do fumo do tabaco levam à alteração de proteínas plasmáticas e estimulação simpática do sistema nervoso resultando num aumento da PA e da frequência cardíaca que se mantém por mais de um quarto de hora após o estímulo. Por outro lado, não só a saúde do fumador ativo como também do fumador passivo são prejudicadas pelo ato de fumar. [5] Tudo isto faz com que o tabagismo seja um fator de risco CV major e independente de elevada importância. [13] A sua descontinuação demonstra melhorias bem notáveis na qualidade de vida e na prevenção de DCV. [5]

Apesar de não estar comprovado que a cessação tabágica diminua a PA quando medida no consultório [37] verifica-se que a PA é mais elevada em fumadores do que em não fumadores [38] pelo que os doentes fumadores devem ser sempre encorajados a deixar de fumar. [13] Esse ato depende muito da força de vontade do doente e implica um esforço do profissional de saúde na educação do doente. No entanto, se for necessário pode ser instituída medicação anti-tabágica como a terapêutica de reposição de nicotina, bupropiona ou vareniclina, terapêutica essa que nem sempre é bem aceite pelos seus efeitos adversos, contraindicações ou simplesmente devido ao vício provocado pela nicotina. [39]

## Terapêutica Farmacológica

Atualmente existe uma vasta gama de fármacos anti-hipertensivos, desde várias classes terapêuticas, cada uma, geralmente com várias opções. As várias classes variam entre si pelos mecanismos de ação, efeitos secundários e aplicabilidade clínica. [5] Tudo isto possibilita ao prescritor uma variada escolha no tratamento a instituir, possibilitando sempre que possível uma terapêutica o mais personalizada possível a cada caso.

O objetivo da terapêutica anti-hipertensiva é a redução da PA [5] no entanto, devido à categoria multidimensional da HTA, o tratamento deve ser adaptado em função de outras patologias e fatores de risco existentes. Para diferentes situações, existirão fármacos mais indicados do que outros dependendo das suas propriedades farmacológicas e das características pessoais do doente como a idade e a gravidade da hipertensão. [5]

Apesar das diferenças entre eles, no que se trata de diminuir a PA, as maiores meta-análises não revelam diferenças significativas entre os fármacos. [41][42][43]

Tendo mais uma vez em consideração as características de cada classe, estipulam-se 5 classes como fármacos de primeira linha no tratamento anti-hipertensivo, designando os diuréticos, bloqueadores  $\beta$ , bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os bloqueadores dos recetores da angiotensina II. Assim a terapêutica da hipertensão deve iniciar-se por uma destas classes farmacológicas em monoterapia ou em combinação. [5] As restantes classes são consideradas como alternativas devido à maior incidência de efeitos adversos e maiores contra-indicações e são apenas aplicados quando os primeiros se revelam insuficientes. [13]

## Diuréticos

Os diuréticos podem ser subdivididos em quatro subclasses de acordo com os seus mecanismos de ação; os diuréticos tiazídicos ou análogos, diuréticos poupadores de potássio, diuréticos de ansa e ainda os antagonistas de aldosterona. [13]

Usados isoladamente ou em combinação com outros fármacos, estes são, desde há muito, a principal base do tratamento da hipertensão, sendo que principalmente os diuréticos de estrutura tiazídica são utilizados como terapêutica de primeira linha [14] e ainda não foram encontradas evidências que provem o contrário. [5]

Mecanismo de ação: A principal ação destes fármacos é promover a diurese. Através da diurese o sistema renal elimina água e sódio diminuindo o volume plasmático e por consequência a PA e o débito cardíaco. A longo prazo, com utilização crónica, o volume plasmático até pode retornar a valores próximos dos iniciais mas o efeito anti-hipertensor é mantido pela diminuição da resistência vascular periférica que se mantém baixa no tratamento crónico. [13]

Apesar de serem fármacos de primeira linha, é muito frequente a combinação de um fármaco diurético com outro fármaco anti-hipertensivo, já existindo até varias formulações em dose fixa, [8] essencialmente pelo efeito aditivo sinérgico que surge da administração concomitante de dois fármacos anti-hipertensivos (por exemplo com os IECA, ARA ou bloqueadores  $\beta$ ) ou para colmatar alguns efeitos secundários de outras classes farmacológicas nomeadamente a retenção de sódio e água. [13]

Aquando da prescrição, deve-se ter em atenção os doentes com insuficiência renal, com ajuste da dose, uma vez que o mecanismo de ação destes fármacos passa pelo aumento da excreção de água e isso pode implicar um agravamento da situação renal. [13] Contudo no geral os diuréticos são seguros [13], baratos e eficazes na obtenção dos seus objetivos sendo também bem tolerados mesmo em idosos [8] necessitando uma maior atenção em doentes a fazer tratamento com lítio pois podem elevar a sua concentração plasmática até níveis tóxicos. [13]

### Diuréticos Tiazídicos

Os diuréticos do tipo tiazídico inibem a reabsorção de sódio na porção inicial do túbulo contornado distal [8], provocam o relaxamento do músculo liso do vaso sanguíneo, também ao mobilizar água para fora dos vasos sanguíneos, diminuem a pressão exercida na parede vascular por decréscimo do volume, e com ela reduzem a resistência vascular periférica; no entanto, um consumo excessivo de sal pode diminuir

esse efeito uma vez que o sódio nele contido promove um aumento da resistência vascular periférica. [13]

A posologia recomendada é normalmente de apenas uma administração pela manhã e, se for necessário o médico pode prescrever a administração de outra dose que deve ser dada no período da tarde de forma a evitar a diurese noturna que possa degradar a qualidade de vida do doente. [8]

As maiores diferenças entre os diuréticos tiazídicos consistem em variações no início da atividade, semi-vida e duração do efeito terapêutico, no entanto o início de ação está compreendido entre 1 a 2 horas após a sua administração por via oral e mantém-se farmacologicamente ativos entre 12 a 24 horas. [8] Verificou-se também que entre os diuréticos tiazídicos não há uma grande diferença em relação à redução da PA [43][44] e do risco CV, pelo que os seus benefícios são aplicados a toda a gama de diuréticos tiazídicos. [13]

As reações adversas mais frequentes são alterações metabólicas como hiperuricemia, hiperglicémia e dislipidémia e alterações eletrolíticas como hipocaliémia, hipomagnesémia e hipercalcémia, no entanto esses efeitos secundários estão muitas vezes dependentes da dose administrada e na prática comum conseguem ser facilmente evitados. [13][8]

Estes estão contraindicados, ou requerem atenção especial em doentes com insuficiência renal pela possibilidade de agravamento da função renal [8], doentes com diabetes devido ao risco de hiperglicemia e em doentes com historial clínico de gota, uma vez que a hiperuricemia pode desencadear uma crise de gota. Neste último caso, se necessário pode-se recorrer ao alopurinol pois está comprovado que não altera a eficácia anti-hipertensiva. [13] Também é necessário ter atenção ao risco de hipocaliémia e se necessário a terapêutica deve ser complementada com um diurético poupador de potássio. [13]

### ***Diuréticos poupadores de Potássio e antagonistas da aldosterona***

Os diuréticos poupadores de potássio exercem a sua ação por inibição da excreção de potássio ao nível do túbulo contornado distal e túbulo coletor [8].

Normalmente esta classe não é administrada em monoterapia [10] pois não são tão efetivos no controle da PA como por exemplo os diuréticos tiazídicos. [13] No entanto são muitas vezes utilizados em combinação com outros anti-hipertensivos para colmatar alguns efeitos adversos dos mesmos nomeadamente a hipocaliémia, hipomagnesémia e intolerância à glucose. [13] Isso é possível pois estes fármacos têm como efeitos secundários a hipercalemiemia requerendo especial atenção em doentes com doença renal crónica e diabetes, e em doentes que fazem concomitantemente tratamento com ARAs, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e suplementos de potássio. [13]

Vários autores consideram como outra classe farmacológica, os antagonistas da aldosterona que podem ser considerados também como diuréticos poupadores de potássio. Estes são mais potentes como anti-hipertensores e tem portanto efeitos secundários mais graves e contra-indicações mais acentuadas [13], no entanto a espironolactona pode ser utilizada em casos de insuficiência cardíaca. [45]

### *Diuréticos de ansa*

O seu mecanismo de ação prende-se com a inibição da reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle e possuem também alguns efeitos a nível vascular. [13]

Estes são diuréticos mais potentes e estão fortemente aconselhados em doentes com insuficiência cardíaca para tratamento do edema pulmonar a partir da diurese. [13][8]

As reações adversas desta classe são semelhantes às dos outros diuréticos podendo ocorrer risco de hipocaliémia, hiperglicemia e hiperuricemia necessitando de atenção especial em doentes em que essas condições possam precipitar outras patologias. Contudo, estes podem causar hipocalcémia e devem ser usados com precaução na gravidez pelo risco de descalcificação. Também requerem atenção especial em doentes com hiperplasia benigna da próstata e estão contra indicados na falência renal causada por fármacos nefrotóxicos. [8]

### Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)

Estes também são fármacos de primeira linha na intervenção terapêutica da HTA com maior grau de utilização [5], no entanto, outras aplicações tem sido sugeridas e são fármacos de eleição em doentes com Insuficiência cardíaca [5], e na prevenção da retinopatia e nefropatia causada por proteinúria derivada de diabetes. [5][8]

O seu efeito terapêutico é executado a vários níveis sendo o principal, a inibição da enzima de conversão da angiotensina (ECA). Como já foi referido, esta encontra-se no rim e a sua atividade leva à formação de angiotensina II, um importante mediador do aumento da PA pelo seu efeito vasoconstritor e pela sua ação estimuladora na secreção da aldosterona que leva à retenção hidrossalina. Esta enzima não está restrita ao rim, podendo ser produzida também no endotélio vascular mediando localmente a vasoconstrição. [13]

Os IECAs atuam por inibição da ECA, cancelando os seus efeitos pró-hipertensores facilitando a vasodilatação e diminuição da secreção de aldosterona. Outra ação importante na redução da PA é a síntese de substâncias vasodilatadoras como a prostaglandina E2 e prostaciclina e a inibição da degradação de bradicinina permitindo que esta continue a exercer um efeito vasodilatador adicional. Não obstante, a bradicinina intacta também possui propriedades broncoconstritoras e leva à ocorrência de tosse seca. [13]

Pela sua ação, os IECAs tem benefícios comprovados ao nível da hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, em doentes que tenham sofrido enfarte agudo do miocárdio [13][41][46][47], sendo considerados fármacos de primeira linha nessas situações, muitas vezes combinados com diuréticos tiazídicos ou bloqueadores  $\beta$  para prevenção e melhoria do prognóstico dessas mesmas situações. Não obstante, por terem efeito benéfico na modificação da resistência à insulina [8] também são utilizados para prevenção de diabetes tipo II em doentes de risco. Mesmo na diabetes já instalada estes medicamentos melhoram a função renal sendo aconselhados na presença de nefropatia diabética pela sua capacidade de redução da proteinúria. [5][8][13]

A grande maioria dos IECAs tem uma semivida e duração do efeito terapêutico suficiente para que o tratamento consista numa única administração diária [13] e isso permite uma maior adesão à terapêutica. [8] A principal exceção é o captopril que tem uma semivida muito menor e a sua absorção é reduzida na presença de alimentos. [13]

Nas reações adversas a esta classe de fármacos, a mais frequente é a ocorrência de tosse seca persistente em cerca de 20% dos doentes hipertensos tratados com IECA. [13] Como já foi referido, a causa é a inibição da degradação da bradicinina que conserva o seu efeito broncoconstritor. Esta situação não é de extrema gravidade, mas é aconselhada a substituição da terapêutica por exemplo para um antagonista do receptor da angiotensina II onde esse efeito secundário já não acontece. [13] Por outro lado é importante distinguir essa tosse seca, da tosse produtiva que pode ser indicador de uma situação mais grave como o edema pulmonar resultante de insuficiência cardíaca. [13]

Frequentemente pode ocorrer ainda hipotensão ortostática principalmente no início do tratamento e em doentes idosos, com doença renal crónica, insuficiência cardíaca e a tomar outros diuréticos ou vasodilatadores, pelo que é aconselhável nesses casos, iniciar a terapêutica com doses reduzidas aumentando progressivamente até atingir o efeito anti-hipertensor pretendido evitando essas reações adversas. [13]

Outros cuidados necessários têm prendem-se com a possibilidade de ocorrência de hipercaliémia pela depleção de aldosterona resultante do seu mecanismo de ação e administração concomitantes de outros fármacos que também provoquem aumento da concentração sérica de potássio como os AINE, diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio. No entanto esse efeito pode ser benéfico em terapia de combinação com outros diuréticos tiazídicos. [13]

Por fim, embora não muito frequente, o angiodema associado ao tratamento com IECAs pode ocorrer implicando uma substituição da terapêutica por exemplo para os ARA uma vez que estes estão contraindicados nesta situação. [13]

Tal como os diuréticos, geralmente os IECAs são bem tolerados pela população e até demonstram melhor eficácia em situações de insuficiência cardíaca e enfarte de

miocárdio, no entanto estão completamente contraindicados na gravidez pelo risco de malformações congénitas e fetopatia. [13] Por outro lado, estão mais indicados para indivíduos jovens com elevados níveis de renina plasmática e em situações de proteinúria e insuficiência cardíaca. [10]

### Antagonistas do Recetor da Angiotensina II (ARA)

Apesar de possuírem algumas propriedades semelhantes aos IECAs [8], os ARA possuem um mecanismo de ação mais específico e seletivo por inibição do recetor de angiotensina II que é o produto final da degradação do angiotensinogénio. [13]

Como já foi referido, existem dois tipos de ECA, uma de predominância renal, integrada no eixo renina–angiotensina–aldosterona e outra vascular. Acontece que os IECAs têm a sua maior ação ao nível da ECA renal permitindo a produção de angiotensina II no endotélio vascular. Os ARA não atuam na síntese da angiotensina II mas sim nos seus locais de ação, bloqueando preferencialmente o recetor da angiotensina II tipo 1 ( $AT_1$ ). Desta forma, bloqueia toda a ação da angiotensina II produzida quer por processos via ECA mesmo aquela produzida pelo endotélio vascular em vez de apenas bloquear parcialmente como nos IECAs. Ao inibir o  $AT_1$ , os ARA inibem os mecanismos de aumento da PA mediados pela ação da angiotensina nesse recetor  $AT_1$  (vasoconstrição, libertação de aldosterona e do péptido antidiurético e ativação do sistema nervoso simpático) e deslocam a angiotensina II para os recetores da angiotensina II tipo 2 ( $AT_2$ ) que não são bloqueados pelo efeito dos ARAs permitindo que os efeitos deste continuem a ser exercidos, nomeadamente a vasodilatação, inibição crescimento celular e reparação tecidual. Outra diferença no mecanismo de ação é que os ARA não interferem com a bradicinina; esta acaba por ser degradada perdendo-se o seu efeito vasodilatador mas compensado pela eliminação da tosse seca como efeito secundário. [12][13]

Tal como nos IECAs, a posologia recomendada recai numa única administração diária, à exceção de alguns fármacos de menor semivida como losartan, eposartan, valsartan e candesartan que necessitam de adaptação para duas doses diárias de forma a manterem o seu efeito terapêutico. Alguns estudos revelam que um aumento

da dose não vai trazer uma grande diminuição na PA, [48] contudo a combinação com um diurético tiazídico pode trazer melhorias significativas. [13]

Os ARA têm a vantagem de ter menos efeitos adversos que os IECAs ou mesmo outros anti-hipertensivos [48] sendo por isso bem tolerados. [8] Uma das maiores diferenças face aos IECAs é a ausência de tosse seca uma vez que não há interferência no metabolismo da bradicinina. [13] Apesar disso, acabam por ter efeitos secundários semelhantes aos IECA como o desenvolvimento de insuficiência renal, hipercaliémia e hipotensão ortostática, estando sujeitos aos mesmos cuidados que doentes medicados com IECA. A maior diferença ai é que estes não estão contra-indicados em doentes com angioedema apesar de requererem atenção especial nessas situações. [49][50] Nota: estes só devem ser utilizados em doentes que desenvolveram angioedema derivado do tratamento com IECAs quando houver uma indicação especial para isso.

Não obstante, a sua diferente ação tem revelado uma melhor resposta na redução do risco cardiovascular e desenvolvimento de LOA face aos IECA mostrando melhores resultados em doentes com nefropatia diabética [13], apesar de ainda assim os IECA mostrarem melhores benefícios em doentes que sofreram enfarte de miocárdio. [47] Não obstante, em caso de uma má tolerância ao IECA, o ARA pode ser utilizado nessas situações como alternativa terapêutica. [51]

Relativamente aos ARA surgiu a hipótese de a sua utilização poder levar ao aparecimento de cancro, no entanto, um estudo posterior não encontrou qualquer relação entre o uso de ARA e o aumento da incidência de cancro. [52]

Concluindo, apesar de tudo, ARAs e IECAs apresentam algumas utilidades terapêuticas semelhantes sendo que são muitas vezes indicados e situações de proteinúria e insuficiência cardíaca crónica.

### **Bloqueadores dos canais de Cálcio (BCC)**

Os BCC são divididos em dois grupos terapêuticos tendo em consideração o seu mecanismo de ação distinguindo assim, BCC dihidropiridínicos e BCC não dihidropiridínicos existindo ainda diferenças significativas na durabilidade do efeito anti-hipertensor entre eles. [13] Ambos são utilizados como fármacos de primeira linha

no tratamento da HTA e estão indicados na presença de algumas co-morbilidades como diabetes e doença coronária mas são na maioria das vezes, utilizados em terapia complementar ou de substituição de outros fármacos anti-hipertensivos. [5][13]

A contração muscular envolve para além de outros mecanismos a movimentação de cálcio para o interior da célula muscular. Aquando de um estímulo para a contração muscular, os canais cálcio abrem permitindo a entrada de cálcio no miócito onde se vai armazenando no retículo sarcoplasmático até uma concentração tal que por interação com a calmodulina ative a cinase que possibilita a ocorrência da contração muscular. São esses canais que vão ser bloqueados pela atividade dos BCC. [13]

Apesar de pertencerem à classe de BCC e possuírem uma eficácia semelhante no tratamento da HTA, dihidropiridínicos e não dihidropiridínicos tem efeitos farmacológicos diferentes. Os BCC não dihidropiridínicos actuam mais ao nível da condução nervosa diminuindo a frequência cardíaca exercendo um efeito inotrópico e cronotrópico negativo e por essa razão podem ser utilizados em doentes com taquicardia. No entanto, devido à sua ação ao nível da condução cardíaca, um dos efeitos adversos frequentes é a ocorrência de bradicardia pelo que devem ser utilizados com precaução em doentes em risco de desenvolver insuficiência cardíaca. [13] Apesar disso, alguns estudos revelam que com a utilização de BCC também se consegue uma redução da insuficiência cardíaca comparativamente com placebo, no entanto essa redução é inferior ao conseguido com outras classes anti-hipertensivas como os diuréticos, IECA e bloqueadores  $\beta$ . [42]

Tanto o verapamilo como o diltiazem podem originar obstipação e também interação farmacológica por inibição do citocromo P450 3A4 aumentando a concentração sérica de outros fármacos como ciclosporina, digoxina e alguns anti-hipercolesterolémicos. Dentro dessa subclasse, o diltiazem tem efeitos menos pronunciados. [13]

Por sua vez os BCC dihidropiridínicos não alteram a condução nervosa auriculoventricular ficando assim afastados da indicação em taquiarritmias mas possuem um forte efeito vasodilatador sendo que esse efeito é mais pronunciado para

os BCC dihidropiridínicos de primeira geração como a nifedipina. Por serem vasodilatadores potentes, um dos efeitos adversos é a ocorrência de taquicardia proveniente da atividade reflexa simpática sobre o baroreceptor, no entanto essa reação reflexa é mais evidente em formulações com pequena semivida. Assim como a estes está associada uma maior incidência de eventos CV, é preferível a opção por formulações com uma maior semivida, evitando-se essas complicações. Os restantes efeitos adversos dos fármacos dihidropiridínicos estão relacionados com a sua potente vasodilatação e são tonturas, cefaleias, edema, astenia, rubor e hipotensão. [8][13]

No geral, os BCC têm um efeito benéfico na prevenção do acidente vascular cerebral [40][42][47], na redução da hipertrofia ventricular esquerda e na redução da progressão da aterosclerose. [5]

Dentro das aplicações farmacológicas desta classe, BCC (verapamilo e nifedipina) têm a vantagem de poderem ser utilizados, embora com precaução, durante a gravidez e aleitamento. [13] Também tem especial interesse em idosos e em situações de angina de peito [10] e taquicardias como é o caso dos não dihidropiridínicos. [8][13]

### Bloqueadores $\beta$

Atualmente os bloqueadores  $\beta$  são considerados como terapêutica de primeira linha no tratamento da hipertensão arterial, no entanto, a sua principal utilização é em caso de existência de co-morbilidades como doença coronária, pós-enfarte de miocárdio, insuficiência cardíaca e diabetes, [13] onde demonstram ter resultados bastante favoráveis. [42] Também são muito utilizados em combinação com diuréticos tiazídicos. [13]

Todos os bloqueadores  $\beta$  apresentam uma eficácia semelhante no que toca à diminuição da PA, contudo as suas diferentes propriedades permitem diferenciá-los em quatro sub-classes terapêuticas caracterizadas em relação à cardioselectividade e à atividade simpaticomimética intrínseca (ASI). [13] De forma resumida temos: [8]

- Cardioselectivos com ASI: acebutol
- Cardioselectivos sem ASI: atenolol, bisoprolol, metropolol, nebivolol

- Não cardioselectivos com ASI: pindolol
- Não cardioselectivos sem ASI: propranolol, timolol

A cardioselectividade é definida pelo grau de ligação aos dois subtipos de recetor  $\beta$  ( $\beta_1$  e  $\beta_2$ ). Os dois subtipos encontram-se distribuídos predominantemente em alguns tecidos específicos o que lhes confere algumas atividades mais seletivas. O recetor  $\beta_1$  encontra-se em maior concentração no tecido cardíaco e renal enquanto o  $\beta_2$  está em maior concentração nos tecidos hepático, pancreático e pulmonar. [7]

A cardioselectividade é conferida por uma maior afinidade ao recetor  $\beta_1$  onde a atividade do bloqueador  $\beta$  leva à inibição da sua atividade intrínseca de aumento da frequência e contractilidade cárdica e libertação de renina. Por sua vez o recetor  $\beta_2$  possui atividades de broncodilatação, vasodilatação, secreção de insulina e glicogenólise. [7]

No mecanismo de ação dos bloqueadores  $\beta$  não está bem estabelecido qual o principal mecanismo de diminuição da PA. Essencialmente, as suas propriedades cronotrópicas e inotrópicas negativas levam a uma diminuição do *output* cardíaco e isso já explica em parte a diminuição da PA, no entanto a diminuição do *output* cardíaco é independente da diminuição da PA. [13] Por outro lado, os recetores  $\beta$ , principalmente os  $\beta_2$  que se encontram preferencialmente no tecido renal, ao serem inibidos, levam à depleção da libertação de renina, mais ainda, também nesta situação há uma fraca evidencia entre a inibição da libertação de renina com a eficácia antihipertensiva. Não obstante, a capacidade de inibição da libertação de renina e por conseguinte a inibição da produção de angiotensina II explicam a importância dos bloqueadores  $\beta$  na redução do risco CV. [13]

Os fármacos cardioselectivos são mais seguros e normalmente de eleição no tratamento da hipertensão em doentes com diabetes e asma em detrimento dos não cardioselectivos uma vez que nestes últimos há um maior risco de ocorrência de broncospasmo e vasoconstrição diminuindo o efeito anti-hipertensor e também ocorrência de hiperglicémia. [13] Contudo a cardioselectividade não é absoluta e para doses elevadas de fármaco, a cardioselectividade é perdida e o mesmo fármaco passa

também a ter efeito nos recetores  $\beta_2$ . A dose a que esse fenómeno acontece varia de individuo para individuo. [13]

À parte da cardioselectividade, os bloqueadores  $\beta$  podem ainda apresentar ASI. Nesses casos, o fármaco não vai ter ação de antagonista mas sim de agonista parcial do recetor  $\beta$  levando a uma estimulação mas em menor grau comparativamente a um agonista  $\beta$  puro. Esses fármacos têm pouca utilidade clinica e estão mais direcionados a doentes com insuficiência renal ou bradicardia, mas por não serem capazes de reduzir o *output* cardíaco nem a frequência cardíaca, eles parecem até levar a um aumento do risco de ocorrência de enfarte do miocárdio e da doença coronária. [13]

Existem variações farmacocinéticas entre os fármacos bloqueadores  $\beta$ , uma das mais marcantes é que alguns fármacos mais lipofílicos como o propranolol tem um maior grau de penetração no sistema nervoso central. Contudo ainda não se consegue relacionar a maior lipofilicidade com a maior incidência de efeitos secundários ao nível do sistema nervoso central como tonturas e sonolência. [13]

As reações adversas dos bloqueadores  $\beta$  têm a ver com a sua capacidade de inibir os efeitos do sistema nervoso simpático podendo originar bradicardia sinusal, bloqueios auriculoventriculares, insuficiência cardíaca quando iniciados com doses elevadas em doentes com antecedentes de disfunção ventricular esquerda ou agravamento da mesma quando esta já está instalada. [13] Outros como tonturas, perturbações gastrointestinais, alucinações, insónia e até mesmo broncospasmo, mesmo em fármacos cardioselectivos, em doentes predispostos ou com antecedentes de asma brônquica. [8] Pode ainda ocorrer agravamento do síndrome de Raynaud e aparecimento de extremidades frias devido á diminuição da perfusão periférica. Apesar de poderem provocar perturbações metabólicas como hipertrigliceridemia e hiperglicémia, também podem mascarar crises de hipoglicémia [8] período no qual é provável a ocorrência de um aumento da PA devida à vasoconstrição criada por ativação de recetores  $\alpha$ . [13]

Devido a esses acontecimentos, a sua utilização está contraindicada em situações de bradicardia sinusal, insuficiência cardíaca descompensada, bloqueios auriculoventriculares, asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crónica. Na

gravidez e lactação devem ser evitados e apenas se necessária, a sua utilização requer cuidado especial.[8][13]

Se necessário recorrer à interrupção da terapêutica, esta requer um programa de desmame que pode ir até duas semanas para evitar o síndrome de abstinência por hipersensibilidade do recetor  $\beta$  de forma a prevenir crises de angina de peito, enfarte de miocárdio, taquicardias, aumento abrupto da PA e mesmo morte em doentes com doença coronária. [13]

Pelo seu mecanismo de ação, os bloqueadores  $\beta$  também podem desencadear situações de hiperglicemia e aumento do colesterol sérico, no entanto os seus efeitos podem ser minimizados pela utilização de fármacos com atividade inibitória também ao nível do recetor  $\alpha$  como o carvedilol, sendo este o bloqueador  $\beta$  mais indicado em doentes com diabetes. [13]

A eficácia face à redução e prevenção de DCV é questionável, existindo estudos que revelam uma menor eficácia dos mesmos comparativamente com os BCC em relação à mortalidade Cardiovascular [53], no entanto os bloqueadores  $\beta$  apresentam benefícios na redução do risco CV em situações de enfarte do miocárdio e angina de peito [13] sendo preferível nessas situações a utilização de fármacos sem ASI [8]. Também parecem ter mais efeitos secundários [54] mas é possível contorná-los com uma escolha mais racional dos fármacos por exemplo utilizando fármacos mais recentes como carvedilol e nebivolol que parecem ser mais eficazes que os bloqueadores  $\beta$  tradicionais como o atenolol e metoprolol [55][56][57] e fármacos mais cardioselectivos de forma a prevenir crises de broncospasmo. [8]

### Fármacos de segunda linha

Por vezes a monoterapia não é suficiente para se conseguir o efeito anti-hipertensivo desejado, assim o médico prescreve fármacos em terapia combinada de forma a atingir o objectivo terapêutico ou para colmatar algumas lacunas ou efeitos adversos dos fármacos utilizados. Para além de associações entre as várias terapêuticas de primeira linha, existem outros fármacos que apenas são utilizados de forma a melhorar o efeito ao nível da PA e dos eventos CV desses primeiros. Entre

esses encontramos os agonistas  $\alpha_2$  centrais, inibidores da renina e vasodilatadores diretos. [13]

### Agonistas $\alpha_2$ centrais

Dentro deste grupo encontramos a clonidina e metildopa como os fármacos mais frequentemente utilizados. O seu efeito anti-hipertensivo deve-se à estimulação dos recetores adrenérgicos  $\alpha_2$  centrais. Por ativação desses recetores há uma redução da estimulação simpática o que facilita a atividade parassimpática, resultando numa diminuição da frequência cardíaca, diminuição da resistência vascular periférica, do *output* cardíaco, da atividade da renina plasmática e da atividade reflexa do barorreceptor. [13]

Por actuarem a nível essencialmente central, podem ocorrer algumas reações adversas quando utilizados em doses elevadas como depressão, tonturas e hipotensão ortostática. Também a clonidina demonstra uma elevada incidência de efeitos anticolinérgicos como a retenção hidrossalina, desta forma devem ser utilizados com especial atenção em idosos, e sempre que possível, evitar a tratamento crónico com estas moléculas. [13]

Sempre que necessária a descontinuação da terapêutica, à semelhança do que acontecia com os bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos, deve haver um período de desmame pois a interrupção abrupta pode causar hipertensão reflexa por aumento da libertação de noradrenalina. [13]

Por interação com os bloqueadores  $\beta$  pode ocorrer exacerbação de tremores e dores de cabeça [13], e á semelhança destes, os agonistas  $\alpha_2$  estão contraindicados nos bloqueios auriculoventriculares. [8] Quando administrados conjuntamente, a interrupção da terapêutica deve ser gradual para os dois fármacos para evitar crises hipertensivas [8], descontinuando primeiro o bloqueador  $\beta$  e só depois o agonista  $\alpha_2$ . [13]

A ocorrência de hepatite e anemia hemolítica está mais associada ou uso de metildopa. Esta também provoca um aumento das transaminases hepáticas sendo que

a sua utilização deve ser suspensa rapidamente se os seus valores plasmáticos aumentarem muito, pois podem indicar a ocorrência de uma hepatite fulminante. [13]

Os agonistas  $\alpha_2$  de ação central não tem uma utilização muito disseminada, no entanto a sua maior aplicação terapêutica é ao nível da hipertensão induzida durante a gravidez, sendo considerados como agentes de primeira linha nessa situação. [13]

### Inibidores da renina

Esta é uma classe farmacológica que atua ao nível do eixo renina-angiotensina-aldosterona e atualmente o aliscireno é o fármaco que representa esta classe. Este tem indicação para ser utilizado não só em terapia combinada com um diurético tiazídico mas também em regime de monoterapia. Este fármaco só não está indicado para primeira linha pois ainda não foram elaborados muitos estudos que avaliem e comprovem detalhadamente os benefícios da sua utilização na diminuição da ocorrência de eventos CV e também por ser uma molécula recente que ainda não dispõem de genérico fazendo com que este se torne um medicamento mais caro do que os utilizados em primeira linha. [58]

O seu mecanismo de ação é por inibição direta do eixo renina-angiotensina-aldosterona no local de ativação da renina, diminuindo a sua concentração plasmática que se reflete na diminuição da PA. [58] A sua formulação apresenta um longo tempo de semivida que permite uma única posologia diária.

O seu efeito anti-hipertensivo é semelhante ao dos fármacos de primeira linha [13] tanto em doentes jovens como idosos [59] e é potenciado pela administração conjunta com outros fármacos de primeira linha [60], no entanto para doentes com elevado risco CV, está contraindicada a associação com IECAs devido à maior incidência de efeitos adversos. [61][62]

Dentro dos efeitos adversos, os mais frequentes são a hipercaliémia em diabéticos ou idosos e outros comuns aos das outras classes modificadoras do eixo renina-angiotensina-aldosterona (IECA e ARA) que ocorrem pelos mesmo mecanismos que os anteriores. Também pode ocorrer angioedema e portanto mais uma vez, deve-se ter cuidado aquando da combinação de aliscireno com IECAs ou ARAs em doentes

com risco acrescido de desenvolvimento de DCV. [58] Também estão contraindicados na gravidez pelo seu efeito teratogénico. [13]

Contudo, a administração prolongada em tratamento combinado tem revelado efeitos benéficos em doentes com LOA. [63]

### **Vasodilatadores diretos**

Estes fármacos provocam uma vasodilatação por mecanismos diferentes dos já explicados anteriormente e ao contrário do aliscireno nunca devem ser utilizados em monoterapia para a hipertensão. Estes devem ser utilizados em combinação com outros anti-hipertensivos quando esses outros por si só não conseguem diminuir a PA até ao nível pretendido. [13]

O mecanismo de ação consiste em provocar o relaxamento da musculatura vascular levando a vasodilatação e conseqüente diminuição da PA. No entanto, por terem um efeito vasodilatador bastante potente, a PA decai tanto que pode ocorrer retroação ao nível do baroreceptor aumentando a estimulação simpática com aumento do fluxo e frequência cardíaca e da libertação de renina levando muitas vezes á ocorrência de hipotensão. Para além disso, também há um aumento da angina de peito aquando da utilização destes fármacos. É possível evitar isso utilizando um fármaco que bloqueie o efeito baroreceptor como os bloqueadores  $\beta$  ou BCC não dihidropiridínicos. [13]

Um dos fármacos aqui utilizados é o minoxidil que para além de vasodilatador também possui aplicabilidade cosmética nomeadamente no crescimento capilar devido ao seu efeito secundário (hirsutismo). Neste os seus efeitos de baroreceptor são extremamente fortes podendo mesmo desencadear insuficiência cardíaca pela enorme retenção hidrossalina que provoca. Esse efeito pode ser minimizado com a junção de um diurético de ansa ao tratamento. [13]

Este fármaco está então reservado para situação de hipertensão difícil de controlar e para administração na gravidez. [13]

## Capítulo 4 – Farmacoterapia

---

A farmacoterapia medicamentosa da HTA tem como objetivo a diminuição da PA para níveis adequados que permitam a redução do risco de ocorrência de eventos CV. Para além disso deve tentar-se também um melhor controlo e sempre que possível a regressão das LOA. [5]

### Quando começar o tratamento

Atualmente as recomendações para terapêutica da HTA possuem algumas evidências, com base estudos já realizados, quanto aos benefícios da terapêutica anti-hipertensiva em relação à redução do risco CV e regressão das LOA, que permitem ao clínico uma melhor abordagem à terapêutica a instituir relativamente ao início do tratamento, objetivo de PA a alcançar e estratégia terapêutica a instituir tendo em conta os diferentes enquadramentos em que a HTA pode estar presente. [64][65][66]

De acordo com as *guidelines* de 2013 da SEC [5], assim como as anteriores [67] e outras de outras entidades, o tratamento farmacológico deve ser iniciado mesmo em doentes com HTA de grau 1 onde o tratamento não farmacológico não conseguiu a diminuição da PA até ao objetivo terapêutico pretendido, definido pela presença ou ausência de co-morbilidades ou outros fatores de risco preexistentes. Por outro lado, doentes com PA normal-alta também devem estar sujeitos a tratamento farmacológico quando são considerados doentes de risco.

Para doentes hipertensos com HTA de grau 2 ou 3, ou mesmo em hipertensos de grau 1 de alto risco, há forte recomendação para o tratamento farmacológico uma vez que a PA elevada é um importante fator de risco para o aparecimento e progressão de DCV. [64] Já para doentes de baixo risco em grau 1, apesar de o tratamento farmacológico ser aconselhado, não há grandes evidências do benefício do tratamento, existindo mesmo algumas fontes que afirmem que o tratamento deve ser iniciado apenas em hipertensos de grau 1 de elevado risco [68], contudo, considera-se importante o início da terapêutica mesmo em doentes de baixo risco pois um elevado tempo de espera com a PA elevada, pode elevar o risco CV para níveis que podem não ser reversíveis com o tratamento. [69] Por outro lado, existem fármacos seguros e

baratos que juntamente com uma avaliação cuidada e personalizada do doente, vão aumentar a eficácia do tratamento e ajudar a prevenir situações de risco CV. [5] De igual forma, de acordo com as recomendações da SEC, para idosos com HTA grau 1 o tratamento é recomendado, mesmo que os estudos onde os autores se basearam tenham utilizado doentes hipertensos idosos com HTA de grau 2 e 3. [70][71]

Para doentes com PA normal alta, a recomendação começa sempre pelo tratamento não farmacológico, a menos que o doente pertença à categoria de risco alto ou muito alto, devido à presença de outras co-morbilidades concomitantes onde se deve iniciar a terapêutica farmacológica de acordo com essas indicações. Contudo, as evidências que suportam essas recomendações limitam-se a alguns estudos pouco significativos onde os resultados não foram bem claros. [70][71][72] Já para indivíduos jovens com HTA sistólica isolada não há evidências que revelem o benefício do tratamento pelo que a intervenção terapêutica deve basear-se apenas em modificações do estilo de vida com um acompanhamento apertado para poder prevenir e prevenir o agravamento de algum fator de risco que venha a ocorrer. [5]

### Alvos de PA

De acordo com as *guidelines* preexistentes, são estabelecidos dois objetivos principais para a PA final que o doente deve alcançar de acordo com o seu nível de risco. [71]

- PA < 140/90 mmHg para doentes de risco baixo a moderado
- PA < 130/80 mmHg para doentes de elevado risco

Não obstante de a diabetes pertencer à categoria de alto risco em doentes hipertensos, as recomendações mais recentes sugerem que se esses doentes atingirem uma PA inferior 140/90 mmHg já é suficiente para a prevenção de DCV. [27]

Assim sendo, em doentes com baixo a moderado risco, com a redução da PAS para menos de 140 mmHg, comprovou-se a redução do risco CV total. Todavia estes dados foram obtidos com base em estudos onde foram avaliados doentes pertencentes à categoria de risco elevado. [73][74] De igual forma, o tratamento

hipertensor em idosos conseguiu prevenir a ocorrência de eventos CV apesar da média de PA alcançada não ter sido inferior a 140 mmHg. [75]

Em doentes de alto risco a recomendação é de uma PA < 130/80 mmHg, pois é necessário um controle mais apertado da PA para prevenir a ocorrência de eventos CV, contudo dependente das co-morbilidades existentes isso pode variar. [5]

Por exemplo, para doentes com diabetes nunca se conseguiram obter valores de PA abaixo de 130/80 mmHg nos estudos efetuados [25] [76], exceto em diabéticos normotensos. [72] No entanto, consegue-se verificar a eficácia da redução da PA na redução de eventos CV e ainda não se encontraram resultados significativos que comprovem que uma redução abaixo de 130/80 mmHg seja mais vantajosa em termos da redução de eventos CV comparativamente à redução abaixo de 140/90 mmHg. [77] O mesmo se pode constatar para indivíduos com antecedentes de episódios cerebrovasculares, onde nunca se conseguiu uma redução abaixo de 130/80 mmHg e não se comprova a melhor eficácia para uma PA mais baixa. [78]

Ainda em doentes com doença renal crónica para além de ainda não estar completamente estabelecido o benefício da diminuição da PA na prevenção da deterioração renal ou insuficiência renal, não se consegue estabelecer a vantagem de uma diminuição mais drástica na PA. [79][80]

Tendo em conta essas situações, levantam-se questões acerca de se será benéfico optar sempre por valores de PA mais baixos possível ou não. Alguns autores defendem que quanto menor o patamar de PA melhor é para o doente mas como nos casos anteriores, há situações em que é difícil comprovar um melhor benefício para menores valores de PA, pelo que muitas vezes se opta pela hipótese da “curva em J” onde se assume que o benefício da diminuição da PA em valores baixos, é menor do que o benefício da redução da mesma quando os valores se encontram elevados. Essa hipótese é assegurada pelo facto de existirem limites fisiológicos, dentro dos quais a PA se deve encontrar para que o organismo consiga manter as suas funções, nomeadamente a regulação do fluxo sanguíneo para os órgãos sendo que esses limites podem ser elevados na existência de uma doença vascular. [5]

## Farmacoterapia

Como foi sendo referido durante a parte da farmacologia, existem alguns fármacos que são considerados como terapêutica de primeira linha no tratamento da HTA. Essa distinção entre fármacos de primeira linha e fármacos opcionais tem a ver com o conhecimento proveniente de estudos, relativo às moléculas e seus efeitos no organismo sendo considerados de primeira linha aqueles que demonstram uma redução do risco CV e menor incidência de reações adversas nos doentes medicados. [13] Desta forma existem cinco fármacos considerados de primeira linha: Diuréticos, IECA, ARA, BCC e bloqueadores  $\beta$ .

Segundo as *guidelines* do *Seventh Report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7)*, [14] baseadas nos resultados do estudo *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* [81], recomendam a utilização de diuréticos, principalmente tiazídicos como o fármaco de eleição no tratamento da HTA, uma vez que comparativamente aos outros fármacos de primeira linha, e para doentes sem indicações especiais, foram esses que apresentaram uma mais significativa redução da mortalidade e morbidade relacionada com eventos CV. As evidências parecem ser tao importantes que é aconselhado, salvo contra-indicação para tal, aquando dum regime de politerapia para a HTA, a utilização de um diurético na combinação. [13] Não obstante dessa indicação, a utilização dos restantes fármacos de primeira linha também é recomendada para início da terapêutica [5] uma vez que estes também demonstraram benefícios na redução da ocorrência de eventos CV nos doentes sem indicações especiais.

A lista de fármacos de primeira linha é mais ou menos consensual mas a ordem de preferência entre uma ou outra classe nem sempre o é. Enquanto as *guidelines* americanas optam pelos diuréticos como primeira escolha, nas *guidelines* da SEC, considera-se que a redução do risco CV é independente da terapêutica utilizada [67] e optam por uma estratificação dos doentes principalmente pela idade e etnia mas nem sempre os diuréticos são primeira escolha. Assim recomendam:

- Doentes com idade inferior a 55 anos: IECA;

- Doentes com idade superior a 55 anos ou de etnia negra: BCC ou diuréticos tiazídicos. [67]

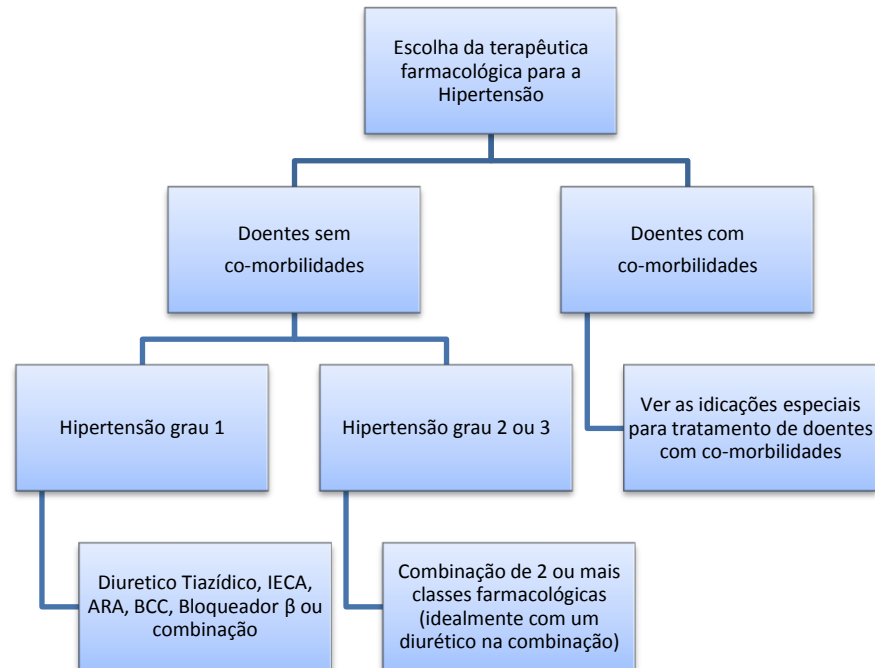
A maior controvérsia em relação aos fármacos de primeira linha recai sobre os bloqueadores  $\beta$  pois parecem ter menos apetência para redução de eventos CV do que os restantes fármacos de primeira linha. [82][83][84][85] Apesar de que essas evidências se baseiam em estudos em que o bloqueador  $\beta$  estudado foi o atenolol (existindo a hipótese de apenas esse apresentar essas limitações), as recomendações da SEC especificam que o uso de bloqueadores  $\beta$  se deve restringir para quando outros fármacos de primeira linha não puderem ser utilizados. Contudo é importante referir que os bloqueadores  $\beta$  também reduzem o risco CV e sim, deve ser utilizado quando outros fármacos de primeira linha não o podem ser antes de se passar para terapêuticas mais agressivas. Mais ainda, essa classe apresenta grandes benefícios em terapia combinada com outros fármacos anti-hipertensivos em hipertensos sem indicações especiais.

### **Algoritmo terapêutico em doentes sem indicações especiais**

Tendo em conta as observações feitas, em doentes sem indicações especiais, o racional terapêutico a seguir (com base nas indicações americanas) é o seguinte:

**Figura 4.1:** Algoritmo base do tratamento da hipertensão

Fonte: Adaptado de Dipiro J., Talbert R., Yee G., Matzke G., Wells B., Posey L., Pharmacotherapy a pathophysiologic Approach, 7ª ed. [13]



Legenda: IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA = antagonista dos recetores da angiotensina II, BCC = bloqueador dos canais de cálcio

### Algoritmo terapêutico em doentes com indicações especiais

Como já foi anteriormente referido, muito raramente a HTA apresenta-se isolada num mesmo doente, é muito frequente a existência de outras co-morbilidades concomitantes que acabam por condicionar o tratamento em doentes hipertensos. As recomendações do JNC7 determinam seis dessas condições especiais e demonstram o algoritmo terapêutico que apresenta melhores benefícios ao tratamento de doentes hipertensos nessas condições. [14]

#### *Insuficiência cardíaca*

A insuficiência cardíaca é uma patologia caracterizada pela diminuição da capacidade funcional do coração resultando na diminuição do volume de ejeção cardíaco [13] e é uma das complicações associadas à progressão da HTA sendo esta o seu principal fator de risco. [5] Por esse motivo, a utilização de medicação anti-hipertensiva adequada revela-se no maior benefício na prevenção desta patologia [41]

mesmo em idosos. [86] A terapêutica de primeira linha nestes casos consiste numa combinação de IECA e diuréticos uma vez que os IECA, para além de um controle efetivo da PA demonstraram a melhor redução da mortalidade e morbidade CV [87] e os diuréticos tem importante papel na redução do edema associado à insuficiência cardíaca. Não só os diuréticos tiazídicos como também os diuréticos de ansa têm indicação nesta situação especialmente em casos mais avançados de insuficiência cardíaca. [13] Dentro dos bloqueadores  $\beta$ , o bisoprolol, carvedilol e metropolol demonstram muito bons resultados na redução da mortalidade e morbidade cardiovascular. [87]

No entanto, a dose inicial de IECA deve ser ajustada numa situação de exacerbação da insuficiência cardíaca, onde ocorre um aumento de renina plasmática, que associada ao efeito terapêutico dos IECA pode desencadear hipotensão ortostática, para além de outros fenómenos de primeira dose. [13]

Como o alvo terapêutico é baixo (120/80 mmHg), apesar de em estudos quase nunca se atingir esse patamar, uma combinação de fármacos é necessária. [13] Assim, os bloqueadores  $\beta$ , surgem como outro dos componentes de primeira linha no tratamento de hipertensos com insuficiência cardíaca. Semelhantemente aos IECAs, é necessário uma adaptação do doente ao seu efeito terapêutico sendo que um aumento lento e gradual da dose é necessário, começando com pequenas doses e aumentando até se obter o efeito pretendido ou até onde o doente tolerar evitando o risco de exacerbação da insuficiência cardíaca. [13]

Quando mesmo usando essas três classes terapêuticas em simultâneo, ainda não se consegue atingir o alvo terapêutico pretendido, seja na redução da PA seja na redução do risco CV, é aceitável a utilização de ARA ou diuréticos antagonistas da aldosterona. [13]

Apesar das semelhanças entre ARA e IECA, os ARA apresentam uma menor eficácia no tratamento da HTA com insuficiência cardíaca comparativamente com os IECA [88] e com os diuréticos. [81] Alguns estudos revelam ainda que comparativamente com outros grupos terapêuticos, sem influência no eixo renina-

angiotensina-aldosterona, a utilização de ARA não foi mais eficiente na redução das hospitalizações por insuficiência cardíaca. [78][89]

Não obstante, os ARA são uma ótima alternativa para doentes que apresentam efeitos adversos relacionados com a utilização de IECAs [40] e podem ser adicionados à terapêutica *standard* em detrimento dos IECAs. [90]

Outra classe farmacológica com benefício na redução da morbidade e mortalidade CV são os diuréticos antagonistas da aldosterona que podem ser adicionados à terapêutica *standard*. [91] Contudo, a utilização de ambos ARA e diuréticos antagonistas da aldosterona em adição à terapêutica convencional em simultâneo não é aconselhada devido ao risco de desenvolvimento de hipercaliémia. [87]

Ainda na insuficiência cardíaca associada à hipertensão há que ter em conta que a HTA é um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão da doença mas que a PA elevada pode não estar presente com a progressão da insuficiência cardíaca. Esse facto requer uma sensibilidade especial por parte do clínico aquando do diagnóstico e prescrição. [5]

### ***Pós-Enfarte de miocárdio***

No enfarte de miocárdio ocorre uma redução ou mesmo interrupção do fluxo sanguíneo ao músculo cardíaco. Essa diminuição do aporte de oxigénio vai provocar uma lesão ou morte local do miocárdio comprometendo a função cardíaca. [10]

Para terapêutica de primeira linha, são recomendados os bloqueadores  $\beta$  sem ASI pois pelo seu efeito terapêutico, melhoram o aporte de oxigénio e provocam uma diminuição da estimulação adrenérgica ao nível cardíaco diminuindo o risco de um novo enfarte ou mesmo morte. [13] Estes também demonstram evidência de melhores benefícios após o enfarte. [42]

Outro fármaco a adicionar aos bloqueadores  $\beta$  são os IECAs pois evidenciam melhorias na função cardíaca aquando da sua utilização e também no remodelamento miocárdico reduzindo assim o risco de recorrência de um novo enfarte. [13]

Apesar desses serem os dois principais fármacos a utilizar, considera-se adequada a utilização de ARA quando há contraindicação ou baixa tolerabilidade do doente aos IECAs. [13]

O alvo terapêutico é de <130/80 mmHg e à semelhança da insuficiência cardíaca. As *guidelines* do JNC7 consideram como coadjuvante da terapêutica a utilização de antagonistas da aldosterona advertindo para o cuidado de especial monitorização dos níveis de potássio sérico pelo risco de desenvolvimento de hipercaliémia. [14]

### ***Doença cardíaca coronária***

Dentro desta descrição de doença cardíaca coronária enquadram-se as situações de angina aguda ou crónica e enfarte agudo de miocárdio, ambos fenómenos relacionas com situações de isquemia cardíaca e são a causa mais frequente de LOA associada à hipertensão. [13]

Dependendo se a doença se encontra em estado agudo ou crónico, a indicação terapêutica pode ter algumas alterações, contudo, a base terapêutica nesta condição é através dos bloqueadores  $\beta$  sem ASI pois a sua apetência para otimizar o consumo de oxigénio e reduzir a PA fazem com que estes sejam os fármacos que acarretam um maior benefício a esse tipo de doentes. [13]

O alvo terapêutico nestas situações é <130/80 mmHg [13] e isso implica por vezes a utilização de mais fármacos em adição aos bloqueadores  $\beta$ .

Nas situações de angina ou enfarte agudos, o arsenal terapêutico já vai variar ligeiramente, sendo que uma associação entre bloqueadores  $\beta$  e IECA parece ser a mais favorável no controle da isquemia e diminuição da PA. [92][93]

Já para situações de angina crónica, os BCC são uma alternativa viável. No caso dos BCC não dihidropiridínicos, estes são eficazes mesmo em primeira linha, já os BCC dihidropiridínicos apenas devem ser utilizados em adição aos bloqueadores  $\beta$  para situações de angina crónica. [13]

Ambos BCC não dihidropiridínicos e bloqueadores  $\beta$  conseguem otimizar o consumo de oxigênio no miocárdio e diminuem a PA, no entanto, os BCC dihidropiridínicos e mesmo os bloqueadores  $\beta$  com ASI podem provocar um aumento da estimulação a nível cardíaco pelo de devem ser evitados e quanto muito, utilizados em adição aos fármacos de primeira linha para esta condição (especialmente os BCC dihidropiridínicos). [5]

Quando necessário diminuir ainda mais o risco CV é viável a utilização de IECA, ARA (em alternativa aos IECA) ou diuréticos pois embora nenhum aporte benefícios diretos ao nível da isquemia, permitem uma maior redução da PA diminuindo o risco CV [94]. Contudo é necessário um bom senso na prescrição desta terapêutica pois apesar do alvo terapêutico ser  $< 130/80$  mmHg, uma diminuição muito acentuada da PA pode comprometer o aporte de oxigênio ao musculo debilitado por diminuição da perfusão, provocando um agravamento da função cardíaca. [13] Levanta-se mais uma vez aqui a questão de se é viável a redução acentuada da PA, no entanto um estudo demonstrou que realmente ocorreram menos incidentes em doentes com a PA  $< 140$  mmHg. [95]

Concluindo, os bloqueadores  $\beta$  sem ASI e os BCC não dihidropiridínicos devem ser a escolha de eleição na doença cardíaca coronária pois são os que apresentam um melhor alívio sintomático na angina [5] podendo depois ser associados aos outros anti-hipertensivos para redução do risco CV. [42]

### *Diabetes mellitus*

A diabetes é uma síndrome que leva a muitas alterações a nível orgânico de entre as quais, situações a nível cardiovascular. Para além da PA elevada estar presente em muitos doentes diabéticos, [96] as complicações cardiovasculares são a principal causa de mortalidade na diabetes [13], pelo que uma manutenção e controle apertado da PA devam ser executados para prevenção de complicações. [5]

O alvo terapêutico estipulado é de  $< 130/80$  mmHg, [13] contudo, pela falta de estudos com alguma significância, não está claro o quão benéfico é o tratamento visando uma PAS  $< 140$ , da mesma forma que não há evidências significativas de que se devam adotar limites mais baixos quando há presença de outras doenças

microvasculares associadas uma vez que nos estudos existentes [97][98] os anti-hipertensivos utilizados não tiveram efeito evidente na retinopatia nem neuropatia. [99]

Desta forma as *guidelines* Europeias recomendam o início da terapêutica quando a PA se encontra superior a 140 mmHg visando o objetivo < 140 mmHg. [5] Mais uma vez, essas reforçam que não está bem estabelecido o quão baixo deve ser o alvo terapêutico, uma vez que os melhores estudos da redução de eventos CV em diabéticos apenas obtiveram uma PA média de 139 mmHg [100] constatando que não há evidências de redução do risco CV abaixo de 130 mmHg. [101][102]

Baseando-se na eficácia e tolerabilidade do doente ao fármaco prescrito, bem como nas co-morbilidades existentes [5], escolha preferencial no tratamento anti-hipertensivo em doentes diabéticos recai sobre os IECAs ou em alternativa os ARA uma vez que estes possuem um forte efeito nefroprotector, benéfico uma vez que na diabetes existe muitas vezes doença renal em simultâneo. [5][13]

Apesar de qualquer uma dessas classes terapêuticas desempenhar um bom papel quer na redução da PA, que na redução do risco CV [13] o controle da PA em doentes diabéticos é difícil e requer a utilização de uma terapêutica de combinação. [5] Porém, IECAs e ARAs não devem ser prescritos em simultâneo em doentes de alto risco. [62]

A segunda linha de tratamento nestes doentes consiste na administração de um diurético preferencialmente tiazídico. [5][13]

Quando ainda assim os alvos terapêuticos não são alcançados, podem ser utilizados em associação aos anteriores os BCC e bloqueadores  $\beta$ . [5] Embora apresentem benefícios ao tratamento, não tao evidentes como os anteriores, principalmente IECA e ARA [103], estes fármacos devem ser prescritos com algum cuidado. De entre os BCC, os não dihidropiridínicos parecem ser melhores protetores da atividade renal comparativamente aos dihidropiridínicos. [13] Os bloqueadores  $\beta$  não seletivos pela sua ação a nível simpático podem mascarar muitos dos sintomas de uma crise hipoglicémica e, por isso, a sua prescrição deve ser feita mais propriamente

a doentes que aparentem ter um melhor controle dos seus níveis glicêmicos, pois ao mascarar uma crise hipoglicêmica, os mecanismos reflexos do organismo mediados por baixos níveis de glucose podem levar a uma exacerbação da HTA. [13]

### *Doença renal*

Muitos dos mecanismos de regulação da PA pertencem ao domínio renal, pelo que se torna claro que uma disfunção a nível renal pode afetar a manutenção da PA. Por outro lado, a própria hipertensão pode desencadear e agravar problemas renais. Essa progressão da doença ainda é mais evidente quando existe hipertensão associada a diabetes que por sua vez acarreta problemas a nível renal. [13] Como a doença renal se caracteriza pela presença de proteínas na urina, um dos alvos terapêuticos no tratamento da HTA associada a doença renal, para além da PA <130/80 mmHg [13] é a redução da proteinúria uma vez que alguns estudos associam a ocorrência de proteinúria à maior incidência de eventos CV. [104] Das várias classes terapêuticas, as que aparentam trazer mais benefícios na melhoria da proteinúria, são os fármacos que atuam ao nível do eixo renina-angiotensina-aldosterona mesmo que a nefropatia não tenha diabetes associada. [105] Estes fármacos conseguem a diminuição da pressão intraglomerular, conferem nefroprotecção e portanto evitam ou atrasam a progressão da doença renal. Porém ainda não está claro se a protecção renal é diretamente relacionada com os efeitos no eixo renina-angiotensina-aldosterona, ou pela diminuição da PA. [13]

Não obstante, á semelhança do que se sucedia com a diabetes, a PA é de difícil controlo e requer uma terapêutica combinada. [5] À parte dos IECAS e ARAs que são considerados como primeira linha nesta situação pela sua ação nefroprotectora, [13] que ainda assim não devem ser administrados concomitantemente, [62] a terapia pode ser incrementada com a associação de um diurético tiazídico ou de ansa pois este parece ser mais eficaz quando a taxa de filtração glomerular é mais reduzida. [5] Apesar de tudo os BCC embora não tao eficazes na prevenção da proteinúria, em alguns casos (prevenção da doença renal terminal) podem ser preferíveis aos diuréticos. [106]

### *Doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral)*

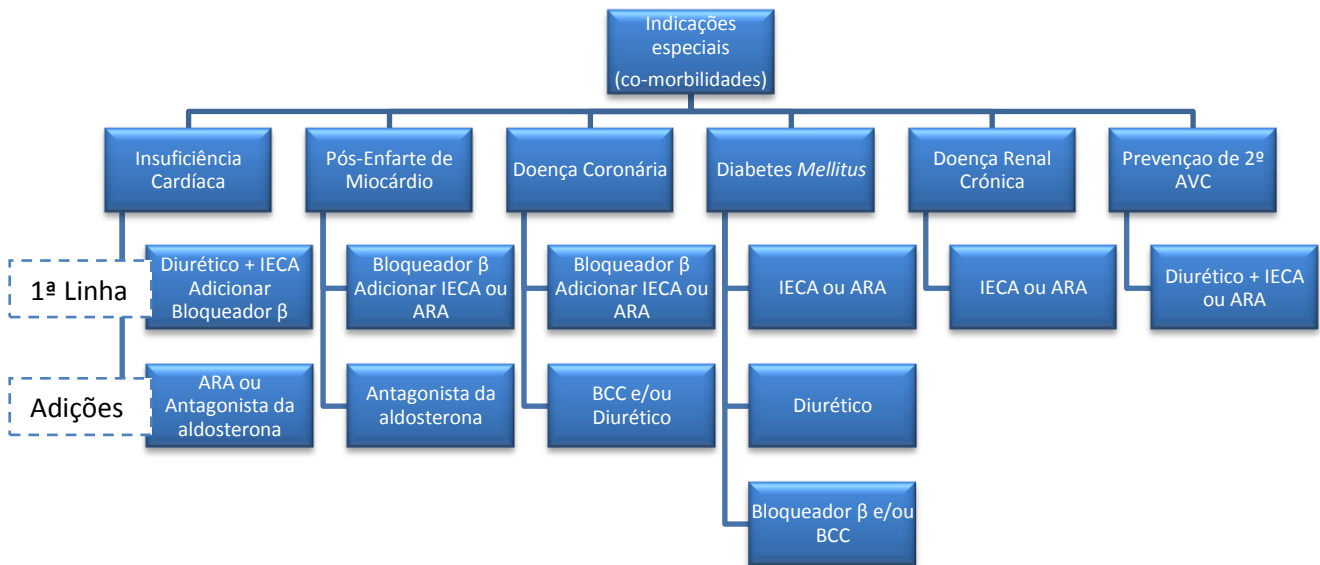
O Acidente Vascular Cerebral (AVC) pode ocorrer como complicação da hipertensão. Quando em fase aguda e na presença de PAS > 160 mmHg há evidências de que pode ser útil a administração de lisinopril ou atenolol. [107]

Contudo, o maior nível de atuação nem sempre é na situação aguda, mas sim na prevenção da ocorrência de um AVC secundário. [13] O alvo terapêutico considerado adequado é o de uma PA inferior a 130/80 mmHg tendo em conta que esse acaba por ser um “objetivo secundário” uma vez que a prioridade é sempre estabilizar o doente após uma crise aguda e só depois dessa estabilização é que se prioriza a redução da PA. [13] Essa meta é mantida apesar de não existirem evidências de que a PA abaixo desses valores possa efetivamente prevenir a ocorrência de um novo AVC [5], todavia, considera-se que o realmente importante é a redução da PA permitindo a utilização de qualquer fármaco nesse sentido. [5]

As melhores evidências de benefício do tratamento recaem na combinação entre diuréticos e IECAs. [108] Os ARAs também podem ser utilizados por terem demonstrado bons efeitos cérebro-protetores. [109] Parece ainda existir boa evidência ao tratamento com BCC para prevenção do AVC [42] contudo a terapêutica mais aceite é mesmo a combinação de diuréticos e IECAs.

**Figura 4.2:** Algoritmo terapêutico da hipertensão arterial para doentes com co-morbilidades.

Fonte: Adaptado de Dipiro J., Talbert R., Yee G., Matzke G., Wells B., Posey L., *Pharmacotherapy a pathophysiologic Approach*, 7ª ed. [13]



Legenda: AVC = acidente vascular cerebral; IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA = antagonista dos recetores da angiotensina II, BCC = bloqueador dos canais de cálcio.

### Populações com condições especiais

Não obstante dessas indicações especiais para doentes hipertensos com outras co-morbilidades, existem vários tipos de população que requerem atenção especial face às suas características.

#### *Idosos*

Com o avançar da idade, fisiologicamente algumas funções vão ficando degradadas. A função renal deteriora-se, as paredes dos vasos ficam mais rijas e com tudo isso a PA fisiológica acaba por ser alterada. Consequentemente, muitos idosos apresentam Pressão Sistólica Isolada mesmo que a PAD esteja nos limites normais. [13]

A maior incidência de morbidade e mortalidade CV parece estar mais intimamente relacionada com a PAS do que com a PAD em doentes idosos, pelo que dada a sua condição fisiológica estes carecem de atenção especial na prevenção de eventos CV e LOA. [14]

Pela dificuldade em diminuir a PAS nestes doentes, existem melhores evidências da redução da PAS para menos de 150 mmHg quando esta se encontra superior a 160 mmHg do que propriamente para < 140 mmHg. Desta forma considera-se que iniciar a terapêutica para uma PAS > 160 mmHg com um alvo terapêutico < 150 mmHg é aceitável no tratamento da hipertensão em idosos, salvo idosos com mais de 80 anos, onde as recomendações europeias consideram que o início da terapêutica deve começar para PAS > 140 mmHg visando um alvo terapêutico de PAS <140 mmHg contando que os indivíduos sejam saudáveis. [5] Ainda assim um estudo realizado em doentes com mais de 80 anos, medicados com diuréticos e quando necessário complementados com IECA, com PAS inicial > 160 mmHg, marcou como alvo a PAS < 150 mmHg e comprovou a redução dos eventos CV. [86] Nesse mesmo estudo apenas se atingiu uma média de PAS de 144 mmHg mas a sua duração foi de apenas um ano e meio. Por outro lado é sempre controverso o assunto relativo à diminuição muito acentuada da PA neste grupo etário pois aqui, mais do que noutros grupos, mesmo saudáveis, é difícil saber até quando se pode diminuir a PA sem aumentar o risco de mortalidade. [110]

Quanto ao tratamento farmacológico, um estudo demonstra uma melhor evidência ao tratamento com diuréticos tiazídicos e BCC (preferencialmente dihidropiridínicos) na redução dos eventos CV [111] e na tolerabilidade e aceitação pelo doente. [10]

Apesar de tudo isso, as *guidelines* europeias referenciam que não há grandes evidências que permitam optar indiscriminadamente entre diuréticos, bloqueadores  $\beta$ , BCC, IECAs e ARA. [86][101][112][113] Acresce ainda que uma meta-análise não encontrou diferenças em relação aos benefícios da terapêutica anti-hipertensiva seja em jovens ou idosos. [41]

Uma outra condição que não estando restrita, é muito mais propensa nesta população é a Hipotensão Ortostática. Essa condição ocorre mais frequentemente devido à maior sensibilidade dos idosos à diminuição abrupta do volume plasmático e à inibição do sistema nervoso simpático que pode desencadear a ocorrência de tonturas e até desmaios aumentando o risco de quedas. [13] Por esse motivo é

importante ter atenção aquando da prescrição de fármacos com capacidade de bloqueio da atividade simpática e mesmo na prescrição de outros medicamentos, é essencial começar com doses menores que o habitual e ir aumentando gradualmente de acordo com a tolerabilidade do doente. [13]

Concluindo, as orientações a seguir na população idosa não diferem das recomendações gerais para a hipertensão, contudo de acordo com as suas alterações fisiológicas, os fármacos prescritos devem iniciar-se sempre em doses inferiores ao habitual e fazer um aumento progressivo da dose até se atingir o objetivo pretendido. Também pela maior PAS, o tratamento deve ser iniciado quando a PAS > 160mmHg com um alvo de PAS < 140 mmHg ou menor se o idoso apresentar indicações especiais como co-morbilidades.

### *Adultos Jovens, Adolescentes e Crianças*

De uma forma geral, é muito difícil efetuar recomendações nestas situações porque não são grupos etários que entrem frequentemente em estudos e mesmo nos poucos que entram, é difícil prever a ocorrência de eventos CV, até porque estes são mais frequentes de ocorrer ao fim de alguns anos. [5]

Ao contrário dos outros grupos etários, nestes a hipertensão secundária é muito mais frequente. Assim sendo deve-se priorar o tratamento das causas subjacentes à hipertensão. No entanto também é frequente que a hipertensão em jovens esteja associada um antecedente familiar de HTA ou ao excesso de peso. [114]

Neste grupo, as medidas não farmacológicas são altamente aconselhadas mas quando é necessário recorrer à terapêutica farmacológica, todos os fármacos de primeira linha são adequados à exceção de IECAs ou ARAs em raparigas em idade fértil, pelo risco acrescido de efeitos teratogénicos associados a essas classes farmacológicas. [13]

Semelhante à população anterior, as recomendações gerais para a HTA podem ser aqui aplicadas, tendo em atenção também a presença de outras co-morbilidades que condicionem o tratamento. [13]

### *Mulheres em idade fértil e gravidez*

Em relação às mulheres em geral, poucos estudos existem em que se refiram os benefícios das diferentes classes farmacológicas discriminadas por gênero pelo que se consideram as recomendações gerais, à exceção das mulheres em idade fértil e durante a gravidez onde os modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona estão contraindicados devido aos seus efeitos teratogénicos. [5] [115]

É de referir que mulheres a fazer contraceptivos orais apresentam maior propensão ao desenvolvimento de HTA [117] principalmente com contraceptivos da geração mais antiga. Também se constatou que o risco de desenvolvimento hipertensão era muitas vezes revertido com a suspensão do contraceptivo oral. [5] Já alguns contraceptivos mais recentes constituídos por exemplo pela drospirona parecem possuir um efeito diurético permitindo uma diminuição da PAS em 1 a 4 mmHg. [117] É também importante referir que mulheres em regime de contraceptivos orais combinados aparentam estar mais predispostas à ocorrência de enfarte agudo de miocárdio, especialmente as fumadoras. [118] Por essa razão, as mulheres devem ter um controlo mais apertado nas suas avaliações do risco CV e a prescrição de contraceptivos orais deve ser feita com cuidado para mulheres a partir dos 35 anos e com hipertensão não controlada, podendo mesmo estar contraindicados. [5]

Em mulheres durante o período de gestação, o controle da HTA é importante uma vez que essa representa uma das principais causas de morbilidade e mortalidade neonatal. [13]

Entende-se por pre-eclampsia um aumento da PA acima de 140/80 mmHg durante a gravidez, acompanhada por proteinúria [13] e representa um importante fator de risco tanto para a mãe como para o feto. [5][13] Não só a HTA que se desenvolve durante a gravidez é prejudicial, também a preexistência de HTA aumenta do risco de ocorrência de eventos CV. [119] Nesses casos de HTA durante a gravidez é aconselhado descanso absoluto e intensa monitorização tanto da PA como de outros fatores de risco. [13]

As *guidelines* da SEC recomendam que o tratamento anti-hipertensivo deve ser iniciado logo a partir de uma PA > 140/90 mmHg em mulheres com: [5]

- Hipertensão gestacional com ou sem proteinúria;
- HTA pre-existente com sobreposição de hipertensão gestacional;
- HTA com LOA sintomáticas ou não.

Quanto à farmacologia recomendada nestes casos, as orientações recaem na metildopa, labetalol e nifedipina. Outras classes como bloqueadores  $\beta$  e diuréticos necessitam de especial atenção e IECAs, ARAs e outros de ação semelhante estão contraindicados. [5]

### ***Africanos***

Os indivíduos de etnia africana estão muito mais predispostos à ocorrência de HTA e desenvolvimento de eventos CV e LOA possivelmente devido a alterações a nível genético. O alvo terapêutico nestes indivíduos é difícil de atingir e para além das medidas não farmacológicas, as *guidelines* do JNC7 [14] aconselham vivamente o uso de terapia combinada.

Uma vez que apresentam também um maior risco de angioedema e tosse associada aos IECAs, [120] a terapêutica de primeira linha de eleição recai nos diuréticos associados aos BCC. Contudo, Bloqueadores  $\beta$ , IECAs e ARAs também tem contributo em terapia de combinação com os anteriores. [5] Não obstante, na existência de outras co-morbilidades deve ser seguido o algoritmo de tratamento em doentes com indicações especiais. [13]

### **Patologias que influenciam a terapêutica anti-hipertensiva**

Para além das situações referidas nas indicações especiais, podem estar concomitantemente presentes outras patologias que vão influenciar a escolha terapêutica no tratamento da HTA. No entanto a primeira decisão é sempre tomada considerando as condições especiais referidas mais acima e só depois ajustadas tendo em conta as características das patologias que vão ser seguidamente referidas. [13]

### ***Doença pulmonar***

Numa situação em que a função pulmonar está comprometida por exemplo por asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica, fármacos que atuem por bloqueio do sistema nervoso simpático não devem ser utilizados pelo risco de indução de

brôncoespasmo. Neste caso, os Bloqueadores  $\beta$ , estariam contraindicados a menos que se utilizem bloqueadores  $\beta$  cardioselectivos, uma vez que há evidências da sua segurança em doentes com doença pulmonar. [121]

### *Ateroesclerose, arterioesclerose e doença arterial periférica*

A progressão da aterosclerose pode ser impedida pela diminuição da PA [5] e os fármacos mais indicados nessa situação são os BCC e IECAS em detrimento dos diuréticos. [122][123]

Qualquer medicamento anti-hipertensivo tem a capacidade de diminuir a resistência vascular periférica pela simples diminuição da PA. Contudo essa capacidade nos IECA e ARA parece ser inata e independente da redução da PA. [5].O efeito parece ainda ser mais notável para tratamentos de longa duração. [124]

Na doença arterial periférica os IECAs demonstram bons benefícios [5] ao passo que os bloqueadores  $\beta$  devem ser utilizados com precaução dado o risco de exacerbação dos sintomas associados a doença arterial periférica. [13]

### *Dislipidemia*

Na presença desta patologia em simultâneo com a hipertensão, o controlo da dislipidemia é importante para evitar problemas a nível CV. Isso pode ser feito recorrendo à terapêutica anti-dislipidémica como por exemplo por recurso às estatinas. O controlo da hipertensão, obviamente também deve ser feito, e apesar de existirem evidências anteriores que revelem uma capacidade de diuréticos e bloqueadores  $\beta$  interferirem negativamente com a concentração sérica de colesterol [125], considerando que os bloqueadores  $\alpha$  seriam a escolha mais indicada, num estudo mais recente verificou-se que a redução do risco CV com essa classe farmacológica não era tão evidente como a redução do risco CV provocada pelos diuréticos tiazídicos. [81]

### *Síndrome metabólica*

A síndrome metabólica é caracterizada por uma obesidade abdominal, baixos níveis séricos de lipoproteínas de alta-densidade, elevados níveis séricos de triglicéridos, glucose e PA elevada [13] ou não [5] sendo que a presença de HTA

concomitante com as varias alterações metabólicas leva a um aumento do risco CV total [5] e de desenvolvimento de diabetes tipo 2. [13] O tratamento anti-hipertensivo deve ser iniciado sempre que a PA > 140/90 mmHg mas com precaução para este tipo de doentes. [5]

A terapêutica preferencial nesta situação são os IECAS ou ARAs e os BCC pois contrariamente aos bloqueadores  $\beta$  e diuréticos estes parecem não piorar a sensibilidade à insulina e conseqüente progressão ou aparecimento de diabetes. [5] Esses dois últimos devem ser utilizados apenas em combinação com os primeiros e monitorizados com precaução, especialmente os diuréticos tiazídicos pois aumentam o risco de hipocaliémia que por sua vez aumenta do desenvolvimento de diabetes por piorar a intolerância à glucose. [126] Nesse caso deve ser administrado um diurético poupador de potássio ou suplementos de potássio. [127] Adicionalmente medidas não farmacológicas como atividade física e redução de peso são aconselhadas nestes doentes. [35]

### Urgências e emergências hipertensivas

Ambas as situações caracterizam-se por uma PA extremamente elevada nomeadamente PA > 180/120 mmHg contudo, apenas as emergências hipertensivas estão associadas à presença de LOA. [13]

As urgências hipertensivas, não estão associadas a LOA iminentes ou agudas estando muitas vezes associadas à interrupção do tratamento anti-hipertensivo. [5] Desta forma, não devem ser tratadas como uma emergência hipertensiva por uma intervenção agressiva. O tratamento de uma urgência hipertensiva muitas vezes é efetuado pela simples restituição da terapêutica anterior e se necessário, intensificação da mesma complementando-a com tratamento para a ansiedade. [5] Essa orientação consiste no pressuposto de não provocar uma diminuição demasiado abrupta na PA prevenindo assim um aumento do risco de complicações como enfarte de miocárdio, AVC e doença renal. Os doentes devem posteriormente ser reavaliados ao fim de 1 a 3 dias. [13]

Nestas situações de urgência hipertensiva, não é aconselhado o uso de nifedipina sublingual pelo mesmo motivo anteriormente referido da diminuição demasiado abrupta da PA e dos próprios efeitos adversos do fármaco. [19]

Nas emergências hipertensivas o tratamento deve ser rápido mas de intensidade variável consoante as LOA associadas. [5] Por exemplo, deve-se proceder a uma redução rápida quando há edema pulmonar agudo mas num AVC, a PA deve ser mantida elevada, e a sua redução deve ser muito lenta e gradual. [5] Geralmente é aconselhada a diminuição parcial (cerca de 25%) mas rápida da PA nas primeiras horas e posteriormente adequar a terapêutica para atingir os objetivos pretendidos evitando também o risco de isquemia ou enfarte pela diminuição demasiado repentina da PA. [5]

A hipertensão maligna é um exemplo de emergência hipertensiva com LOA ao nível da retina, rim e cérebro. [5]

O tratamento farmacológico de emergência consiste em fármacos principalmente administrados intravenosamente como o labetalol, nitroprussiato de sódio, nitratos e furosemida podendo em alguns casos ter de se recorrer a uma diurese temporária. No entanto, estes fármacos apresentam alguns efeitos secundários importantes pelo que a sua monitorização deve ser apertada e o tratamento o mais individualizado possível. [13]

### **Hipertensão resistente**

Esta é uma condição relativamente frequente na população em geral e está associada a uma grande incidência de eventos CV e renais. [128] A hipertensão resistente caracteriza-se por uma PA elevada, não inferior a 140/90 mmHg que não diminui mesmo quando em prática corretamente quer as medidas não farmacológicas quer o tratamento anti-hipertensivo de combinação de três classes farmacológicas diferentes, sendo um deles um diurético. [5]

Só nas condições acima referidas é que se pode considerar hipertensão resistente ficando logo à partida excluídos os novos casos de hipertensos não tratados, incorretamente tratados ou sem a terapêutica combinada com as três classes

farmacológicas. [13] Para além disso, várias situações podem levar a um falso diagnóstico de hipertensão resistente como a medição incorreta ou o uso de braçadeiras demasiado pequenas.

As causas da Hipertensão resistente podem ser bastante variadas, desde estilos de vida a causas iatrogénicas ou por outras patologias como vem descrito nas *guidelines* europeias. [5]

O diagnóstico requer essencialmente a investigação da história clínica do doente para despiste de algum fator de risco que possa causar hipertensão secundária ou má adesão à terapêutica e exame físico. [5]

O tratamento da hipertensão pode passar por uma nova abordagem ao tratamento e se necessário reiniciar um novo regime terapêutico a partir do zero, visando colmatar as falhas apresentadas pelo tratamento anterior, sejam elas por compatibilidade com o doente, seja pela posologia. [5] O médico deverá ainda optar sempre que possível por fármacos que apresentem sinergismo entre si [13] Alguns antagonistas da aldosterona como a espironolactona ou diuréticos de ansa são recomendados na hipertensão resistente. [5]

## Capítulo 5 – Seguimento e avaliação de doentes hipertensos

---

Num tratamento anti-hipertensivo, é importante efetuar a observação acerca do estado de progressão da PA, se o doente manifesta efeitos adversos à terapêutica instituída, se há desenvolvimento ou regressão das lesões orgânicas e se existe uma boa aderência à terapêutica. [13] Quando esse tratamento é iniciado, o controlo dessas observações deve ser mais apertado temporalmente pelo que se aconselha que devem ser feitas consultas de rotina a cada 2 a 4 semanas e se necessário, fazer ajustes à terapêutica até a PA estar estabilizada e o doente apresente boa tolerância à terapêutica. Posteriormente, seria recomendado reavaliações pelo menos a cada 3 a 6 meses. [129]

A cada consulta o doente hipertenso deve apresentar os resultados das suas medições da PA (idealmente efetuadas duas a três vezes ao dia) devidamente anotadas num registo diário de hipertensão. [13] O correto registo das medições em casa e sua apresentação ao médico é importante para despiste de situações de maior risco. Por exemplo, muitas vezes, os doentes apresentam uma PA de consultório elevada e isso pode ser subvalorizado pelo clínico pois de facto existem vários motivos para que ocorra a elevação da PA aquando duma consulta. No entanto, esta nunca deve ser desvalorizada! [5] É importante que o clínico seja proactivo na procura das causas para essa situação pois pode significar muitas vezes:

- Uma má adesão à terapêutica, que é uma situação frequente, pois estima-se que ao fim de seis meses de tratamento cerca de um terço dos doentes descontinuou a terapêutica e existe a possibilidade de ao fim de um ano, cerca de metade suspender o tratamento, sem contar que diariamente cerca de 10% dos doentes falha algumas administrações. [130][131] Para além disso, este é um fator preocupante uma vez que a má adesão reflete-se não só num fraco controlo da PA como num risco acrescido de desenvolvimento de problemas CV. [132] É então importante identificar essa fraca adesão efetuando uma reeducação do doente, mostrando-lhe claras evidências dos

riscos do não cumprimento da terapêutica *versus* os benefícios da sua correta utilização, implementar medidas não farmacológicas que cativem o doente, e por vezes ainda mais importante, encontrar alternativas e regimes terapêuticos mais simples, preferencialmente de uma única administração diária incentivando-os a fazerem por eles o autocontrolo da PA em casa. [5]

- Efeito de outros fármacos ou substâncias como álcool ou AINEs que contrariem o efeito anti-hipertensor. [5]
- “Inércia Médica” onde o clínico, apesar de constatar que a PA apresenta valores elevados, principalmente nas populações mais idosas, acaba por não direcionar esforços no sentido do controle da PA devido à falta de evidências dos efeitos da PA elevada nessas populações ou falta de certezas acerca do efeito da redução da PA na perfusão orgânica. [5]
- Hipertensão de bata branca onde à muitas vezes um maior risco CV e de desenvolvimento e progressão de LOA e hipertensão sustentada. [5] Posto isto, apesar de nestes doentes a HTA não estar sempre presente, é importante tomar medidas para combater o seu risco acrescido sendo sempre aconselhadas medidas não farmacológicas e sempre que o médico tiver evidências de que é necessário, deve utilizar medidas farmacológicas. Deve ainda ser reforçado o agendamento de consultas periódicas para fazer a reavaliação da situação clínica. [5]

Em todas essas situações, a terapêutica deve ser reavaliada e o doente reeducado a fim de se prevenirem situações de risco. Se por outro lado o doente estiver totalmente controlado durante um longo período de tempo, as doses e administrações podem ser reduzidas. Se o doente não apresentar risco de “recaída” e estiver consciente da importância da manutenção da PA para o seu bem-estar, existe a possibilidade de suspensão da terapêutica e sua substituição por estilo de vida saudáveis como a prática regular e moderada de exercício físico, perda e/ou manutenção de um peso corporal saudável, dieta com baixo teor em gordura e sal entre outros. Em qualquer uma dessas duas situações, redução ou suspensão da terapêutica, o processo deve ser lento e gradual havendo necessidade de aumentar a

frequência das consultas médicas para prevenir os efeitos adversos do reaparecimento da hipertensão. [5]

# Conclusão

---

A hipertensão arterial é uma importante morbidade à escala mundial. A sua prevalência é elevada e os problemas associados são inúmeros, uma vez que quando não controlada e devidamente tratada esta leva a uma deterioração da qualidade de vida do doente para não falar nos custos para os sistemas de saúde causados pelos internamentos e medidas que tem de ser tomadas quando se manifestam outras patologias ou lesões orgânicas provenientes do efeito persistente ou da exacerbação pressão arterial.

Existem dois tipos de hipertensão arterial, a hipertensão essencial de causa desconhecida e a hipertensão secundária que é proveniente de alguma perturbação seja orgânica, funcional ou iatrogénica na homeostasia da pressão arterial. Aí o tratamento recai essencialmente pela procura e tratamento da causa subjacente à hipertensão. A hipertensão também é estratificada em vários patamares tendo em conta o nível da pressão arterial em normal-alta, hipertensão de grau 1, hipertensão de grau 2 e hipertensão de grau 3.

Um dos pontos chaves na terapêutica anti-hipertensiva, principalmente na essencial, é a prevenção de eventos cardiovasculares relacionados com a pressão arterial elevada e o combate à morbidade e mortalidade cardiovascular. Para isso, são aconselhadas medidas não farmacológicas, essencialmente de estilos de vida saudáveis que devem ser complementares à terapêutica farmacológica mas não devem substituir ou atrasar a introdução desta quando ela é realmente requerida; e medidas farmacológicas onde se dispõem atualmente de um vasto arsenal terapêutico, composto não só por uma enorme quantidade de moléculas como por várias classes farmacológicas que atuam em pontos diferentes da regulação da pressão arterial no organismo e não só.

Para facilitar o tratamento, desenvolveram-se alguns algoritmos do risco cardiovascular baseados não só no grau de elevação da pressão arterial como também de outros fatores de risco concomitantes como idade, género, presença de comorbilidades entre outros. Tendo em conta as evidências da eficácia, perfil de

segurança e tolerância por parte dos doentes, a terapêutica anti-hipertensiva divide-se em dois grandes grupos, fármacos de primeira linha e fármacos alternativos, em que estes últimos raramente são administrados isoladamente e servem essencialmente como adjuvantes da terapêutica em associação com os de primeira linha.

Nos casos gerais a escolha terapêutica recai por um ou pela associação de mais do que um fármaco de primeira linha, conforme o grau de risco do doente a ser tratado. Os fármacos que se enquadram nessa escolha de primeira linha são os diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina I, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores  $\beta$ . Sendo de primeira linha, o tratamento pode iniciar-se por qualquer uma das classes terapêuticas segundo as *guidelines* mais relevantes (europeias e americanas), contudo à uma preferência do início com diuréticos pelas orientações americanas ao passo que as europeias aconselham o início por inibidores do enzima de conversão da angiotensina I em doentes < 55 anos ou diuréticos ou bloqueadores dos canais de cálcio para doentes > 55 anos. Não obstante considera-se que o tratamento hipertensivo em si é mais relevante do que propriamente a escolha da classe terapêutica. Quando a pressão arterial é difícil de controlar optam-se por combinações de diferentes fármacos elegendo quase sempre uma associação entre um diurético e outra ou outras classes farmacológicas.

Uma das maiores complicações ao nível do tratamento da hipertensão é que esta muito raramente está isolada de outras patologias, muitas vezes existem outras co-morbilidades associadas à hipertensão. Algumas dessas situações são indicações especiais para o tratamento hipertensivo com determinada classe ou classes farmacológicas que se comprovou serem mais benéficas e eficazes para cada uma dessas situações. Quando há essas indicações especiais o tratamento é direcionado pelas orientações específicas associadas a cada situação e não propriamente pelas indicações gerais dos fármacos de primeira linha. Adicionalmente existem populações que requerem cuidados especiais, como os idosos e as grávidas, que não devem ser sobrepostas às orientações das situações com indicação especial mas onde se deve adaptar de certa forma a escolha terapêutica mesmo na presença de co-morbilidades. Em qualquer das situações as *guidelines* existentes são uma importante ferramenta no

auxílio da escolha terapêutica relativamente concordantes mesmo que provenientes de diferentes países.

Está ainda estipulado que se devem definir alvo terapêuticos principalmente ao nível da pressão arterial pois estes acabam por ser um bom indicador e uma boa forma de avaliar a progressão da doença e fatores de risco associados. Os alvos terapêuticos são sempre inferiores a 140/90 mmHg para a pressão arterial sistólica e diastólica respetivamente e consecutivamente mais reduzidos para situações de risco mais elevado, apesar de que nem sempre existam grandes evidências do maior benefício na prevenção de eventos cardiovasculares para níveis mais baixos de pressão arterial.

Posteriormente a adesão à terapêutica é fulcral no tratamento da hipertensão e isso requer um esforço não só por parte do doente, como também pelos profissionais de saúde que com ele intervém no sentido da sua educação para os benefícios do tratamento e esclarecimento de dúvidas, sendo que tudo isso deve ser acompanhado e reavaliado a cada consulta a fim de identificar qualquer problema que possa comprometer a terapêutica. O doente hipertenso deve ser sempre aconselhado a estilos de vida saudáveis e a manter um registo constante das suas medições de pressão arterial que devem periodicamente (pelo menos a cada seis meses) ser apresentadas ao médico a fim de este poder identificar e corrigir problemas com a terapêutica ou comportamento do doente.

## Referências Bibliográficas

---

1. Atualização do Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares. Circular Normativa nº: 03/DSPCS da Direção-Geral da Saúde. 2006 Fevereiro; 1-21.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics. British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. 2012 Setembro; 1-125.
3. Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, Benjamin E, Berry J, Borden W. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update, A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Dezembro; 125:2-220.
4. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Norma nº 020/2011 da Direção-geral da Saúde. 2013 Março; 1-6.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, et al. Tradução portuguesa das Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial, Grupo de Trabalho da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) para o tratamento da hipertensão arterial. *Journal of Hypertension*. 2013 Julho; 31: 1281-1357.
6. Conroy R, Pyorala K, Fitzgerald A, Sans S, Menotti A, Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003 Fevereiro; 24: 987-1003.
7. Sweetman S, et al. Martindale: The Complete Drug Reference. 36 ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 1171-1173.
8. Carmona M, Esteves A, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W. *Prontuário Terapêutico*. Ed 11. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde; 2012. p. 177-223.
9. Diagnóstico, Tratamento e Controlo da Hipertensão Arterial. Circular Normativa nº: 2/DGCG da Direção Geral da Saúde. 2004 Março;1-21.
10. Bakris G, Hipertensão Arterial. In: Gispert C. editors. Edição portuguesa de The Merck Manual of Medical Information. 2 ed. Barcelona: Oceano; 2008. P.160-161.
11. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma nº: 026/2011 da Direção Geral da Saúde. 2013 Março;1-14.

12. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. Nova York: The McGraw-Hill Companies; 2008. P. 477-620.
13. DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L. Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach. 7 ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2008. p. 139-168.
14. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003 Dezembro; 42:1206-1252.
15. Staessen J, Wang J, Bianchi G, Birkenhager W. Essential hypertension. Lancet. 2003 Maio; 361(9369): 1629–1641.
16. Raffa R, Rawls S, Beyzarov E. Netter - Farmacología ilustrada. 1º Ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
17. Julius S, Palatini P, Kjeldsen S, Zanchetti A, Weber M, McInnes G, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. American Journal of Cardiology. 2012; 109:685–692.
18. Seeley R, Stephens T, Tate P. Anatomia e Fisiologia. 6 ed. Portugal: McGraw-Hill Higher Education; 2003.
19. Fagard R, Cornelissen V. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. Journal of Hypertension. 2007; 25:2193–2198.
20. Pickering T, Hall J, Appel L, Falkner B, Graves J, Hiil M, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals: Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for Professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension. 2005 Dezembro; 45: 142-161.
21. Stergiou G, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2012; 30: 2074–2082.
22. Stergiou G, Siontis K, Ioannidis J. Home Blood Pressure as a Cardiovascular Outcome Predictor: It's Time to Take This Method Seriously Hypertension. 2010 Abril; 55: 1301-1303
23. Ehret G, Munroe P, Rice K, Bochud M, Johnson A, Chasman D, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2012 Maio; 478:103–109.

24. Lifton R, Gharavi A, Geller D. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001 Fevereiro; 104: 545–556.
25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet*. 1998 Junho; 351: 1755-62.
26. David C, Goff, Jr, Donald M. Lloyd-Jones, Glen Bennett, Sean Coady, et al. Raymond Gibbons 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129: S49-S73.
27. Perk J, Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2012; 33: 1635–1701.
28. Frisoli T, Schmieder R, Grodzicki T, Messerli F. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *European Heart Journal*. 2011; 32: 3081–3087.
29. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *American Journal of Hypertension*. 2012; 25: 1–15.
30. Lichtenstein A, Appel L, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch H, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006 Junho; 114(1): 82–96.
31. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas M, Corella D, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *The New England Journal of Medicine*. 2013 Abril; 368(14):1279–1290
32. Sofi F, Abbate R, Gensini G, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 92: 1189–1196.
33. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2006; CD003817.

34. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, et al. Joint statement of the European Association. Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2012; 30: 1047–1055.
35. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005 Setembro; 46: 667–675
36. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Disease*. 2011; 53: 404–411.
37. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001; 37: 187–193.
38. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *Journal of Hypertension*. 1992; 10: 495–499.
39. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Intervention Review*. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2011; CD006103.
40. Agodoa L, Baigent C, Black H, Boissel J, Brenner B, Brown M, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Archives of Internal Medicines*. 2005 Junho; 165: 1410–1419.
41. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Woodward M, MacMahon M, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003 Novembro; 362: 1527–1535.
42. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *British Medical Journal*. 2009; 338: b1665
43. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysed of randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Fevereiro; 57: 590–600.

44. Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012 Abril; 59: 1110–1117.
45. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *New England Journal of Medicine*. 1999 Setembro; 341:709–717.
46. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension*. 2005; 46: 386–392
47. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction?: Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation*. 2006; 114: 838–854
48. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. *British Medical Journal*. 2003; 326(7404): 1427
49. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362(9386): 772–776.
50. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: Outcome after switching to a different treatment. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164: 910–913
51. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau J, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *New England Journal of Medicine*. 2003 Novembro; 349(20): 1893–1906.
52. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angio-tensin receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2010; 11: 627–636
53. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005; 46: 667–675
54. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, Rosano GM. Report of erectile dysfunction after therapy with betablockers is

- related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo. *European Heart Journal*. 2003; 24: 1928–1932.
55. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation*. 2000; 101: 2601–2606.
  56. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *Journal of Hypertension*. 2008; 26: 351–356.
  57. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension*. 2011; 57: 1122–1128.
  58. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*. 2006; 368 (9545): 1449–1456.
  59. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*. 2005; 111: 1012–1018.
  60. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension*. 2007; 49:276–284.
  61. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367: 2204–2213
  62. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 547–553
  63. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358: 2433–2446.
  64. Collins R, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *British Medical Bulletin*. 1994; 50: 272–298.
  65. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *Journal of American Medical Association*. 2004; 292: 2350–2356.

66. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005; 45: 198–202
67. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2007; 25: 1105–1187.
68. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. [citado em 2014 11 Setembro]; Disponível na Internet: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
69. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *Journal of Hypertension*. 2009; 27: 1509–1520.
70. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *Journal of Hypertension*. 2009; 27: 923–934
71. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension*. 2009; 27: 2121–2158.
72. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney International - Nature*. 2002; 61: 1086–1097
73. Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *British Medical Journal*. 1985; 291: 97–104.
74. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients. *Journal of Hypertension*. 2005; 23: 2157–2172.
75. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *Journal of Hypertension*. 2009; 27: 923–934.

76. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *British Medical Journal*. 1998; 317: 703–713.
77. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362: 1575–1585.
78. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359: 1225–1237.
79. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 288: 2421–2431.
80. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with nondiabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365:939–946.
81. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Journal of the American Medical Association*. 2002; 288(23): 2981–2997
82. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: Is it a wise choice? *Lancet*. 2004; 364(9446): 1684–1689.
83. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366(9496): 1545–1553.
84. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: A meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2006; 174(12): 1737–1742.
85. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Systematic Review*. 2007;(1):CD002003.
86. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358: 1887–1898.
87. Hunt S, Abraham W, Chin M, Feldman A, Francis G, Ganiats T, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005 Setembro; 112: e154-e235.
88. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial—The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000; 355(9215): 1582–1587.
  89. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 1174–1183.
  90. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARMAdded trial. *Lancet*. 2003; 362(9386): 767–771.
  91. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2003 Abril; 348(14): 1309–1321.
  92. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Eric RB, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction— Executive summary: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110(5): 588–636.
  93. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf R, Cheitlin M, Hochman J, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(7): 1366–1374.
  94. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: A combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006; 368(9535): 581–588.

95. Yusuf S, Teo KK, Pongue J, Dyal L, Copland I, Shumacher H, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358: 1547–1559.
96. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1258–1264.
97. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52:2027–2036.
98. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent1) and progression (DIRECT-Protect1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008; 372 Outubro: 1394–1402.
99. Watkins PJ, Edmonds ME. *Diabetic autonomic failure*. Oxford: University Press; 1999.
100. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *European Heart Journal*. 2011; 32: 1500–1508.
101. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 59: 74–83.
102. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). *Journal of Hypertension*. 2012; 30: 2020–2030.
103. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Furberg CD, et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(7): 888–892
104. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Archives of Internal Medicine*. 2005; 165: 947–953.

105. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 148: 30–48.
106. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 1173–1181.
107. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomised, placebocontrolled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurology* 2009; 8: 48–56.
108. MacMahon S, Neal B, Tzourio C, Rodgers A, Woodward M, Cutler J. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358: 1033–1041.
109. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2008; 26: 1282–1289.
110. Rastas S, Pirttila T, Viramo P, Verkkoniemi A, Halonen P, Juva K, et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(6): 912–918.
111. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997; 350:757–764.
112. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Journal of Hypertension* 1998; 16: 1823–1829.
113. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof 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; 354: 1751–1756.
114. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the

- diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114 (2ºsuplemento; 4): 555–576.
115. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(23): 2443–2451.
  116. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996; 94: 483–489.
  117. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric*. 2005; 8 (3): 19–27.
  118. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *New England Journal of Medicine*. 1988; 319: 267–273.
  119. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003; 41(3): 437–445.
  120. Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, Ferdinand KC, Ferrario C, et al. Management of high blood pressure in African Americans: Consensus statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. *Archives of Internal Medicine* 2003 Março; 163(5): 525–541.
  121. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137(9): 715–725.
  122. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002; 106: 2422–2427.
  123. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. *Stroke*. 2004 Outubro; 35: 2807–2812.
  124. Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term

- and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *Journal of Hypertension*. 2011; 29: 1034–1042.
125. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and betablockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Chin Int*. 1999; 159(6): 551–558.
  126. Shafi T, Appel LJ, Miller ER III, Klag MJ, Parekh RS. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension*. 2008 Novembro; 52:1022–1029.
  127. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, Brown MJ. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2012; 59:934–942.
  128. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart*. 2012; 98: 254–261.
  129. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, Mac Donald SE, et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *British Medical Journal*. 2004; 328:204.
  130. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *Journal of Hypertension*. 2008; 26:819–824.
  131. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and low density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association*. 2006; 296: 2563–2571.
  132. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber L, Morisky D, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension*. 2011 Outubro; 58: 804–810.