

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

*PERFIL DE PRESCRIÇÃO DE ANTI-HIPERTENSORES NUMA  
AMOSTRA DE UTENTES EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA  
AVALIAÇÃO DO CONTROLO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL*

**Rita Botelho Palma**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**Trabalho efetuado sob a orientação de:**

Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho

**2020**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

*PERFIL DE PRESCRIÇÃO DE ANTI-HIPERTENSORES NUMA  
AMOSTRA DE UTENTES EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA  
AVALIAÇÃO DO CONTROLO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL*

**Rita Botelho Palma**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**Trabalho efetuado sob a orientação de:**

Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho

**Setembro de 2020**

# PERFIL DE PRESCRIÇÃO DE ANTI-HIPERTENSORES NUMA AMOSTRA DE UTENTES EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA AVALIAÇÃO DO CONTROLO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

## Declaração de autoria de trabalho

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

Rita Botelho Palma

---

(Rita Botelho Palma)

Setembro de 2020

**Copyright** © Rita Botelho Palma

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

Alcançar esta conquista pessoal e profissional só foi possível com apoio e motivação.

Assim, quero agradecer especialmente aos meus pais, avós e namorado e restante família por acreditarem sempre em mim.

Agradeço especialmente à Ana Margarida Lavaredas é à Sara Faustino, não só pela amizade, mas também por todo o apoio e motivação constante neste nosso percurso.

Um agradecimento à Professora Doutora Mónica Condinho pela sua dedicação, orientação e apoio constante no trabalho realizado.

Por último, quero agradecer às minhas orientadoras de estágios Dra. Ana Lúcia Reis e Dra. Carina Moreno por toda a dedicação e todos os conhecimentos que me transmitiram.

“Recomeça...  
Se puderes  
Sem angústia e sem pressa.  
E os passos que deres,  
Nesse caminho duro  
Do futuro  
Dá-os em liberdade.  
Enquanto não alcances  
Não descanses.  
(...)”  
**Miguel Torga, in Sísifo**

## Resumo

Define-se como hipertensão arterial uma elevação persistente da pressão arterial. O aumento crónico da mesma provoca hipertrofia do ventrículo esquerdo e alterações patológicas na vasculatura. Esta patologia está intimamente ligada a eventos cardiovasculares e renais, sendo a principal causa para a ocorrência de eventos como o enfarte do miocárdio e o acidente vascular cerebral. Em Portugal e no resto do mundo é um dos mais importantes problemas de saúde. É de extrema importância controlar a hipertensão arterial para minimizar a morbi-mortalidade cardiovascular.

O objetivo principal desta dissertação foi estudar o perfil de prescrição de anti-hipertensores numa amostra de doentes hipertensos em farmácia comunitária comparando-o com as *guidelines* nacionais e internacionais. Pretendeu-se, também, avaliar o controlo da hipertensão arterial. Para avaliar o perfil de prescrição foi aplicado um questionário a doentes com idade igual ou superior a 18 anos, que se dirigiram à farmácia participante com uma prescrição para o próprio de, pelo menos, um fármaco anti-hipertensor. Após o preenchimento do questionário mediu-se a pressão arterial do doente. Integraram o estudo 36 participantes, dos quais 23 eram do sexo feminino. Os participantes apresentaram uma média de idades de 65,2 anos. A maioria afirmou ter antecedentes familiares de doença cardiovascular em 1º grau. Além disso, 10 dos participantes já tiveram algum evento cardiovascular.

Do estudo efetuado concluiu-se que a classe farmacoterapêutica mais prescrita foram os beta-bloqueadores em monoterapia e os antagonistas renina-angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio em combinação num único comprimido. A combinação de dois fármacos de classes farmacoterapêuticas diferentes no mesmo comprimido melhora a adesão à terapêutica e está de acordo com o indicado nas *guidelines* de ESH/ESC 2018. Por fim, verificou-se que a maioria (72,2%) dos doentes hipertensos tinham a pressão arterial com valores inferiores a 140/90 mmHg, que se classificou como controlada.

**Palavras chave:** Hipertensão arterial; terapêutica farmacológica; farmacoterapia; farmacêutica

v

## Abstract

Hypertension is defined as a persistent elevation in blood pressure. The chronic increase of blood pressure causes hypertrophy of the left ventricle and pathological vascular alterations. This pathology is closely related to cardiovascular and renal events, being the main cause for the occurrence of events such as myocardial infarction and cerebrovascular accident. In Portugal and in the rest of the world it is one of the most important health problems. It is of vital importance to control hypertension to minimize cardiovascular morbi-mortality.

The main purpose of this dissertation was to study the prescription profile of antihypertensive medicines in a sample of hypertensive patients in a community pharmacy, comparing it with national and international guidelines. It was also intended to evaluate the control of hypertension.

To assess the prescription profile, a questionnaire was applied to patients aged 18 years old or more, who went to the participant pharmacy with a prescription for themselves of, at least, one antihypertensive medicine. After the completion of the questionnaire, the patient's blood pressure was measured. 36 participants integrated the study, of which 23 were female. Participants had an average age of 65.2 years old. Most said they had a family background of cardiovascular disease in the first degree. In addition, 10 of the participants have already had a cardiovascular event.

From the study carried out, it was concluded that the most prescribed pharmacotherapeutic class were beta blockers in monotherapy and renin-angiotensin antagonists and calcium channel blockers in combination in a single tablet. The combination of two medicines from different pharmacotherapeutic classes in the same tablet improves adherence to therapy and is in accordance with the ESH / ESC 2018 guidelines. Finally, it was found that most hypertensive patients (72,2%) had blood pressure values below 140/90 mmHg, which was classified as controlled.

**Keywords:** Arterial hypertension; pharmacological therapy; pharmacotherapy; pharmaceutical

## Índice

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>IV</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>XI</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....	<b>XII</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1. DEFINIÇÃO DE HIPERTENSÃO E CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL .....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIA E CARGA DA DOENÇA .....	2
1.3. ETIOLOGIA.....	4
1.3.1. HIPERTENSÃO ESSENCIAL .....	4
1.3.2. HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA.....	5
1.4. FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL .....	6
1.5. MECANISMOS .....	9
1.5.1. SISTEMA NERVOSO CENTRAL E AUTÓNOMO.....	9
1.5.2. SISTEMA RENINA – ANGIOTENSINA – ALDOSTERONA .....	11
1.5.3. MECANISMO VASCULAR .....	14
1.6. DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	16
1.7. HIPERTENSÃO DE BATA BRANCA E HIPERTENSÃO MASCARADA.....	18
1.8. HIPERTENSÃO RESISTENTE E HIPERTENSÃO PSEUDO RESISTENTE .....	19

**Perfil de prescrição de Anti-hipertensores numa amostra de utentes em farmácia comunitária**  
**Avaliação do controlo da hipertensão arterial**  
Universidade do Algarve

1.9.	TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA.....	20
1.9.1.	INIBIDORES DO EIXO RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA.....	21
1.9.1.1.	INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA.....	21
1.9.1.2.	BLOQUEADORES DOS RECETORES AT1.....	23
1.9.1.3.	INIBIDORES DIRETOS DA RENINA .....	25
1.9.2.	BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO .....	25
1.9.2.1.	DIHIDROPIRIDINAS .....	26
1.9.2.2.	NÃO DIHIDROPIRIDINAS.....	26
1.9.3.	DIURÉTICOS.....	27
1.9.3.1.	THIAZIDAS E ANÁLOGOS .....	28
1.9.3.2.	DIURÉTICOS DA ANSA.....	30
1.9.3.3.	DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO.....	32
1.9.3.4.	ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA, DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO.....	32
1.9.4.	AGENTES SIMPATICOLÍTICOS .....	33
1.9.4.1.	ANTAGONISTAS DOS RECETORES BETA ADRENÉRGICOS .....	33
1.9.4.2.	ANTAGONISTAS DOS RECETORES ALFA 1 ADRENÉRGICOS .....	36
1.10.	MONITORIZAÇÃO DA PATOLOGIA / AVALIAÇÃO DO CONTROLO DA PATOLOGIA.....	37
1.11.	GUIDELINES TERAPÊUTICAS .....	40
1.11.1.	GUIDELINES DE 2018 DA ESH/ESC PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	40
1.11.2.	GUIDELINES DE 2020 DO CANADÁ PARA A PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO, AVALIAÇÃO DE RISCO E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO.....	42

1.11.3.	GUIDELINES DE 2017 PARA A PREVENÇÃO, DETEÇÃO, AVALIAÇÃO E CONTROLO DA HIPERTENSÃO EM ADULTOS: RELATÓRIO DO <i>AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY</i> .....	43
1.12.	COMPARAÇÃO ENTRE AS DIVERSAS <i>GUIDELINES</i> .....	44
1.12.1.	OBJETIVOS TERAPÊUTICOS .....	44
1.12.2.	TERAPÊUTICA DE INÍCIO PARA A POPULAÇÃO HIPERTENSA EM GERAL E PARA OS GRUPOS COM OUTRAS PATOLOGIAS .....	45
1.13.	INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL .....	45
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>48</b>
2.1.	OBJETIVO GERAL.....	48
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	48
<b>3.</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>49</b>
3.1.	TIPO DE ESTUDO .....	49
3.2.	LOCALIZAÇÃO DA FARMÁCIA.....	49
3.3.	SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	49
3.4.	PERÍODO DE ESTUDO .....	49
3.5.	RECOLHA E CODIFICAÇÃO DA INFORMAÇÃO .....	50
3.6.	VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	51
3.7.	ANÁLISE DE DADOS .....	51
3.8.	PRIVACIDADE DE DADOS.....	51
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>52</b>
4.1.	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	52
4.2.	INFORMAÇÃO CLÍNICA DA AMOSTRA .....	56

***Perfil de prescrição de Anti-hipertensores numa amostra de utentes em farmácia comunitária***  
***Avaliação do controlo da hipertensão arterial***  
Universidade do Algarve

4.3.	TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA ANTI-HIPERTENSORA .....	58
4.4.	MONITORIZAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL .....	60
5.	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>63</b>
6.	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>72</b>
7.	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>73</b>
8.	<b>ANEXOS.....</b>	<b>93</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.1</b>	Mecanismo do sistema nervoso periférico na pressão arterial	<b>9</b>
<b>Figura 1.2</b>	Sistema renina-angiotensina-aldosterona	<b>12</b>
<b>Figura 1.3</b>	<i>Screening</i> e diagnóstico da hipertensão	<b>17</b>
<b>Figura 1.4</b>	Locais e mecanismos de ação dos diuréticos	<b>28</b>
<b>Figura 4.1</b>	Distribuição dos doentes participantes por género	<b>52</b>
<b>Figura 4.2</b>	Distribuição dos doentes participantes por faixa etária	<b>53</b>
<b>Figura 4.3</b>	Distribuição dos doentes participantes por escolaridade	<b>53</b>
<b>Figura 4.4</b>	Distribuição dos doentes participantes por situação profissional	<b>54</b>
<b>Figura 4.5</b>	Quantidade de alimentos hipersalinos consumidos pelos participantes	<b>54</b>
<b>Figura 4.6</b>	Estilo de vida dos participantes	<b>55</b>
<b>Figura 4.7</b>	Quantidade de bebidas alcoólicas consumidas diariamente pelos participantes	<b>55</b>
<b>Figura 4.8</b>	Quantidade de café consumida diariamente pelos participantes	<b>56</b>
<b>Figura 4.9</b>	Data do diagnóstico de hipertensão arterial	<b>56</b>
<b>Figura 4.10</b>	Antecedentes pessoais de doença dos participantes	<b>57</b>
<b>Figura 4.11</b>	Problemas de saúde atuais nos inquiridos	<b>58</b>
<b>Figura 4.12</b>	Classes farmacológicas prescritas para o tratamento da hipertensão arterial	<b>59</b>
<b>Figura 4.13</b>	Local de monitorização da pressão arterial	<b>60</b>
<b>Figura 4.14</b>	Classificação da pressão arterial	<b>61</b>

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.1</b>	Classificação da Pressão Arterial e definições de grau de hipertensão	<b>2</b>
<b>Tabela 1.2</b>	Mecanismos Potenciais de Patogénese	<b>8</b>
<b>Tabela 1.3</b>	Definição de hipertensão de acordo com o local de medição: consultório, MAPA ou AMPA	<b>16</b>
<b>Tabela 1.4</b>	Metas da pressão arterial em doentes com hipertensão de acordo com a condição clínica	<b>44</b>

## Abreviaturas

ACC - American College of Cardiology

AHA - American Heart Association

AIT - Acidente isquémico transitório

ARA – Antagonista dos recetores de angiotensina

AVC – Acidente vascular cerebral

AT<sub>1</sub> - Recetores de angiotensina II tipo 1

AT<sub>2</sub> - Recetores de angiotensina II tipo 2

ECA - Enzima de conversão da angiotensina

EAM - enfarte agudo do miocárdio

ESC - European Society of Cardiology

ESH - European Society of Hypertension

HTA – hipertensão arterial

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

PAD - pressão arterial diastólica

PAM - pressão arterial média

PAS - pressão arterial sistólica

SRAA - sistema renina-angiotensina–aldosterona

## 1. Introdução

### 1.1. Definição de Hipertensão e Classificação da Pressão Arterial

A Hipertensão Arterial (HTA) é a doença cardiovascular mais comum. Pode-se descrever como a elevação persistente da pressão arterial. Apesar de ser essencial para a perfusão dos órgãos vitais (1,2), o aumento crónico da pressão arterial provoca hipertrofia do ventrículo esquerdo e alterações patológicas na vasculatura, o que torna a HTA a principal causa de acidente vascular cerebral (AVC) (1).

Atualmente, para definir a HTA, os critérios clínicos baseiam-se na média de duas ou mais leituras de pressão arterial na posição de sentado durante cada uma das duas ou mais consultas (3). Considera-se hipertensão quando a elevação da pressão arterial é superior ou igual a 140/90 mmHg, o que já é critério para merecer atenção médica, uma vez que o risco cardiovascular aumenta. Quando a pressão arterial sistólica (PAS) se encontra com valores inferiores a 120 mmHg e a pressão arterial diastólica (PAD) com valores inferiores a 80 mmHg, o risco cardiovascular em adultos é muito inferior (1). Sendo que, aumenta duas vezes mais a cada aumento de 20 mmHg da PAS e de 10 mmHg da PAD (3). O aumento do risco impede que a definição de HTA seja simples (4). Uma classificação recente recomenda que os valores de pressão arterial sejam definidos como otimizada, normal, normal alta, hipertensão de grau, 1,2 e 3 e hipertensão sistólica isolada (mais frequente em idosos) (**Tabela 1.1**) (3,5).

**Tabela 1.1.-** Classificação da Pressão Arterial e definições de grau de hipertensão. [Adaptado de Guidelines ESH/ESC 2018] (5).

Categoria <sup>a</sup>	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Otimizada	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada <sup>b</sup>	≥140	e	<90

<sup>a</sup> A categoria de pressão arterial é definida de acordo com pressão arterial clínica na posição sentado e pelo nível máximo da pressão arterial, quer sistólica quer diastólica.

<sup>b</sup> A hipertensão sistólica isolada é classificada por 1, 2 ou 3 de acordo com os valores da PAS na escala indicada. É utilizada a mesma classificação para todas as idades a partir dos 16 anos.

## 1.2. Epidemiologia e carga da doença

Os valores de pressão arterial e a prevalência de HTA variam entre países e subpopulações num país. A HTA está presente em todas as populações, exceto num pequeno número de indivíduos que vivem em países em desenvolvimento (3).

Estima-se que 1,13 mil milhões de pessoas em todo o mundo sofram de HTA, dos quais menos de 1 em cada 5 pessoas têm a patologia controlada (6). A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2009, declarou que 13% das mortes em todo o mundo são devidas a pressão arterial elevada (7).

A HTA, conhecida como *'the silent killer'* por não apresentar sintomas precoces, é um dos problemas de saúde mais importantes em Portugal, causando excesso de morbilidade e mortalidade (8,9). A HTA contribui para 45% do total de mortes por doenças cardíacas e cerca de 51% das mortes por AVC (10). É o fator de risco mais influente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo, de acordo com a *Interheart* e a *Interstroke*, responsável por 35% de todos os AVC e por 18% dos enfartes do miocárdio (EM) (8,9,11,12). Para além destas comorbilidades também a cardiopatia

hipertensiva, a estenose aórtica, a rigidez arterial e as síndromes aórticas e a doença arterial periférica obstrutiva são outras das consequências da HTA. A HTA também é um fator de risco para o declínio cognitivo e síndromes demenciais, doença renal crónica, disfunção erétil e, também, para a degenerescência macular da idade (13).

Nos Estados Unidos da América, com base nos resultados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição, aproximadamente 30% dos adultos, cerca de 65 milhões de indivíduos, são hipertensos, sendo que apresentam pelo menos uma das seguintes características: pressão arterial sistólica  $\geq 140$ mmHg, pressão arterial diastólica  $\geq 90$ mmHg, terapêutica anti-hipertensora instituída. A prevalência de HTA é de 33,5% em negros não hispânicos, 28,9% em brancos não hispânicos e 20,7% em americanos mexicanos. A probabilidade de HTA aumenta com a idade e entre os indivíduos com idade superior a 60 anos a prevalência é de 65,4%. Evidências recentes sugerem que a prevalência de HTA nos Estados Unidos da América pode estar a aumentar devido ao aumento da obesidade (3).

A prevalência de HTA na Europa, segundo estimativa da fase-piloto do Inquérito Europeu de Saúde com Exame Físico, em indivíduos entre os 25 e os 64 anos é de 33,1% no sexo masculino e de 22,8% no sexo feminino (14). Em comparação com os Estados Unidos da América e Canadá, a Europa demonstrou ter uma prevalência aumentada de doentes hipertensos em 60%, sendo a HTA responsável por 42% das mortes na região europeia.

Num estudo realizado em Portugal no ano de 2005 por Espiga de Macedo *et al* concluiu-se que 42,1% da população portuguesa com idade compreendida entre os 18 e os 90 anos eram hipertensos, sendo que desses apenas 46,1% dos hipertensos tinham a patologia diagnosticada e 39,0% tomavam medicação anti-hipertensora. No entanto, apenas 11,2% tinham a patologia controlada, verificando-se assim, a necessidade de melhorar a identificação e o tratamento da hipertensão. Este mesmo estudo compara a prevalência da HTA de Portugal com outros países da Europa, sendo que Portugal

apresentava uma prevalência de HTA inferior à de Espanha (47,0%) e do que a Alemanha (55%) mas superior à da Suíça e Itália (38%) e também do que a Inglaterra (42%) (15).

Dados do Inquérito Nacional de Saúde de 2014 revelam que a prevalência de HTA em Portugal é de 24,5% (16), mas estudos anteriores em que ocorreu medição da pressão arterial estimaram uma prevalência de HTA de 42% (17). No 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico a prevalência de HTA foi estimada em 36% (numa população residente em Portugal com idade entre os 25 e os 74 anos), para além disto foi estimada a prevalência de HTA por região sendo de 32,6% no Algarve, 37,9% no Alentejo e 37,8% Norte (18). Segundo o mesmo inquérito a prevalência de HTA variou com o nível de escolaridade e situação profissional, sendo que é mais elevado nos indivíduos sem escolaridade ou sem atividade profissional (18). Dos indivíduos que declararam tomar medicação anti-hipertensora 66,6% tinha a pressão arterial controlada (de acordo com os valores PAS  $\leq$ 140mmHg e PAD  $\leq$ 90mmHg) (18).

É de realçar o facto de haver dificuldade em monitorizar as tendências da frequência de hipertensão arterial em Portugal uma vez que, são utilizados diferentes métodos de medição da HTA, existem omissos na maioria dos trabalhos e é rara a desagregação dos resultados por sexo e idade e a assimetria de cobertura geográfica da população (19).

### 1.3. Etiologia

#### 1.3.1. Hipertensão essencial

A hipertensão essencial ou primária resulta de etiologia fisiopatológica desconhecida (2,3). Cerca de 90% dos indivíduos com pressão arterial elevada apresentam hipertensão essencial (2). A prevalência de hipertensão primária aumenta com a idade e indivíduos com pressão arterial relativamente alta em idades mais jovens correm um risco aumentado de desenvolver hipertensão na idade adulta(3).

A causa da hipertensão essencial ocorre provavelmente devido a fatores genéticos que afetam o equilíbrio das concentrações de sódio ou de outras vias reguladoras da pressão arterial, mas o mecanismo exato não está esclarecido (2). Se o doente apresentar

atividade de renina plasmática aumentada vai ocorrer maior secreção de aldosterona o que provoca retenção de sódio e água, resultando no aumento do volume sanguíneo e diminuição da secreção de renina (20). Apesar de já terem ocorrido associações entre o aldosteronismo e a pressão arterial em doentes com hipertensão essencial, estas não mostraram estar relacionadas. Em doentes afro-americanos é que este tipo de associação demonstrou ser significativa, sendo que estes apresentam baixa atividade da renina plasmática (2).

### 1.3.2. Hipertensão secundária

A hipertensão secundária ocorre devido a uma causa identificável, geralmente uma comorbilidade ou fármaco são os responsáveis por elevar a pressão arterial. Esta situação pode ser tratada com uma intervenção específica para a causa (2,5).

Das pessoas que sofrem de hipertensão arterial estima-se que 5 a 10% sofram de hipertensão secundária (21).

Em crianças com idade inferior a 12 anos a causa mais comum de hipertensão secundária é a doença renal parenquimatosa, já nos adultos de meia idade, estudos recentes reconhecem a síndrome de apneia obstrutiva do sono como uma causa extremamente comum de hipertensão secundária (22,23). As doenças endócrinas também desencadeiam hipertensão secundária, a mais comum é o aldosteronismo primário, seguindo-se o hiper ou hipotireoidismo, síndrome de Cushing e, por fim, o feocromocitoma (5,21).

Alguns medicamentos, direta ou indiretamente, podem causar hipertensão secundária (5,24). Os mais comuns são os anti-inflamatórios não esteróides e os glucocorticóides que podem antagonizar o efeito redutor da pressão arterial dos medicamentos anti-hipertensores em pacientes tratados para hipertensão, contribuindo para a perda do controlo da pressão arterial (5,24). É de realçar que os anti-inflamatórios não esteróides podem aumentar a PAS média de 24 horas em 4-5 mmHg, particularmente em doentes com hipertensão pré-existente e sensíveis ao sódio (25). Medicamentos utilizados para

perda de peso (fenilpropanolamina e sibutramina), estimulantes (anfetaminas e cocaína) e descongestionantes (cloridrato de fenilefrina e cloridrato de nafazolina) aumentam a pressão arterial através da ativação do sistema nervoso simpático. Também os contraceptivos orais induzem hipertensão em aproximadamente 5% das mulheres, especialmente devido ao seu conteúdo de estrogénios, geralmente moderada, mas pode ser grave (24).

A hipertensão secundária também pode ocorrer devido a causas genéticas que, apesar de raras, são muito importantes, pois a identificação da causa pode apontar para um tratamento medicamentoso específico. As características comuns dessas modificações genéticas incluem: hipertensão em crianças, adolescentes ou adultos jovens, e a maioria dos distúrbios monogénicos induz a hipertensão aumentando a reabsorção tubular renal de sódio (26,27).

A causa responsável pela hipertensão secundária, quando identificada, deve ser tratada ou corrigida se estivermos perante uma comorbilidade, ou retirada se for um fármaco (2).

#### **1.4. Fisiopatologia da Hipertensão Arterial**

A fisiopatologia da hipertensão é multifatorial, altamente complexa e ainda existem muitas incertezas à volta da mesma (28,29). É importante conhecer a fisiopatologia da HTA para mais facilmente se conseguir interpretar o mecanismo dos diferentes fármacos anti-hipertensores.

A pressão arterial é a pressão exercida nas paredes das artérias, medida em milímetro de mercúrio (mmHg). Os dois valores de pressão arterial identificados são PAS e PAD, onde a PAS representa a pressão que o sangue exerce nas paredes das artérias quando o coração está a bombear sangue (durante a contração cardíaca), enquanto que a PAD é alcançada após a contração cardíaca e representa o valor da pressão que o sangue exerce nas artérias, quando o coração está relaxado, entre os batimentos cardíacos (2,30).

A pressão de pulso (PP) é a diferença entre PAS e a PAD e depende do volume de movimentos e das propriedades elásticas da parede arterial (2). A pressão de pulso sobe acentuadamente após a quinta década de vida, sendo considerada um fator de risco para as doenças cardiovasculares (31,32). Este parâmetro é fácil de calcular e segundo um estudo realizado em Portugal pode fornecer um indicador de prognóstico clínico em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca avançada (31).

A pressão arterial ao longo de um ciclo cardíaco de contração, é definida como pressão arterial média (PAM). A PAM é influenciada pelo débito cardíaco e resistência vascular sistémica. Pode também, ser usado clinicamente para representar a pressão arterial, especialmente em emergências hipertensivas. Durante um ciclo cardíaco, dois terços do tempo são gastos na diástole e um terço na sístole, assim um método comum usado para estimar a PAM é através de uma das seguintes fórmulas (2,33):

$$PAM = PAD + 1/3 (PAS - PAD) \text{ ou } PAM = PAD + 1/3 (PP)$$

A pressão arterial é determinada pelo produto do débito cardíaco e da resistência total periférica (3). O débito cardíaco é o principal determinante da PAS, enquanto que a resistência total periférica determina na sua maioria a PAD (2). O débito cardíaco é calculado como o produto da frequência cardíaca e do volume vascular ou sistólico, sendo que o volume vascular está relacionado à contratilidade do miocárdio e ao tamanho do compartimento vascular (2,3,33). A determinação do volume sistólico é realizada por ionotropia ventricular e pré-carga. A pré-carga é afetada pelo volume sanguíneo e pela complacência das veias. Aumentar o volume sanguíneo aumenta a pré-carga, aumenta o volume sistólico e, portanto, aumenta o débito cardíaco. A pós-carga também afeta o volume de ejeção, pois um aumento na pós-carga diminui o volume de ejeção (33).

A resistência periférica é determinada por alterações funcionais e anatómicas em pequenas artérias e arteríolas, principalmente alterações relacionadas com o diâmetro das mesmas. Diminuir o diâmetro dos vasos sanguíneos aumenta a resistência vascular,

enquanto que aumentar o diâmetro dos vasos sanguíneos teria o efeito oposto. A viscosidade do sangue também pode afetar a resistência vascular sistémica (3,33).

Na **Tabela 1.2** estão representadas as causas fisiológicas do aumento do débito cardíaco e da resistência total periférica relacionadas com o seu potencial mecanismo de patogénese.

**Tabela 1.2** - Mecanismos Potenciais de Patogénese. Tabela retirada e traduzida de Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey LM. Pharmacotherapy - A Pathophysiologic Approach. 10.ª ed. Mc Graw Hill Education; 2017.

A pressão arterial é o produto matemático do débito cardíaco e da resistência total periférica. A pressão arterial elevada pode resultar no aumento do débito cardíaco e/ou aumento da resistência total periférica.

<i>Débito cardíaco</i>	Pré-carga cardíaca aumentada:
<i>aumentado</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento do volume de fluídos devido ao excesso de sódio ingerido ou à retenção renal</li> </ul>
	Constrição venosa:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimulação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA);</li> <li>• Hiperatividade do sistema nervoso simpático.</li> </ul>
<i>Resistência periférica total</i>	Constrição da função vascular:
<i>aumentada</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimulação excessiva do SRAA;</li> <li>• Hiperatividade do sistema nervoso simpático;</li> <li>• Alterações genéticas das membranas celulares;</li> <li>• Fatores derivados do endotélio.</li> </ul>
	Hipertrofia da estrutura vascular:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimulação excessiva do SRAA;</li> <li>• Hiperatividade do sistema nervoso simpático;</li> <li>• Alterações genéticas das membranas celulares;</li> <li>• Fatores derivados do endotélio;</li> <li>• Hiperinsulinemia resultante do síndrome metabólico.</li> </ul>

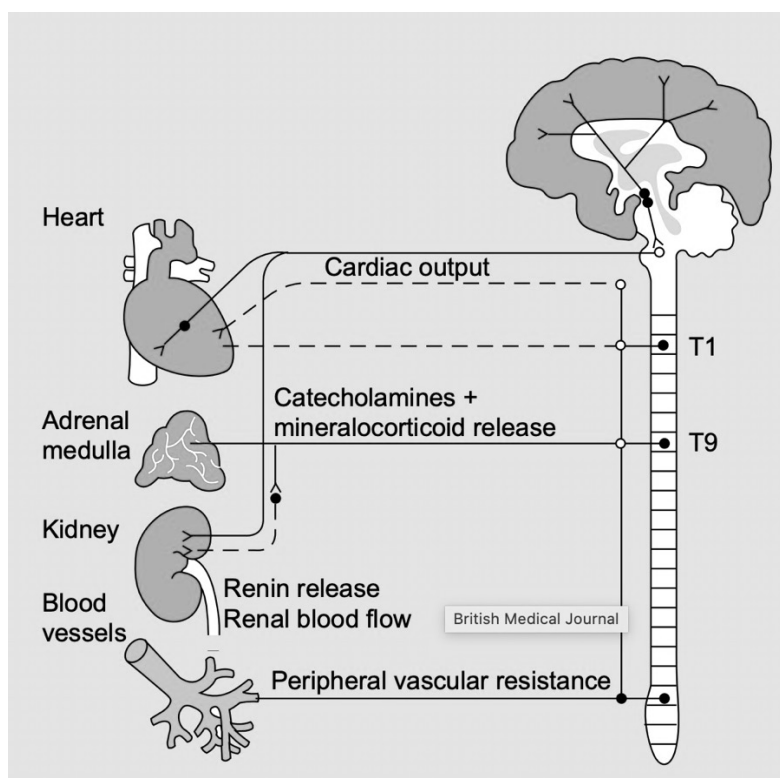
O organismo em condições fisiológicas normais segue, o ritmo circadiano endógeno, tal como a pressão arterial. A pressão arterial flutua ao longo do dia, apresenta valores mais baixos durante o sono, e começa a aumentar horas antes do despertar, sendo que os

valores mais altos ocorrem a meio da manhã (2,34). Existem fatores exógenos que podem alterar os valores de pressão arterial tal como o consumo de álcool e cafeína, a atividade física, o estado emocional da pessoa e a temperatura ambiente (2,34,35).

## 1.5. Mecanismos

### 1.5.1. Sistema Nervoso Central e Autónomo

O sistema nervoso central e autónomo estão intrinsecamente envolvidos na regulação da pressão arterial (2). O sistema nervoso autónomo, que é controlado por centros localizados na espinal medula, tronco cerebral e hipotálamo, é o componente do sistema nervoso periférico que controla a contração do músculo cardíaco, podendo regular a frequência cardíaca, pressão arterial, entre outras sem esforço consciente (**Figura 1.1**) (36). O sistema nervoso autónomo possui dois sistemas em interação: os sistemas simpático e parassimpático.



**Figura 1.1** Mecanismo do sistema nervoso periférico na pressão arterial. [Adaptado ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension (28) ]

Os recetores adrenérgicos, que pertencem à superfamília de recetores acoplados à proteína G, foram divididos com base na sua fisiologia e farmacologia em  $\alpha$  e  $\beta$ , que ainda se dividem em dois subtipos de recetores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  e em  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ , respetivamente (3,37). Os recetores  $\alpha$  são ativados, maioritariamente, pela noradrenalina, enquanto que os recetores  $\beta$  são ativados, maioritariamente, pela adrenalina. Os recetores  $\alpha_1$  estão acoplados à proteína G e os seus efeitos devem-se à libertação de  $Ca^{2+}$ , localizam-se nas células pós-sinápticas no músculo liso e provocam vasoconstrição. Os recetores  $\alpha_2$  estão acoplados negativamente à adenilil ciclase e reduzem a formação de AMPc, inibem os canais de  $Ca^{2+}$  e ativam os canais de  $K^+$ , localizam-se nas membranas pré-sinápticas dos terminais nervosos pós-ganglionares que sintetizam a noradrenalina. Quando ativados pelas catecolaminas, os recetores  $\alpha_2$  atuam como controladores de feedback negativo, inibindo a libertação de noradrenalina. A ativação dos recetores adrenérgicos  $\alpha_1$  nos rins aumenta a reabsorção tubular renal de sódio, sendo que, diferentes classes de fármacos anti-hipertensores inibem os recetores  $\alpha_1$  ou agem como agonistas dos recetores  $\alpha_2$  e reduzem a saída simpática sistémica, ou seja, inibem a libertação de noradrenalina pelo que promovem uma diminuição da pressão arterial. (2,37).

Os três tipos de recetores  $\beta$  agem por estimulação da adenilil ciclase. Os recetores  $\beta_1$  são encontrados principalmente no coração enquanto que os recetores  $\beta_2$  predominam nos bronquíolos, embora ambos se encontrem em todos os tecidos. A ativação dos recetores  $\beta_1$  no miocárdio aumenta da frequência cardíaca (cronotropia) e força de contração (ionotropia) como resultado do aumento das concentrações intracelulares de cálcio, aumentando assim o débito cardíaco. A ativação do recetor  $\beta_1$ , no rim, estimula a libertação de renina pelo rim (para que esta libertação não ocorra existem uma classe de fármacos que inibe estes recetores). A ativação dos recetores  $\beta_2$  nas arteríolas e vénulas pela adrenalina relaxa o músculo liso vascular o que resulta em vasodilatação, aumentando a perfusão sanguínea para os órgãos-alvo (p.e fígado, coração e músculo esquelético) (3,37).

O sistema reflexo barorreceptor é o principal mecanismo primário de *feedback* negativo que controla a atividade simpática, permite uma resposta rápida a flutuações agudas da pressão arterial que podem ocorrer durante alterações posturais (stress comportamental ou fisiológico) e alterações no volume sanguíneo. Barorreceptores são terminações nervosas nas paredes de grandes artérias, especialmente nas artérias carótidas e no arco aórtico. Se ocorrer uma diminuição da pressão arterial os barorreceptores “respondem” estimulando vasoconstrição reflexa, aumentando a frequência cardíaca e força da contração cardíaca. Em idosos e diabéticos o mecanismo de reflexo barorreceptor pode ser mais lento. Também em pacientes com neuropatia autonómica e função barorreflexa comprometida podem ter pressões extremamente instáveis com picos de pressão arterial episódicos de difícil controlo associados à taquicardia (3).

### 1.5.2. Sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona

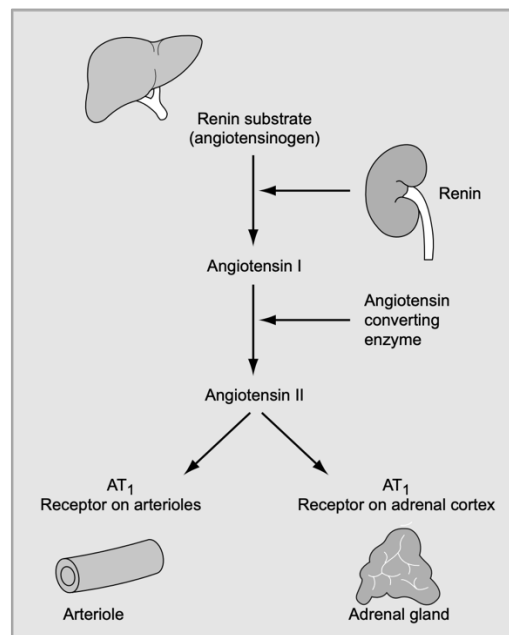
O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um sistema endógeno complexo que contribui para o controlo da pressão arterial, em que o rim é o órgão responsável pela ativação e regulação deste sistema (**Figura 1.2**). O SRAA regula a concentração de sódio, potássio e sangue, influenciando assim, o tónus vascular e a atividade do sistema nervoso simpático, sendo que é o principal responsável pela regulação homeostática da pressão arterial (2,3).

A renina é uma protéase aspártica, que é um tipo de enzima proteolítica, que se armazena nas células justaglomerulares localizadas nas arteríolas aferentes do rim. A secreção de renina acontece devido essencialmente a três fatores (2,3):

- Diminuição do sódio e cloreto transportado no ramo ascendente da ansa de Henle que confina com a arteríola aferente estimula as células justaglomerulares a libertar renina (3);
- Pressão arterial diminuída e o fluxo sanguíneo renal são detetados pelas células justaglomerulares que funcionam como um dispositivo sensor de

barorreceptores que estimula a secreção de renina. O aparelho justaglomerular também inclui um grupo de células tubulares distais especializadas referidas coletivamente como mácula densa.

- As catecolaminas aumentam a libertação de renina devido à estimulação do sistema nervoso simpático nas arteríolas aferentes através de adrenorreceptores  $\beta_1$ .



**Figura 1.2** – Sistema renina-angiotensina-aldosterona [Adaptado ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension (28) ]

Os mecanismos contrários aos descritos inibem a secreção de renina. Esta secreção também pode ser inibida pelo aumento de NaCl transportado da alça de Henle e pelo bloqueio do recetor  $\beta_1$ . A angiotensina II inibe diretamente a secreção de renina devido aos recetores de angiotensina II tipo 1 nas células justaglomerulares. A secreção de renina aumenta devido ao efeito farmacológico do inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou ao fármaco beta bloqueador de angiotensina II. Os fatores que estimulam a secreção de renina podem ser divididos em fatores intrarrenais (por exemplo, pressão de perfusão renal, catecolaminas, angiotensina II) e fatores extrarrenais (por exemplo, sódio, cloreto, potássio) (3).

Como referido acima, a renina, é uma enzima proteolítica que cliva o angiotensinogénio (proteína circulante de origem essencialmente hepática) em angiotensina I no sangue. A angiotensina I é então convertida em angiotensina II pela enzima de conversão da angiotensina (ECA) que se localiza essencialmente na circulação pulmonar. A mesma enzima de conversão cliva vários outros peptídeos, como é o caso da bradicinina (vasodilatador), inativando-os. Após a ligação a recetores específicos classificados como recetores de angiotensina II tipo 1 [AT1] ou tipo 2 [AT2], a angiotensina II exerce efeitos biológicos em vários tecidos. O recetor AT1 está localizado no cérebro, rim, miocárdio, vasculatura periférica e glândulas suprarrenais. Esses recetores medeiam a maioria das respostas para a função cardiovascular e renal. Quando a angiotensina II se liga ao AT1 ocorre secreção de aldosterona sintetizada na zona glomerulosa do córtex das glândulas suprarrenais que leva à reabsorção de sódio (pelos canais epiteliais de sódio sensíveis à amilorida) e água que aumenta o volume plasmático, a resistência total periférica e, finalmente, a pressão arterial. A neutralidade elétrica é mantida uma vez que ocorre troca de iões de sódio por iões potássio e hidrogénio, conseqüentemente, o aumento da secreção de aldosterona pode resultar em hipocaliémia e alcalose. O recetor AT2 está localizado no tecido medular adrenal, útero e cérebro. A estimulação do recetor AT2 não influencia a regulação da pressão arterial, tem os efeitos funcionais opostos do recetor AT1, uma vez que, o recetor AT2 induz vasodilatação (excreção de sódio) e inibição do crescimento celular e formação da matriz (2,3).

Se não ocorrer inibição da conversão de angiotensina I em angiotensina II esta última na circulação sanguínea pode elevar a pressão arterial através dos efeitos pressores que incluem vasoconstrição direta, estimulação da libertação de catecolamina a partir da medula adrenal e aumentos mediados centralmente na atividade do sistema nervoso simpático (2).

O coração e o cérebro contêm um SRAA local. No coração, a angiotensina II também é convertida pela angiotensina I convertase (*human chymase*) mas esta enzima não é bloqueada pela inibição da ECA. Quando ativo no coração, o SRAA, aumenta a contratilidade cardíaca e estimula a hipertrofia cardíaca (2).

Em suma, qualquer distúrbio no organismo humano que leve à ativação do SRAA poderia explicar a hipertensão crónica, mas o aumento da atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona não está sempre associado à hipertensão (2,3).

### 1.5.3. Mecanismo vascular

Outro sistema fisiológico importante que regula o tónus vascular é o endotélio vascular que atua não só como barreira passiva entre o plasma e o líquido extracelular, mas também como fonte de mediadores que controlam a contração do músculo liso (37). Os mediadores são:

- Prostaglandinas que relaxam o músculo liso e inibem a agregação plaquetária (37);
- Óxido nítrico que ativa a guanilil ciclase, é libertado nos vasos de resistência de forma contínua o que origina o tónus vasodilatador e contribui assim para o controlo fisiológico da pressão arterial. O óxido nítrico é um importante regulador da pressão arterial, sendo que, pacientes com hipertensão podem ter uma deficiência intrínseca de óxido nítrico, o que resulta numa vasodilatação inadequada (2,3,37).
- A endotelina é um peptídeo vasoconstritor potente e de ação prolongada. Fármacos antagonistas da endotelina ativos por via oral podem diminuir a pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente (3,37).
- Péptido natriurético que é um péptido vasodilatador que atua através do GMPc e do AMPc inibindo a ATPase de sódio e potássio e, portanto, interfere no transporte de sódio através das membranas celulares. Um aumento da concentração da hormona natriurética circulante teoricamente poderia aumentar a excreção urinária de sódio e água, no entanto, esta hormona pode bloquear o transporte ativo de sódio das células do músculo liso arterial. O aumento da concentração intracelular de sódio aumentaria o tónus vascular e a pressão arterial (2,37).

O transporte de iões pelas células do músculo liso vascular pode contribuir para anormalidades no tónus vascular e crescimento vascular associados à hipertensão, ambos devido ao pH intracelular. A regulação do pH deve-se à troca de  $\text{Na}^+$  por  $\text{H}^+$ , à troca dependente de  $\text{Na}^+$  de  $\text{HCO}_3^-$  por  $\text{Cl}^-$  e à troca independente de catião de  $\text{HCO}_3^-$  por  $\text{Cl}^-$ . A troca de  $\text{Na}^+$  por  $\text{H}^+$  encontra-se aumentada na hipertensão o que pode resultar no aumento do tónus vascular pelo aumento da entrada de sódio, por ativar a troca de  $\text{Na}^+$  por  $\text{Ca}^{2+}$  o que resulta no aumento de o cálcio intracelular e, por último, na contração do músculo liso vascular. O aumento do pH aumenta a sensibilidade ao cálcio do aparelho contrátil, levando a um aumento na contratilidade para uma dada concentração intracelular de cálcio. Além disso, o aumento da troca de  $\text{Na}^+$  por  $\text{H}^+$  pode estimular o crescimento de células musculares lisas vasculares, aumentando a sensibilidade a mitógenos (3,37).

Dados epidemiológicos e clínicos associaram a ingestão excessiva de sódio à hipertensão. E segundo um estudo em caucasianos com pressão arterial elevada, a redução de sódio a curto prazo diminui a pressão arterial em aproximadamente 2–2,5%, indicando que a redução de sódio pode ser usada como tratamento suplementar para a hipertensão. Por outro lado, dietas com baixo teor de sódio estão associadas a uma menor prevalência de hipertensão. Os mecanismos exatos pelos quais o excesso de sódio leva à hipertensão não são conhecidos (3,38). Defeitos hereditários na capacidade do rim de eliminar sódio podem causar aumento do volume sanguíneo (2).

Alterações no cálcio e no potássio desempenham um papel importante na hipertensão, pois, resultam em alterações no músculo liso vascular (3).

Até à data, não se conseguiu perceber se as anormalidades vasculares relacionadas quer com o transporte de iões quer com a função endotelial são alterações primárias ou resultantes da pressão arterial elevada (3).

## 1.6. Diagnóstico da Hipertensão Arterial

A pressão arterial é um parâmetro altamente variável sendo que, por isso, o diagnóstico de HTA não se deve basear apenas num único conjunto de leituras da pressão arterial numa única consulta. Esta hipótese apenas se verifica se a pressão arterial se apresentar substancialmente elevada (por exemplo hipertensão grau 3) e haja evidência de lesões nos órgãos alvo tal como retinopatia hipertensiva com exsudados e hemorragias, hipertrofia ventricular esquerda ou lesão vascular ou renal. De acordo com as *guidelines* ESC/ESH de 2018 o diagnóstico de HTA deve ser baseado não só nas medições de pressão arterial repetidas no consultório, como estava recomendado nas *guidelines* ESC/ESH de 2013, mas essencialmente nas medições de pressão arterial fora do consultório (5,39). Através da monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) e/ou monitorização da pressão arterial em casa (AMPA) se tal for logística e economicamente exequível(5).

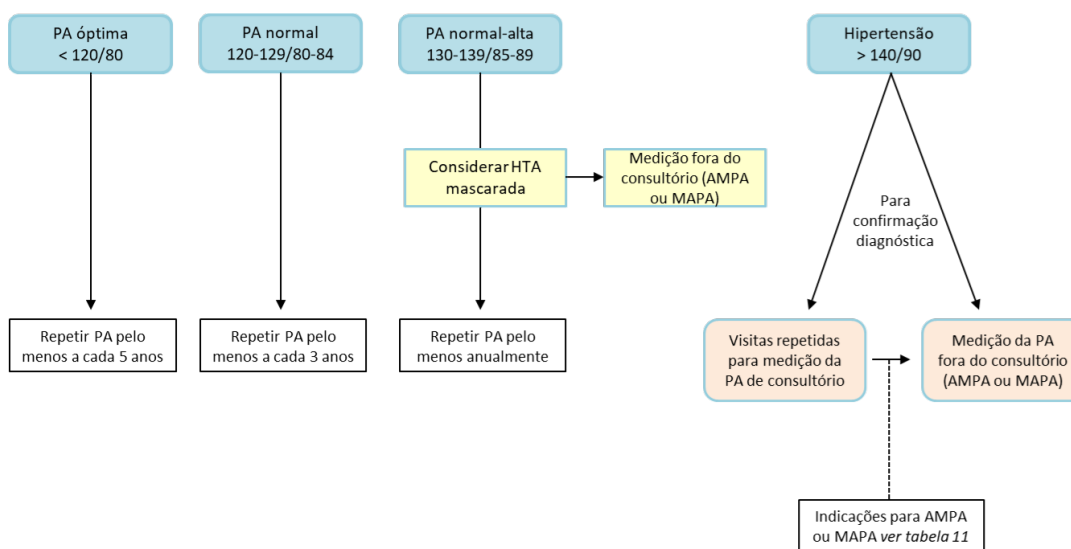
Consoante o local onde ocorrerem as medições são definidos os valores que caracterizam a HTA como se pode visualizar na **Tabela 1.3**.

**Tabela 1.3** – Definição de hipertensão de acordo com o local de medição: consultório, MAPA ou AMPA. Tabela retirada e traduzida de Laurent S, H Lip GY, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (5)

<i>Categoria</i>	<i>PAS (mmHg)</i>		<i>PAD (mmHg)</i>
<i>Consultório</i>	≥140	e/ou	≥90
<i>MAPA</i>			
<i>Dia</i>	≥135	e/ou	≥85
<i>Noite</i>	≥120	e/ou	≥70
<i>24H</i>	≥130	e/ou	≥80
<i>AMPA</i>	≥135	e/ou	≥85

Hoje em dia a medição no consultório não é relevante, contrariamente ao que acontecia há anos atrás em que era a prática de diagnóstico recomendada. No entanto, esta pode acontecer e de acordo com o valor obtido na leitura assim se deve proceder (**Figura 1.3**).  
Se (5):

- Pressão arterial otimizada (<120/80), deve repetir-se a medição da pressão arterial pelo menos a cada 5 anos;
- Pressão arterial normal (120-129/80-84), deve repetir-se a medição da pressão arterial pelo menos a cada 3 anos;
- Pressão arterial normal alta (130-139/85-89), deve repetir-se a medição da pressão arterial pelo menos 1 vez por ano. Para além disso, neste caso deve considerar-se a possibilidade de hipertensão mascarada. Para o despistar deve ser solicitada a medição da pressão arterial fora do consultório (MAPA ou AMPA);
- Hipertensão ( $\geq 140/90$ ), é necessário confirmar este valor e, portanto, o diagnóstico. Essa confirmação tanto pode ser feita com AMPA ou MAPA como através de medições efetuadas em consultas sucessivas. Caso a confirmação seja feita por este último caso, há situações que recomendam a realização subsequente de AMPA ou MAPA



**Figura 1.3** - Screening e diagnóstico da hipertensão. Figura retirada de Laurent S, H Lip GY, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.

O número de consultas e o intervalo de tempo entre as consultas variam de acordo com a gravidade da hipertensão. Perante um doente com HTA mais grave, a reavaliação deve

ocorrer num curto espaço de tempo, por exemplo, dias ou semanas. Durante este período de avaliação da pressão arterial, geralmente, são realizados testes de avaliação de risco cardiovascular e consultas de rotina (5).

### 1.7. Hipertensão de bata branca e Hipertensão mascarada

Inicialmente, os termos hipertensão de bata branca e hipertensão mascarada foram definidos apenas para os doentes que faziam tratamento farmacológico anti-hipertensor, agora também são usadas para descrever discrepâncias entre a pressão arterial, medida no consultório e fora do consultório em pacientes com terapêutica prescrita para o efeito (5,40).

Para muitos indivíduos uma ida ao médico pode desencadear *stress* o que pode fazer com que a pressão arterial aumente mesmo sendo um indivíduo normotenso, designando-se este fenómeno por hipertensão de bata branca. A hipertensão de bata branca refere-se à condição não tratada em que a pressão arterial, é elevada no consultório, mas é normal na MAPA, AMPA ou ambas de 24h (41–43). A prevalência deste fenómeno varia entre os diversos estudos, de 15% a 30% de indivíduos com leituras elevadas de pressão arterial no consultório, sendo mais frequente em pacientes idosos, mulheres e não fumadores (5,32,44). A sua prevalência é baixa em pacientes com lesões nos órgãos alvo, quando a pressão arterial no consultório é baseada em medições repetidas ou quando um médico não está envolvido na medição da pressão arterial (5,44). Por outro lado, em hipertensos de grau 1, a hipertensão de bata branca tem maior prevalência (5). É de salientar que segundo alguns estudos o risco cardiovascular relacionado com a hipertensão de bata branca é superior em normotensos mas mostra-se inferior em casos confirmados de hipertensão, ou seja, quando as medições da pressão arterial no consultório e fora do consultório são anormais (5,45–47).

Os hipertensos de bata branca apresentam um aumento da atividade adrenérgica, segundo o estudo "*Neurogenic Abnormalities in Masked Hypertension*", quando

comparados com indivíduos normotensos (48). O tratamento farmacológico de rotina não é indicado para a hipertensão da bata branca, sendo recomendadas as intervenções do estilo de vida, por isso é importante que ocorra um diagnóstico para que os hipertensos de bata branca não tomem fármacos anti-hipertensores desnecessariamente a um custo considerável com efeitos secundários (49,50).

A hipertensão mascarada refere-se a doentes não tratados nos quais a pressão arterial é normal (p.e < 140/90 mmHg) no consultório, mas é elevada quando medida em casa ou na MAPA de 24h, podendo ser encontrada em aproximadamente 15% dos pacientes com pressão arterial normal no consultório (32,51). É mais comum nos doentes com pressão arterial normal alta nas medições no consultório, sendo de suspeitar quando há lesões nos órgãos alvo. A prevalência é maior em jovens, homens, fumadores, indivíduos com maiores níveis de atividade física, consumo de álcool, ansiedade e *stress* no trabalho (52). Segundo um estudo a idade tem influência na prevalência (51). Estes doentes têm risco cardiovascular acrescido, equivalente ao dos doentes com hipertensão persistente, sendo que devem ser aconselhados a implementar alterações no estilo de vida e o tratamento farmacológico deve ser considerado, com o objetivo de normalizar os níveis da pressão arterial fora do consultório (43). Normalmente a pressão arterial tende a aumentar durante a noite (40).

### **1.8. Hipertensão resistente e Hipertensão pseudo resistente**

A hipertensão resistente é definida como resistente ao tratamento quando a estratégia de tratamento recomendada falha na redução da pressão arterial no consultório para menos de 140/90 mmHg, apesar do doente seguir um tratamento com, pelo menos, três fármacos com as doses otimizadas e melhor toleradas, sendo que um é um diurético e normalmente um inibidor enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um antagonista dos recetores de angiotensina (ARA) e um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) (5,53,54). Para além disso tem de se confirmar se ocorreu um controlo inadequado da pressão arterial na MAPA ou AMPA nos doentes em que se registou a adesão à terapêutica (5). Consoante a população estudada a prevalência de hipertensão

resistente varia entre os 5-30%, mas estima-se que a prevalência real seja inferior a 10%, uma vez que se excluem a hipertensão pseudo resistente e as causas secundárias de hipertensão (55). Doentes com hipertensão resistente têm um elevado risco cardiovascular e renal, são na sua maioria de idade avançada (especialmente > 75 anos), do sexo feminino, obesos, raça negra, apresentam um valor basal elevado da pressão arterial e cronicidade de hipertensão. Costumam ter doenças concomitantes como diabetes, doença vascular aterosclerótica, rigidez aórtica e hipertensão sistólica isolada e lesões nos órgãos alvo (56,57).

Como referido acima, para concluir que o doente sofre de hipertensão resistente, é necessário descartar as possíveis causas de hipertensão pseudo-resistente. A baixa adesão aos medicamentos prescritos é uma causa frequente de hipertensão pseudo-resistente (ocorrendo em  $\leq 50\%$  dos pacientes), tal como o fenómeno da bata branca, a má técnica de medição da pressão arterial no consultório, a calcificação acentuada da artéria braquial (especialmente em pacientes idosos com artérias fortemente calcificadas) e a inércia clínica que resulta de doses inadequadas ou combinações irracionais fármacos anti-hipertensores (5,57–59).

### 1.9. Terapêutica Farmacológica

O objetivo do tratamento da hipertensão é diminuir o risco cardiovascular. Assim, intervenções dietéticas e farmacológicas podem ser necessárias para tratar fatores adicionais. O tratamento farmacológico eficaz de doentes com hipertensão diminui a morbi-mortalidade por doença cardiovascular, reduzindo o risco de derrames, insuficiência cardíaca e doença arterial coronária (60). Reduções da pressão arterial sistólica entre 10 a 12mmHg e da pressão arterial diastólica entre 5 a 6mmHg, conferem reduções de risco relativo de 35 a 40% para AVC e 12 a 16% para doença arterial coronária, no período de 5 anos após o início do tratamento (3). O risco de insuficiência cardíaca reduz para cerca de metade (3). O controlo da HTA é a intervenção isolada mais eficaz para diminuir a taxa de progressão da doença renal (3).

As classes farmacológicas recomendadas no tratamento farmacológico da hipertensão arterial são os inibidores da ECA, os ARA, os beta-bloqueadores, BCC e os diuréticos tiazídicos e análogos.

### 1.9.1. Inibidores do eixo renina angiotensina aldosterona

#### 1.9.1.1. Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Os IECAs e ARAs apresentam um mecanismo de ação que atua através do bloqueio do eixo renina-angiotensina-aldosterona.

Os IECAs impedem que ocorra conversão da angiotensina I em angiotensina II, o que resulta na diminuição da resistência arteriolar e aumento da capacidade venosa. Verifica-se ainda diminuição do débito cardíaco e da ocorrência de AVC, a resistência nos vasos sanguíneos dos rins também diminui e há um aumento da excreção de sódio na urina (61). A bradicinina, que tem um efeito vasodilatador, também se apresenta aumentada, uma vez que a ECA está inibida não vai ocorrer a sua degradação (62).

Os IECA impedem a existência de concentrações elevadas de aldosterona devido à depleção de  $\text{Na}^+$ , pelo que a aldosterona não vai contrariar a função de natriurese dos diuréticos como seria de esperar. Verifica-se que os IECA aumentam a eficácia dos diuréticos. A reduzida produção de aldosterona influencia ainda a homeostase do  $\text{K}^+$ , que vê a sua concentração sérica aumentar, principalmente, se estivermos perante doentes com insuficiência renal. Para evitar o desenvolvimento de hiperpotassemia os IECA não devem ser utilizados com fármacos diuréticos poupadores de potássio (por exemplo amilorida, espironolactona e eplerenona), anti-inflamatórios não esteroides (AINE), suplementos de potássio e beta-bloqueadores (1).

O captopril foi o primeiro fármaco que demonstrou reduzir os níveis de angiotensina II por via oral, seguindo-se o enalapril, o lisinopril, o ramipril e o perindopril (todos comercializados em Portugal). São fármacos eficazes e não apresentam efeitos adversos significativos (1). À exceção do captopril e do lisinopril todos os inibidores da ECA são pró-fármacos, que são hidrolisados no fígado e convertidos nos respetivos produtos

ativos. Todos apresentam boa absorção oral e na sua maioria são excretados pelo rim (11).

Em doentes com diabetes esta classe farmacológica é vantajosa uma vez que reduz o desenvolvimento e progressão da glomerulopatia diabética. Para além de também serem efetivos na redução e glomeruloesclerose, patologia que coexiste com a HTA em muitos doentes (1). Já a terapia combinada de IECA/ARA é desaconselhada em doentes com doença vascular ou com alto risco de diabetes, visto estar associada a eventos adversos tais como a morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio (EAM), AVC e hospitalização por insuficiência cardíaca (3).

O efeito adverso mais comum associado à toma de IECA é a tosse. Esta afeta, aproximadamente, 5% dos doentes e é motivo para alterar a terapêutica para fármacos bloqueadores dos recetores AT1. O angioedema também está registado como efeito adverso desta terapêutica devido ao possível aumento dos níveis de bradicinina, conhecida por aumentar a permeabilidade vascular (63). Apesar de raro, é grave e potencialmente fatal, pelo que os doentes que se encontrem a iniciar a terapêutica devem ser alertados para a interrupção do IECA se desenvolverem sintomas, por exemplo edema facial ou labial. Na gravidez os IECA estão contraindicados devido ao risco de efeitos adversos graves nos fetos, pelo que, mulheres em idade fértil devem ser alertadas sobre este facto (1).

A terapia farmacológica inicia-se com uma dose baixa devido à possibilidade de ocorrer uma acentuada descida da pressão arterial.(1) A continuação do tratamento permite observar uma diminuição progressiva da pressão arterial. Os doentes caucasianos jovens e de meia idade têm maior probabilidade de responder positivamente aos IECA do que os doentes idosos de etnia africana (1).

A posologia dos IECA é de administração única diária, mas existem doentes em que pode ser necessária uma segunda toma porque a resposta ao fármaco dura menos do que 24 horas. O captopril apresenta uma duração de ação muito curta pelo que não deve ser

escolhido no tratamento da HTA (1). Esta característica permite que seja o único IECA utilizado no tratamento *per os* das crises hipertensivas (11).

### 1.9.1.2. Bloqueadores dos recetores AT<sub>1</sub>

Ao contrário dos IECAs, que inibem tanto os recetores AT<sub>1</sub> como os AT<sub>2</sub> da angiotensina II, os ARAs apenas bloqueiam a ativação dos recetores AT<sub>1</sub> da angiotensina II, o que os torna mais seletivos. A inibição dos recetores AT<sub>1</sub> apesar de ter interesse não é muito benéfica uma vez que os recetores AT<sub>1</sub> medeiam a inibição da libertação de renina por retroalimentação que devido à inibição do recetor vê a sua concentração aumentada tal como a de angiotensina II, o que provoca uma maior estimulação do recetor AT<sub>2</sub>. Aquando do bloqueio do recetor AT<sub>1</sub> ocorre diretamente vasodilatação, redução da secreção de vasopressina e da produção e secreção de aldosterona. O losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan e o olmesartan (todos comercializados em Portugal) estão aprovados no tratamento da HTA. À exceção do losartan que apresenta um tempo de semivida do metabolito ativo de 6 a 9 horas, todos os outros fármacos mencionados apresentam efeito durante 24 horas ocorre apenas uma toma diária (1). Após quatro semanas do início da terapêutica é que são visíveis os efeitos relativamente à pressão arterial, e se a mesma não se encontrar controlada apenas com o fármaco bloqueador do recetor AT<sub>1</sub> pode associar-se um segundo fármaco que seja diurético ou BCC, uma vez que estes atuam por um mecanismo diferente (1). Os fármacos desta classe terapêutica apresentam uma boa absorção oral e excreção dupla renal e hepática (11).

Os bloqueadores dos recetores AT<sub>1</sub> e os IECA apresentam o mesmo perfil farmacológico. Sendo que os primeiros não inibem a degradação da bradicinina nem da substância P, mediada pela ECA, pelo que não provocam tosse (1). Apesar das semelhanças entre ambos, segundo uma meta-análise, os IECAs são mais efetivos a prevenir a doença coronária mas menos efetivos a prevenir o enfarte enquanto os ARA são menos efetivos a prevenir a doença coronária mas mais efetivos a prevenir o AVC (64). Este último aspeto pode dever-se ao facto de ocorrer apenas o bloqueio recetor AT<sub>1</sub> e pode estar

associado a um efeito protetor cerebrovascular ligeiramente superior ao da inibição da ECA. Isso pode aplicar-se não apenas a doentes com insuficiência cardíaca que prejudicam a função cardíaca, mas também a doentes com uma ampla gama de condições caracterizadas por alto risco cardiovascular, incluindo histórico de doença cardíaca, histórico de doença cerebrovascular ou diabetes (61).

Em relação ao risco de enfarte do miocárdio e à mortalidade cardiovascular e total parece ser igual quer em pacientes tratados com IECAs quer em pacientes tratados com ARAs (61).

Os inibidores da ECA e os ARA apresentam contraindicação relativa em mulheres potencialmente férteis sem contraceção fiável e são absolutamente contraindicados em mulheres grávidas por causarem malformações congénitas essencialmente no 2º e 3º trimestre de gravidez (65). Em hipertensos que apresentem hipercaliémia (níveis de potássio superiores a 5,5 mmol/L) também são absolutamente contraindicados, uma vez que estas classes farmacológicas também contribuem para o aumento dos níveis séricos de potássio por contribuírem para a diminuição da concentração sérica de aldosterona (66).

Apesar de existirem estudos que asseguram que a terapia com inibidores da ECA e os ARA é segura em doentes com estenose arterial renal bilateral, as *guidelines* de 2018 contraindicam o tratamento da HTA com fármacos destas classes farmacológicas quando o doente apresente estenose arterial renal bilateral por aumentarem os níveis séricos de creatinina (5,66).

Os fármacos da classe dos inibidores da ECA são contraindicados em hipertensos com edema angioneurótico prévio porque desencadeiam ou agravam as crises (5,67).

### 1.9.1.3. Inibidores diretos da renina

Foi, recentemente, introduzida na prática clínica para o tratamento da HTA, uma alternativa para bloquear o SRAA, os inibidores diretos da renina. O bloqueio do SRAA é mais eficaz com inibidores de renina do que com IECA ou ARA.

O aliscireno é o primeiro de uma classe de inibidores competitivos não peptídicos orais da atividade enzimática da renina (3). A absorção deste fármaco é diminuta e a biodisponibilidade oral é inferior a 3%. Quando administrado com uma refeição rica em gorduras a concentração plasmática deste fármaco é reduzida. A eliminação é essencialmente hepatobiliar, com metabolismo limitado e pela CYP3A4 (1). Este fármaco em monoterapia parece ser tão eficaz quanto um IECA ou ARA para reduzir a pressão arterial, mas não mais eficaz. Podem ser alcançadas reduções adicionais quando este é usado em associação com um diurético tiazídico ou um antagonista do cálcio (3).

Atualmente, o aliscireno não é considerado um agente anti-hipertensor de primeira linha, tendo sido mesmo retirado do mercado português (3,68).

### 1.9.2. Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio desde de 1988 que são considerados como fármacos anti-hipertensores de primeira escolha em monoterapia (11). Hoje em dia são dos fármacos mais utilizados no tratamento da HTA, tanto em monoterapia como em combinação com outros agentes hipertensores, pois os seus efeitos encontram-se bem documentados (1).

A HTA resulta da resistência vascular periférica e este grupo de fármacos é utilizado no tratamento da hipertensão porque ao bloquearem a entrada de cálcio nos miócitos promovem o relaxamento do músculo liso que depende da concentração de  $Ca^{2+}$  intracelular livre (1). O bloqueio dos canais de cálcio promove redução da pressão arterial devido ao relaxamento do músculo liso arteriolar e redução da resistência vascular periférica.

A inibição do influxo de cálcio através da membrana celular pode ocorrer por dois tipos de canais de cálcio dependentes de voltagem: um canal de alta voltagem (tipo L) e um canal de baixa voltagem (tipo T). Os fármacos bloqueadores dos canais de cálcio atualmente disponíveis bloqueiam apenas o canal do tipo L, o que leva à vasodilatação coronária e periférica (2).

Esta classe divide-se em duas subclasses, dihidropiridinas e não-dihidropiridinas que são farmacologicamente muito diferentes (2)

### 1.9.2.1. Dihidropiridinas

As dihidropiridinas atuam preferencialmente no músculo liso e as de ação rápida podem causar uma taquicardia reflexa mediada por barorreceptores por causa de seus potentes efeitos vasodilatadores periféricos. Este efeito parece ser mais pronunciado com as dihidropiridinas de primeira geração (por exemplo, nifedipina) e é significativamente diminuído com os agentes mais novos (por exemplo, amlodipina) quando administrados em dosagem de libertação prolongada.

As dihidropiridinas de ação prolongada, apresentam eficácia durante 24 horas com uma dose única por dia, são o subgrupo dos fármacos bloqueadores dos canais de cálcio mais estudado e utilizado. A este subgrupo pertence a amlodipina, a felodipina e a lercanidipina (todas comercializadas em Portugal). Apresentam como principal efeito adverso o edema periférico devido ao seu efeito vasodilatador que dificulta o retorno venoso (1). As dihidropirinas de ação curta (nifedipina) não demonstraram ser eficazes no tratamento da HTA (1). As dihidropiridinas são vasosseletivas.

### 1.9.2.2. Não dihidropiridinas

Os fármacos não-hidropiridínicos (verapamil e diltiazem) diminuem a frequência cardíaca e retardam a condução nodal auriculoventricular. Têm semelhanças a um  $\beta$ -bloqueador, sendo que também podem tratar taquiarritmias supraventriculares (2). O verapamil como produz efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos pode precipitar

ou causar insuficiência cardíaca sistólica em pacientes de alto risco. O diltiazem também tem esses efeitos, mas em menor grau do que o verapamil.

A taquicardia é mínima ou ausente com verapamil e diltiazem devido ao efeito cronotrópico negativo direto destes dois fármacos. Pelo que, o uso concomitante de beta-bloqueadores com os dois fármacos anteriormente mencionados deve ser evitado (1).

O verapamil e o diltiazem, que têm tempos de semivida mais curtos, apresentam mais reações adversas a nível cardíaco e um elevado potencial de interações medicamentosas, o que faz com que não sejam fármacos de primeira escolha (1). Em indivíduos idosos com hipertensão sistólica isolada os bloqueadores dos canais de cálcio são efetivos na redução da pressão arterial e nos eventos cardiovascular, o que os torna uma escolha viável (1).

### 1.9.3. Diuréticos

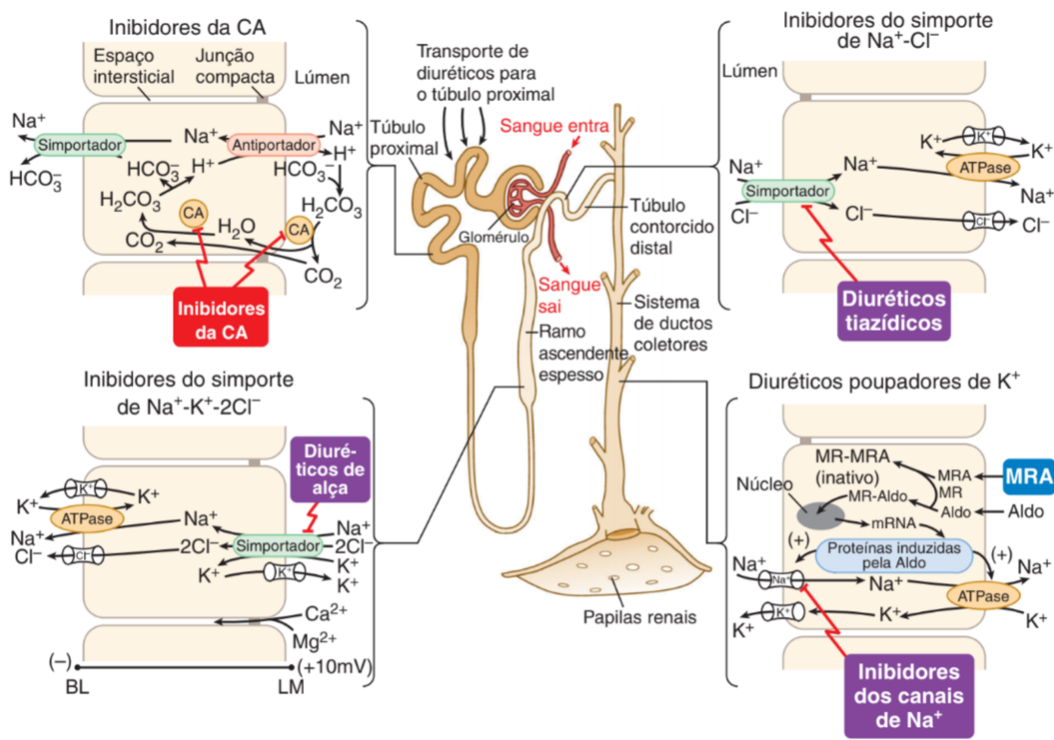
O efeito anti-hipertensor dos fármacos que pertencem a este grupo manifesta-se tanto em monoterapia como quando utilizados com outros fármacos anti-hipertensores potenciando os efeitos destes (1). São certamente os anti-hipertensores mais vezes prescritos por serem facilmente manuseáveis, pouco tóxicos e de elevada eficácia (11).

Os fármacos diuréticos aumentam o fluxo de urina e a excreção de  $\text{Na}^+$  (natriurese), que se acompanha geralmente pelo  $\text{Cl}^-$ . O objetivo desta terapêutica é essencialmente reduzir o volume de líquido extracelular e por consequência diminuir o conteúdo corporal total de  $\text{NaCl}$  (69). A redução do volume extracelular ocorre pela interação com um cotransportador de  $\text{NaCl}$  (SLC12A3) sensível a tiazidas expresso no túbulo contorcido distal do rim, que intensifica a excreção urinária de  $\text{Na}^+$ , resultando na diminuição do débito cardíaco (1). O seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido. O efeito hipotensor mantém-se durante a terapia prolongada devido à redução da resistência vascular. O débito cardíaco retorna aos valores pré-tratamento e o volume extracelular retorna quase ao normal. A longo prazo ocorre vasodilatação induzida por

diuréticos tiazídicos mas a explicação para este facto mantém-se desconhecida (1,3). Em doentes com insuficiência renal coexistente as tiazidas perdem a sua eficácia quando utilizadas no tratamento da HTA (1).

### 1.9.3.1. Tiazidas e análogos

Os diuréticos tiazídicos inibem o transporte de NaCl no túbulo contornado distal e o túbulo proximal pode representar um local de ação secundário, como se pode verificar na **Figura 1.4** (11,69). Esta classe farmacológica inclui diuréticos derivados da benzotiazidina (diuréticos tiazídicos) e agentes farmacológicos que possuem características estruturais e funções moleculares semelhantes (análogos)(1). Em Portugal o único fármaco tiazídico que se encontra comercializado é a hidroclorotiazida. Na classe dos análogos tiazídicos está comercializada a indapamida, a clorotalidona e a metolazona.



**Figura 1.4** - Locais e mecanismos de ação dos diuréticos. Imagem retirada de Eschenhagen T. Treatment of Hypertension. Em: Brunton L. L, Hilal-Dandan R, Knollmann C. B, editores. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. Mc Graw Hill Education; 2018. p. 507–26 (1).

Após 4 a 6 semanas do início da terapêutica com diuréticos tiazídicos é visível uma redução da pressão arterial (1).

Em monoterapia, a dose diária máxima de diuréticos da classe das tiazidas não deve ser superior a 25mg, sendo que doses superiores apresentam a mesma eficácia na redução da pressão arterial (1,3). Em doses mais baixas a incidência de reações adversas será menor, sendo a perda de  $K^+$  uma delas. Tal pode atenuar-se com a administração concomitante com outros fármacos anti-hipertensores (IECAS/ARA)(1,3). Quando administrados em associação a dose inicial deve ser baixa devido à intensificação dos efeitos diuréticos e hipotensores (1). Podem ser combinadas com beta-bloqueadores, inibidores da ECA ou com ARA (3).

As tiazidas e os seus análogos são eficazes por via oral e são todos eliminados na urina (37).

A clorotalidona possui uma longa duração de ação (tempo de semivida ~47h) o que permite um controlo mais adequado da pressão arterial, seguindo-se a indapamida e por fim a metolazona. A hidroclorotiazida apresenta um tempo de semivida de aproximadamente 2,5 horas (11,37,69).

A administração crónica de diuréticos tiazídicos resulta na depleção de  $K^+$ , que pode ser considerável, e representa um fator de risco para arritmias ventriculares por diminuir a repolarização cardíaca. Esta depleção reduz ainda a atividade da bomba de sódio/potássio ( $Na^+/K^+ - ATPase$ ) o que aumenta a concentração intracelular de  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$  e por consequente aumenta o risco de pós despolarização. A hipocaliémia aumenta assim o risco de taquicardia ventricular polifórmica induzida por fármacos, e ainda de fibrilhação ventricular isquémica, considerada a principal cauda de morte súbita cardíaca que contribui para a mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos tratados. É importante evitar a hipocaliémia através do tratamento concomitante com inibidores o sistema renina angiotensina ou diuréticos poupadores de  $K^+$  (1)

A terapêutica farmacológica com diuréticos tiazídicos tem ainda como efeito adverso a disfunção erétil e gota, resultante da hiperuricémia induzida por estes fármacos. Na presença de algum dos efeitos descritos anteriormente deve, junto do médico, considerar-se terapêuticas farmacológicas alternativas. A hidroclorotiazida pode provocar o desenvolvimento de hiponatremia grave em alguns doentes. As tiazidas inibem a excreção renal de  $\text{Ca}^{2+}$  o que provoca hipercalcemia (1).

Todos os fármacos diuréticos tiazídicos atravessam a placenta, o que pode resultar na ocorrência de hipoperfusão placentária, e são secretados no leite materno pelo que não são aconselhadas durante a amamentação (1).

A administração dos diuréticos tiazídicos com os seguintes fármacos deve ser evitada porque podem ocorrer interações medicamentosas (69):

- Anticoagulantes (aumento da atividade anticoagulante);
- Lítio (aumento dos níveis plasmáticos de  $\text{Li}^+$ );
- Propranolol (aumento dos níveis plasmáticos de propranolol);
- Sulfonilureias (hiperglicemia);
- Anti-inflamatórios não esteroides (resposta diurética diminuída e toxicidade de salicilato com altas doses de salicilatos);
- Diuréticos tiazídicos (sinergismo da atividade diurética o que provoca diurese profunda).

### 1.9.3.2. Diuréticos da ansa

Os diuréticos da ansa inibem a atividade do cotransportador de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2 \text{Cl}^-$  no ramo ascendente espesso da alça de Henle, como se pode verificar na figura 1.4. Ao inibirem este cotransportador impedem que 25% da carga filtrada de  $\text{Na}^+$  seja reabsorvida pelo ramo ascendente espesso e que os segmentos do nefrónio a seguir a este ramo tenham a capacidade para recuperar o fluxo que sai do ramo ascendente espesso. Daí serem também designados como diuréticos de alta potência devido à sua eficácia (69).

Em Portugal estão comercializados a furosemida e a torasemida. A furosemida encontra-se disponível para administração por via oral e intravenosa (situação de urgência, por exemplo edema pulmonar), enquanto que a administração da torasemida só se encontra disponível por via oral (37,69). Aquando da administração oral ambos os fármacos são absorvidos no trato gastrointestinal e atuam uma hora. Por via intravenosa produzem efeito máximo em 30 minutos (37). A torasemida tem um tempo de semivida de 3,5 horas enquanto que o tempo de semivida da furosemida é de 1,5 horas. A fração não eliminada na urina é metabolizada principalmente no fígado (69).

Estes fármacos produzem natriurese rápida e profunda o que pode ser prejudicial no tratamento da HTA, sendo particularmente importantes na presença de azotemia ou edemas graves associados a um vasodilatador (1,3).

Os diuréticos da ansa são menos eficientes em doentes com a função renal normal quando comparados com os diuréticos tiazídicos, o que pode estar relacionado com a curta duração de ação dos primeiros. Assim, não são considerados diuréticos de primeira escolha na hipertensão. Adicionalmente, não existe evidência de uma redução de eventos cardiovasculares (69). Uma dose diária única não provoca uma diminuição significativa de  $\text{Na}^+$ , pois o efeito diurético inicial provoca ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona (1,3).

As reações adversas aos fármacos desta classe farmacoterapêutica devem-se essencialmente ao desequilíbrio hidroeletrólítico que provocam. Este desequilíbrio deve-se à excreção acentuada de  $\text{Na}^+$   $\text{Cl}^-$  e também de  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ . A excreção do  $\text{Na}^+$  pode manifestar-se como hiponatremia ou depleção do volume extracelular associado a hipotensão. A excreção aumentada de  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Ca}^{2+}$  pode traduzir-se em hipomagnesemia (fator de risco para arritmias) e hipocalcemia, respetivamente. Os diuréticos da ansa podem provocar ototoxicidade, principalmente se a administração for intravenosa, que pode levar ao comprometimento da audição e surdez. Para além disso, podem provocar hiperuricemia, hiperglicemia e aumentar os níveis plasmáticos de LDL e dos triglicéridos (69).

### 1.9.3.3. Diuréticos poupadores de potássio

Os diuréticos poupadores de potássio atuam no nefrónio distal inibindo a reabsorção de  $\text{Na}^+$ , ou seja, aumentam a excreção de  $\text{NaCl}$  para compensar os efeitos de outros diuréticos que aumentam a excreção de  $\text{K}^+$  (1). A amilorida é um fármaco desta classe que se caracteriza como um anti-hipertensor fraco, mas que pode ser usado em combinação com um diurético tiazídico ou da ansa para diminuir a excreção de  $\text{K}^+$  (3).

A amilorida tem um início de ação lento, com um pico em 6 horas e uma duração de 24 horas o que permite uma única toma diária. É eliminada inalterada na urina (37).

A reação adversa mais preocupante é a hiperpotassemia, sendo contraindicada em insuficientes renais. Para além disso a amilorida pode provocar efeitos adversos tais como diarreia, náuseas, vômitos e cefaleia (69).

### 1.9.3.4. Antagonistas da aldosterona, diuréticos poupadores de potássio

A aldosterona é uma hormona que medeia a reabsorção do sódio no final dos túbulos distais e ductos coletores. Este processo ocorre quando a aldosterona se liga aos recetores mineralocorticoides (69).

Fármacos como a espironolactona e a eplerenona inibem competitivamente a ligação da aldosterona ao seu local de ação. Aquando da ligação ocorre formação de complexos que impedem que a aldosterona promova a retenção de sódio e líquidos (69).

A espironolactona pode ser usada em monoterapia ou associada a um diurético tiazídico (3). Este fármaco em doses baixas reduz a mortalidade e as hospitalizações por insuficiência cardíaca quando administrado concomitantemente com inibidores da ECA, digoxina e diuréticos da ansa (3). Uma vez que a espironolactona se liga aos recetores da progesterona e testosterona, os efeitos adversos podem incluir ginecomastia,

impotência e irregularidades menstruais. O mesmo não se verifica com a eplerenona, um antagonista seletivo da aldosterona (3).

Tanto a espironolactona como a eplerenona apresentam disponibilidade por via oral. O tempo de semivida da espironolactona é de aproximadamente 1,6 horas, e o da eplerenona é de aproximadamente 5 horas (69).

A espironolactona é altamente efetiva na hipertensão resistente mesmo em pequenas doses. Esta evidência foi recentemente confirmada num ensaio clínico controlado por placebo. Comparou-se a espironolactona (25-50 mg) com bisoprolol e doxazosina como adjuvantes em pacientes com hipertensão não controlada. A espironolactona teve um efeito de redução da pressão arterial perto de 2 vezes maior (8,7 vs. 4,8 e 4 mmHg, respetivamente) (70).

#### **1.9.4. Agentes Simpaticolíticos**

##### **1.9.4.1. Antagonistas dos recetores beta adrenérgicos**

Os antagonistas dos recetores beta adrenérgicos inicialmente foram indicados para o tratamento da angina de peito, até que surgiu um fármaco (pronetalol) que demonstrou reduzir a pressão arterial em doentes hipertensos com angina de peito. O pronetalol nunca chegou a ser comercializado, mas o efeito anti-hipertensor é transversal a todos os restantes fármacos da mesma classe farmacoterapêutica (1).

Estes fármacos atuam na regulação da circulação através da redução da contratilidade do miocárdio e da frequência cardíaca (3). Os antagonistas dos recetores beta 1 do complexo justaglomerular diminuem a secreção de renina e a atividade do eixo renina angiotensina aldosterona (1).

Os recetores beta 1 e beta 2 estão distribuídos por todo o organismo, mas encontram-se em distintas concentrações nos diferentes órgãos. Assim, existem beta bloqueadores que são mais seletivos para o subtipo de recetor beta 1 e outros para o beta 2, o que torna diferentes as características farmacológicas dos diferentes fármacos. Os recetores

beta 1 são predominantes no coração (o que os torna os fármacos que atuam nestes recetores cardioseletivos) e também no rim. Nos pulmões, fígado, pâncreas e músculo liso arteriolar predominam os recetores beta 2 (3,37). Os antagonistas dos recetores beta 2 têm mais reações adversas associadas tais como a vasoconstrição periférica, broncoconstrição e hipoglicemia (1). A cardioseletividade dos bloqueadores beta 1 é dose dependente, ou seja, em doses mais altas há também bloqueio dos recetores beta 2 (2).

Nesta classe farmacoterapêutica, os bloqueadores beta 1 são os de primeira escolha. Dela fazem parte o atenolol, bisoprolol e o metoprolol, que reduzem o débito cardíaco. Os beta bloqueadores não seletivos apresentam efeitos adversos mais potentes sobre a resistência periférica, uma vez que inibem os recetores beta 2 que medeiam a vasodilatação (1).

Na presença de doentes com doença arterial periférica é aconselhada a terapêutica de beta bloqueadores vasodilatadores, ou seja, os bloqueadores beta 1 (1).

Os fármacos beta bloqueadores podem dividir-se em lipofílicos (metoprolol, bisoprolol, carvedilol e propranolol) e hidrofílicos (atenolol e labetalol), sendo que os lipofílicos demonstram ser mais eficientes como antiarrítmicos. O tempo de semivida plasmática destes fármacos é geralmente curta pelo que necessitam de mais do que uma administração diária (metoprolol, propranolol, carvedilol) o que é uma desvantagem, que pode ser ultrapassada se a forma farmacêutica for de libertação prolongada. No caso do bisoprolol e do nebivolol uma dose única diária é suficiente pois o seu tempo de semi-vida é maior, sendo de 10 a 12 horas (1).

A CYP2D6 é responsável pela metabolização hepática do metoprolol, carvedilol e do nebivolol, sendo que os metabolizadores fracos desta CYP (aproximadamente 7% da população caucasiana) apresentam uma exposição cinco vezes superior ao fármaco e conseqüentemente uma redução duas vezes maior da frequência cardíaca (71).

No tratamento da HTA os fármacos desta classe farmacoterapêutica não são de primeira escolha pois, apesar de reduzirem a incidência de EAM a sua eficácia na prevenção de AVC é diminuta. Os estudos que o comprovam apenas testaram o atenolol (72).

Os fármacos beta-bloqueadores estão absolutamente contraindicados em doentes asmáticos ou com bloqueio auriculoventricular ou sino-ventricular de qualquer grau elevado (1,5). Também não devem ser combinados com fármacos que inibem a condução auriculoventricular, como o verapamil (1,5). Em doentes diabéticos insulino-dependentes o risco de hipoglicémia é maior, mas em caso de diabetes tipo 2 os fármacos desta classe não estão contraindicados. Apesar de não provocarem alterações no colesterol total, os beta-bloqueadores aumentam as concentrações de triglicéridos e diminuem a de colesterol-HDL (1).

A terapêutica farmacológica com beta-bloqueadores é efetiva para todos os graus de hipertensão, sendo que para uma melhor adesão ao tratamento deve ser de uma dose única diária. Em doentes com EAM, cardiopatia isquémica, insuficiência cardíaca congestiva ou jovens com aumento do impulso simpático esta classe farmacológica é a primeira escolha. Os doentes idosos ou negros demonstram uma resposta menos efetiva a estes fármacos (1).

A classe farmacoterapêutica dos betabloqueadores, segundo uma revisão sistemática da *Cochrane*, promovem uma descida da PAS e PAD de 10 e 8 mmHg (respetivamente) e da pressão de pulso de 2 mmHg (73).

Uma vez que estes fármacos não provocam edema ou desenvolvimento de tolerância não é necessário administrar um diurético, no entanto os diuréticos apresentam um efeito anti-hipertensor superior quando administrados juntamente com um beta-bloqueador. Sendo possível ainda a adição de um vasodilatador quando é necessário um terceiro fármaco (1).

#### 1.9.4.2. Antagonistas dos recetores alfa 1 adrenérgicos

Os bloqueadores alfa 1 adrenérgicos reduzem a resistência arteriolar e aumentam a capacidade venosa, o que resulta no aumento da frequência cardíaca e da atividade da renina plasmática (1,3). Os fármacos deste grupo, administrados a longo prazo, mantêm a vasodilatação mas o débito cardíaco, a frequência cardíaca e a atividade da renina plasmática retornam ao normal (3). A nível renal o fluxo sanguíneo mantém-se inalterado. Em alguns doentes verifica-se a retenção de Na<sup>+</sup> e água, o que diminui a ocorrência de hipotensão postural que ocorrem com alguma frequência no tratamento com bloqueadores alfa 1 adrenérgicos (1). Ao contrário dos beta-bloqueadores, os bloqueadores alfa 1 adrenérgicos aumentam a concentração de colesterol-HDL e diminuem a concentração de colesterol-LDL e de triglicédeos (1).

Os bloqueadores alfa 1 adrenérgicos não são utilizados em monoterapia no tratamento da HTA, sendo associados a diuréticos, beta-bloqueadores e outros fármacos anti-hipertensores. A eficácia destes fármacos é intensificada com a administração concomitante de beta-bloqueadores (1).

Os doentes hipertensos que apresentam hiperplasia benigna da próstata beneficiam do tratamento com bloqueadores alfa 1 adrenérgicos porque estes melhoram os sintomas urinários (1,3).

Em doentes que apresentem insuficiência cardíaca congestiva é desaconselhada a terapêutica com doxazosina (1).

Na primeira administração de bloqueadores alfa 1 adrenérgicos é comum a ocorrência de hipotensão ortostática sintomática entre os primeiros 30 a 90 minutos após a toma do fármaco, depois os doentes desenvolvem tolerância a esta resposta. Este efeito é mais habitual em doentes que também tomam diuréticos (1).

## 1.10. Monitorização da patologia / avaliação do controlo da patologia

A medição da pressão arterial e a sua monitorização é essencial, não só para o diagnóstico da patologia, mas também para perceber qual o melhor tratamento, farmacológico ou não, e também se o mesmo está a ser efetivo (74).

A monitorização da pressão arterial pode ocorrer no consultório médico, mas também em casa (AMPA) ou em ambulatório (MAPA).

A medição da pressão arterial no consultório, foi descrita por Koroktoff, e apesar de ser o método de eleição para a avaliação da pressão arterial, nas últimas décadas, têm surgido estudos que identificam várias limitações neste método (75–77). As limitações são essencialmente devido ao facto desta medição ser casual e temporalmente pontual, o que pode levar a erros como a hipertensão de bata branca ou de hipertensão mascarada (75,78,79).

Uma vez que a medição no consultório médico pode resultar em falsos diagnósticos devido à hipertensão de bata branca, hoje em dia já não é um método de diagnóstico tão utilizado, apesar de há poucos anos atrás se pensar ser fundamental, agora é considerado um método de triagem (75,80).

A AMPA por ser um método que está acessível à grande maioria da população por não ser demasiado caro, nem serem necessárias deslocações para se realizar, está a suscitar cada vez mais atenção (80). Caso se pretenda estabelecer o diagnóstico de HTA em casa ou realizar a sua monitorização, o cronograma ideal ainda não se encontra estabelecido (80). Mas existe evidência de que, no período de uma semana, se devem obter pelo menos 12 a 14 medições, quer pela manhã quer pela noite (81–83). Os valores de pressão arterial obtidos em casa ou no trabalho são mais próximos dos obtidos em ambulatório (de 24h ou diurno) do que os valores do consultório (81,83,84).

Segundo uma revisão e meta-análise *“Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies”* a

AMPA prediz melhor a mortalidade e morbilidade cardiovascular do que a pressão arterial do consultório (85). Esta técnica tem como vantagens ser mais acessível e económica, permitindo ainda o acompanhamento a longo prazo do hipertenso e com o potencial deste aumentar a adesão e ao tratamento farmacológico (75).

A monitorização da pressão arterial em casa também é útil no tratamento de doentes com diagnóstico estabelecido de hipertensão, permitindo melhorar o controlo e a conformidade da mesma (80). Os tensiómetros domésticos devem ser verificados quanto à sua precisão, inicialmente e depois anualmente, no consultório do médico, e os doentes ou cuidadores devem demonstrar a técnica correta da medição da pressão arterial (80).

Quanto à MAPA, desde 1983 que tem sido realçada como técnica vantajosa em termos de prognóstico, (existem sociedades que recomendam a sua realização em alguns subgrupos de hipertenso) e por fornecer a média das leituras da pressão arterial durante um período definido de tempo (5,86–88). O doente utiliza um equipamento que regista a pressão arterial, durante um período de 24 a 48 horas, geralmente a cada 15 a 20 minutos durante o dia e a cada 30 a 60 minutos durante o sono (5,81). Este tipo de monitorização é o que permite a obtenção da maior quantidade de informação, nomeadamente a pressão arterial noturna (75). São necessários, pelo menos, 70% de registos úteis da pressão arterial para a MAPA ser válida (5). Quando não é possível obter leituras de 24 horas, 6 a 8 horas de MAPA podem ser suficientes (89).

Quando se utiliza a MAPA, a HTA é definida como uma pressão arterial média de 24 horas maior ou igual a 125/75 mmHg, pressão arterial média diurna maior ou igual a 130/80 mmHg ou pressão arterial média noturna ou maior que 110/65 mmHg (90).

Também os valores de MAPA, tal como da AMPA, são em média inferiores aos valores da pressão arterial no consultório sendo o limiar de diagnóstico para a HTA de PAS  $\geq$ 135 mmHg e/ou PAD  $\geq$ 85 mmHg durante o dia, de PAS  $\geq$ 120 mmHg e/ou PAD  $\geq$ 70 mmHg durante a noite e de PAS  $\geq$ 130 mmHg e/ou PAD  $\geq$ 80 mmHg durante as 24 horas (5).

Hoje em dia, considera-se que o diagnóstico e confirmação de HTA deve ser feito, preferencialmente, baseado na MAPA. O relatório obtido da MAPA também inclui a quantificação do risco do utente vir a sofrer um evento cardiovascular no futuro(80).

As medições de pressão arterial obtidas através da MAPA apresentam maior sensibilidade e especificidade quando comparadas com as obtidas no consultório médico. Obteve-se esta conclusão numa revisão sistemática de 20 estudos, incluindo 5863 pacientes que compararam a MAPA com a AMPA e no consultório (91). Quando comparada com uma pressão arterial média de 24 horas de 135/85 mmHg ou superior, a sensibilidade e especificidade médias de uma pressão arterial de 140/90 mmHg ou superior foram de 75% (91).

A MAPA não se encontra disponível em todos os consultórios ou pode até não ser viável, devido à falta de recursos, por exemplo, e aí deve ser considerada a AMPA como segunda opção. No caso de o doente no seu domicílio não possuir um tensiómetro é proposto que a medição ocorra no consultório. No entanto, se a pressão arterial do consultório for usada para confirmar o diagnóstico de hipertensão, são necessárias várias medições em dias diferentes e, preferencialmente, se possível, o paciente deve fazer as medições sozinho numa sala (80).

Na conclusão do estudo de revisão “Avaliação da pressão arterial no ambulatório - Revisão baseada na evidência” os autores concordaram que seria importante explorar a viabilidade da disponibilização da MAPA ao nível dos cuidados de saúde primários, sendo útil quando valores de AMPA estão no limiar diagnóstico (entre os 125/75 mmHg e os 135/85 mmHg), para doentes que preferam esta técnica ou aqueles que revelem ansiedade prejudicial com a utilização da AMPA (75). A implementação em Portugal requer um estudo de qualidade a nível nacional que calcule o custo-benefício a médio-longo prazo desta técnica (75).

Em Portugal existem as Unidades de Apoio ao Hipertenso (UAH) organizadas em farmácias. Estas unidades dispõem de equipamento moderno de medição da pressão arterial que eliminam o efeito da bata branca: AMPA, MAPA de 48 horas e medição

automatizada sem assistência. Para além disso estão capacitadas para fornecer um conjunto alargado de serviços aos seus utentes, médicos, enfermeiros e comunidade em geral (92).

O artigo de revisão “Custo-efetividade da monitorização ambulatória da pressão arterial na abordagem da hipertensão arterial” concluiu que AMPA e MAPA podem reduzir as reações adversas associadas à toma desnecessária de anti-hipertensores, o número de exames auxiliares de diagnóstico realizados, de consultas médicas e de enfermagem destinadas ao controlo da pressão arterial e, conseqüentemente, os custos quando comparadas com a medição da pressão arterial no consultório (93).

Uma vez que, a HTA é uma condição assintomática que é melhor detetada por programas estruturados de triagem populacional ou por medidas oportunistas da pressão arterial, todos os indivíduos adultos devem ter registos da sua pressão arterial no seu processo médico e ter noção dos valores da sua pressão arterial (43).

### 1.11. *Guidelines* terapêuticas

#### 1.11.1. *Guidelines* de 2018 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial

A hipertensão é frequente em doentes com diabetes tipo 1 e principalmente na diabetes tipo 2. É importante diminuir a pressão arterial nestes doentes para assim se reduzir as complicações a nível macro e microvascular, recorrente na diabetes, e assim reduzir a mortalidade. Segundo as *guidelines* conjuntas da *European Society of Cardiology* (ESC) e da *European Society of Hypertension* (ESH) de 2018 a terapêutica anti-hipertensora deve ser iniciada quando a pressão arterial no consultório for superior 140/90 mmHg. A terapêutica inicial deve ser a combinação de dois fármacos, um IECA ou ARA com um BCC ou um diurético, tiazídicos ou não (5). Com este tratamento garante-se a utilização de um inibidor da ECA ou ARA, que demonstrou reduzir a albuminúria e o aparecimento ou progressão da nefropatia diabética de forma mais eficaz do que outro fármaco (94). A combinação de um inibidor da ECA com um ARA é contraindicada porque é

acompanhada por um excesso de eventos adversos renais (95–97). As mesmas *guidelines* recomendam que em diabéticos, o primeiro objetivo seja baixar a pressão arterial para valores inferiores a 140/80 mmHg, apontado para uma PAS de 130 mmHg. Valores de PAS inferiores a 130 mmHg devem ser considerados devido aos benefícios na prevenção do AVC. Valores de PAS alcançados de 120 mmHg devem sempre ser evitados (5).

A hipertensão é um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão da doença renal crónica, independentemente da causa da mesma. Esta patologia é comum na hipertensão resistente, hipertensão mascarada e na pressão arterial elevada durante a noite. Está associada a uma taxa de filtração glomerular mais baixa, níveis mais elevados de albuminúria e lesão nos órgãos alvo (98,99). Diminuir a pressão arterial em doentes com doença renal crónica demonstrou, numa meta-análise, reduzir significativamente a doença renal num estadio final, mas apenas naqueles com albuminúria e sem qualquer efeito benéfico nos eventos cardiovasculares (100). Apenas numa meta-análise mais recente se verificou a redução da mortalidade associada à redução da pressão arterial em doentes com esta patologia (101).

Os doentes renais crónicos devem ter restrição salina na alimentação e iniciar a terapêutica medicamentosa quando a pressão arterial no consultório for superior a 140/90 mmHg. A combinação de dois bloqueadores do eixo renina angiotensina aldosterona não é recomendada (102). Os diuréticos tiazídicos devem ser substituídos pelos diuréticos da ansa quando taxa de filtração glomerular for inferior a 30ml / min / 1,73m<sup>2</sup> (5).

Em doentes renais crónicos não diabéticos verificou-se, numa meta-análise, que a progressão da doença renal é mais lenta quando se tratou a pressão arterial entre 110 a 119 mmHg em doentes com albuminúria superior a 1 g / dia (103). Pelo contrário, em doentes com proteinúria de 1 g / dia, o menor risco de desenvolver a doença renal foi obtido com PAS inferior a 140 mmHg (103). Outra revisão sistemática não conseguiu

demonstrar que a pressão arterial inferior a 130/80 mmHg melhora os resultados clínicos mais do que uma pressão arterial inferior a 140/90 mmHg (104).

A evidência atual sugere que em doentes renais crónicos, a pressão arterial deve ser reduzida para valores de 140/90 mmHg a 130/80 mmHg. O aconselhamento sobre estilo de vida, especialmente a restrição de sódio, pode ser muito eficaz para auxiliar na redução da pressão arterial em doentes renais crónicos. A redução da pressão arterial reduz a pressão de perfusão renal, pelo que a taxa de perfusão glomerular deve diminuir entre 10 a 20% em doentes tratados para hipertensão (5).

### 1.11.2. *Guidelines* de 2020 do Canadá para a prevenção, diagnóstico, avaliação de risco e tratamento da hipertensão

As *guidelines* da hipertensão do Canadá de 2020 consideram que os diabéticos devem apresentar valores de PAS inferior 130 mmHg e PAD inferior a 80 mmHg (105).

O tratamento farmacológico inicial recomendado em indivíduos com doença cardiovascular ou renal, incluindo microalbuminúria, ou com fatores de risco cardiovascular além de diabetes e hipertensão, será com um IECA ou um ARA. Em indivíduos com diabetes e hipertensão não incluídos noutras recomendações o tratamento farmacológico deve incluir: IECA, ARA, BCC dihidropiridínicos e diuréticos tiazídicos ou análogos (105).

A terapêutica combinada apenas deve ser iniciada se os valores de pressão arterial de referência não forem atingidos com a monoterapia em dose padrão. Não é recomendada terapia combinada de um IECA com um diurético tiazídicos (Grau A) mas sim com um BCC dihidropiridínico (105).

Os doentes renais crónicos, não diabéticos, devem apresentar, segundo as *guidelines* do Canadá de 2020, valores de PAS inferiores a 120 mmHg. Os indivíduos hipertensos com doença renal crónica que apresentem proteinúria (nível de proteína urinária superior a 150 mg em 24 horas ou relação albumina / creatinina superior a 30 mg / mmol), a

terapêutica farmacológica inicial deve ser com um IECA (Grau A) ou um ARA (Grau B) (105). Na maioria dos casos tem de se recorrer à terapêutica combinada para atingir os valores de pressão arterial pretendidos. A combinação de um IECA e ARB não é recomendada em doentes renais crónicos (Grau B) (105).

### 1.11.3. *Guidelines* de 2017 para a prevenção, deteção, avaliação e controlo da hipertensão em adultos: relatório do *American College of Cardiology*

O *American College of Cardiology (ACC)* e a *American Heart Association (AHA)* considera que não existe evidência de qualidade para determinar um valor preciso de pressão arterial em diabéticos. Assim, recomendam avaliação de risco cardiovascular em todos os indivíduos com hipertensão, incluindo adultos com diabetes. A grande maioria dos indivíduos com diabetes apresenta alto risco cardiovascular. Assim é necessário iniciar a terapêutica farmacológica anti-hipertensora quando os valores de pressão arterial são iguais ou superiores a 130 / 80 mmHg (106).

O controlo da pressão arterial é mais difícil em doentes diabéticos necessitando do uso de terapia combinada na maioria dos casos (107). As *guidelines* Americanas consideram que todas as principais classes de medicamentos anti-hipertensores são úteis no tratamento da hipertensão em diabéticos (108–110). Como os IECA e ARA apresentam melhor eficácia entre as classes farmacológicas na excreção de albumina urinária devem fazer parte da combinação terapêutica (111).

Doentes renais crónicos devem, segundo as *guidelines* Americanas iniciar a terapêutica farmacológica quando os valores de pressão arterial são superiores a 130/80 mmHg (106). O tratamento mais intensivo da pressão arterial pode resultar numa redução modesta da taxa de filtração glomerular, que se acredita ser principalmente devido ao efeito hemodinâmico e pode ser reversível. Assim se o doente apresentar valores de albuminúria iguais ou superiores a 30 mg/g de creatinina, iniciará a terapêutica com um IECA. Um aumento de 10% a 25% na creatinina sérica pode ocorrer em alguns doentes

renais crónicos como resultado da administração de um IECA. Os ARA têm demonstrado não ser inferiores aos IECAs nos ensaios clínicos com participantes sem doença renal. No entanto, pode ocorrer um aumento de 10-25% na creatinina sérica em alguns doentes com doença renal como resultado da terapêutica com ARAs (106).

## 1.12. Comparação entre as diversas *guidelines*

### 1.12.1. Objetivos terapêuticos

Os valores que definem a HTA são de PAS, no consultório, igual ou superior a 140 mmHg e/ou valores de PAD iguais ou superiores a 90mmHg, nas *guidelines* ESH/ESC de 2018(5).

O *American College of Cardiology (ACC)* e a *American Heart Association (AHA)* consideram que os valores que definem a HTA são de PAS, no consultório, igual ou superior a 130 mmHg e/ou valores de PAD iguais ou superiores a 80mmHg (106,112).

As *guidelines* do Canadá de 2020 consideram essenciais as medições fora do consultório para o diagnóstico da hipertensão. Sendo os valores que definem a HTA fora do consultório de PAS igual ou superior a 135 mmHg e/ou valores de PAD iguais ou superiores a 85mmHg (105)

As metas de pressão arterial em doentes que apresentem outras patologias apresentam algumas diferenças quando se compra as *guidelines* da ACC/AHA 2017 com as *guidelines* da ESC/ESH de 2018, como se pode ver na **Tabela 1.12.1.1** (112).

**Tabela 1.12.1.1** - Metas da pressão arterial em doentes com hipertensão de acordo com a condição clínica. Tabela retirada e traduzida de ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison (112)

<i>Categoria</i>	<i>ESC/ESH 2018</i>	<i>AHA/ACC 2017</i>
<i>Idade ≥ 65 ano</i>	130 a <140/70 a 79 mm Hg	<130/<80 mm Hg
<i>Diabetes</i>	Cerca de 130 (ou inferior se tolerado)/ 70 a 79 mm Hg	<130/<80 mm Hg
<i>Doença coronária</i>	Cerca de 130 (ou inferior se tolerado)/ 70 a 79 mm Hg	<130/<80 mm Hg
<i>Doença renal crónica</i>	130 a <140/70 a 79 mm Hg	<130/<80 mm Hg
<i>Pós AVC</i>	Cerca de 130 (ou inferior se tolerado)/ 70 a 79 mm Hg	<130/<80 mm Hg

### 1.12.2. Terapêutica de início para a população hipertensa em geral e para os grupos com outras patologias

As *guidelines* da ACC/AHA 2017, bem como nas *guidelines* da ESC/ESH de 2018, e as *guidelines* do Canadá de 2020 recomendam a obtenção de medidas fora do cenário clínico para confirmação diagnóstica da hipertensão e a titulação de medicamentos anti-hipertensores (5,80,106). As três também salientam a importância de iniciar a terapêutica com um fármaco que contenham uma associação de dois princípios ativos com o objetivo de melhorar a adesão à terapêutica (5,80,106). A restrição da terapêutica com beta-bloqueadores em doentes com comorbilidades é referida nas três *guidelines* (5,80,106).

### 1.13. Intervenção do farmacêutico na hipertensão arterial

O farmacêutico é, na maioria das vezes, o profissional de saúde a quem as pessoas recorrerem em primeiro lugar, para além de ser o profissional de saúde mais acessível é também um dos profissionais de saúde em que os portugueses mais confiam. Pode por isso desempenhar um papel fulcral na prevenção, deteção e acompanhamento do doente hipertenso (113,114).

Os serviços farmacêuticos prestados na farmácia comunitária abrangem uma ampla gama de aplicações práticas ou técnicas e podem ser classificadas em três grandes grupos (115,116):

1. Atividades direcionadas aos utentes;
  - a. Educação e aconselhamento ao utente;
  - b. Gestão da segurança de medicamentos
2. Atividades direcionadas aos profissionais de saúde;
  - a. Notificar reações adversas a medicamentos;
  - b. Monitorizar a adesão à terapêutica.

3. Intervenção na equipa multidisciplinar
  - a. Revisão do perfil farmacoterapêutico e ajuste ou titulação da dose;
  - b. Monitorização da medicação
  - c. Definição e aplicação de vias de gestão de doenças e protocolos;
  - d. Detecção, prevenção ou controlo do RCV específico;
  - e. Monitorização dos resultados do utente;
  - f. Acompanhamento pós alta hospitalar e visitas domiciliares.

O aconselhamento farmacológico e não farmacológico, bem como a educação para a promoção da saúde são atividades tradicionais do farmacêutico. Uma melhoria do conhecimento do utente resulta no uso correto de medicamentos, favorecendo a adesão ao tratamento (115). Os doentes hipertensos apresentam na sua maioria comorbilidades que carecem de tratamento farmacológico, o que torna o perfil farmacoterapêutico mais complexo e neste ponto o conhecimento altamente especializado em medicamentos que o farmacêutico possui destaca-o dos restantes profissionais de saúde, pois é capaz de propor opções de tratamento, identificar interações medicamentosas (117). A adesão à terapêutica farmacológica anti-hipertensora aumenta quando ocorre monitorização da pressão arterial e aconselhamento por parte do farmacêutico (115).

Quando inserido numa equipa multidisciplinar, o farmacêutico tem como principal função fazer a revisão do perfil farmacoterapêutico do utente e realizar ajustes no mesmo quando se verificar essa necessidade de acordo com protocolos clínicos predefinidos ou acordos de colaboração com o médico (115).

Os farmacêuticos hospitalares, que na sua maioria já integram equipas multidisciplinares, têm uma intervenção ativa nas doenças cardiovasculares, sendo que o mesmo não se verifica, ainda, para os farmacêuticos comunitários (118). Assim, vários estudos pretendem demonstrar como a intervenção do farmacêutico comunitário é importante para diminuir os eventos cardiovasculares, sendo que o farmacêutico comunitário estabelece um contacto muito próximo com o utente consegue intervir de

forma oportuna com os mesmos. O artigo de Condinho *et al* (119) demonstra o impacto positivo para a saúde do doente resultante da colaboração entre o farmacêutico e o médico. Para tal, 17 hipertensos integraram o programa de acompanhamento farmacoterapêutico, sendo que 13 não estavam controlados. No final, o grupo de intervenção reduziu, em média,  $28,85 \pm 5,90$  mmHg ( $p < 0,0005$ ) na pressão arterial sistólica e  $11,23 \pm 2,75$  mmHg ( $p < 0,005$ ) na diastólica.

A meta-análise de Machado *et al*, “Sensitivity of Patient Outcomes to Pharmacist Interventions. Part II: Systematic Review and Meta-Analysis in Hypertension Management”, cuja amostra correspondia a 2246 utentes de 13 estudos concluiu que a intervenção farmacêutica reduz, significativamente ( $P=0,002$ ) a pressão arterial sistólica (120). As intervenções mais utilizadas ocorreram ao nível da medicação (82%) e da educação do doente sobre HTA (68%) (115,120).

O artigo de revisão de Mc Namara *et al*, “Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved?” teve como objetivo perceber qual o impacto da intervenção dos farmacêuticos comunitários na redução dos eventos cardiovasculares, bem como nos fatores de risco associados. Concluiu que a hipertensão foi o fator de risco mais prevalente, e que a intervenção variou e incluiu gestão de doenças, de medicamentos e de adesão a medicamentos (118).

Hoje em dia as tecnologias de informação e comunicação são utilizadas para monitorizar os utentes de forma mais eficiente, sendo este método definido como *e-health*. Os farmacêuticos comunitários podem, através da telefarmácia, expandir o alcance da sua intervenção o que terá benefícios adicionais para pacientes hipertensos (121,122).

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo geral

O objetivo principal foi estudar o perfil de prescrição numa amostra de doentes hipertensos em farmácia comunitária, comparando-o com as *guidelines* nacionais e internacionais. Pretendeu-se, também, avaliar o controlo da HTA.

### 2.2. Objetivos específicos

- i. Caracterizar a amostra relativamente às suas características sociodemográficas e estilo de vida;
- ii. Identificar se os doentes têm antecedentes pessoais de doença;
- iii. Identificar problemas de saúde atuais nos doentes e relacioná-los com a HTA;
- iv. Caracterizar a terapêutica farmacológica anti-hipertensora atual (data de início, especialidade do médico prescritor e posologia);
- v. Caracterizar a terapêutica farmacológica anti-hipertensora anterior e identificar o porquê da mesma ter sido alterada;
- vi. Identificar as classes farmacoterapêuticas mais prescritas;
- vii. Perceber se os doentes monitorizam a sua pressão arterial e o local onde o fazem;
- viii. Avaliar o controlo da HTA dos doentes.
- ix. Relacionar o controlo da pressão arterial com o género, faixa etária, número de medicamentos prescritos, consumo de alimentos hipersalinos, hábitos tabágicos, consumo de café e prática de exercício físico.

### 3. Metodologia

#### 3.1. Tipo de estudo

Realizou-se um estudo descritivo transversal acerca do perfil de prescrição de fármacos anti-hipertensores dos utentes da Farmácia Maria Paula.

#### 3.2. Localização da farmácia

A farmácia Maria Paula localiza-se na cidade de Quarteira. Esta cidade, do concelho de Loulé, tem 37,78 km<sup>2</sup> de área e 21 798 habitantes (2011). Nesta localidade existe um centro de saúde e três clínicas privadas. A maioria dos utentes da farmácia são conhecidos e fiéis, apesar de se tratar de uma zona turística, sendo que coexistem utentes de passagem.

A equipa da farmácia é composta por cinco licenciados em Ciências Farmacêuticas, sete técnicos de farmácia, uma técnica de vendas de dermocosmética, uma técnica administrativa e pessoal de limpeza.

#### 3.3. Seleção da amostra

A seleção da amostra foi efetuada por conveniência, sendo salvaguardado o consentimento informado. Os critérios de inclusão foram os seguintes: doentes com idade igual ou superior a 18 anos, que se apresentassem na farmácia com uma prescrição para o próprio de, pelo menos, um fármaco anti-hipertensor.

O convite para integrar o estudo foi realizado pela autora, bem como por uma farmacêutica que também acompanhou o projeto. O convite foi sempre acompanhado de uma breve explicação sobre os objetivos do estudo. Os questionários foram sempre preenchidos pela autora.

#### 3.4. Período de estudo

O período de recolha de dados decorreu de 21 de janeiro a 28 fevereiro de 2020.

### 3.5. Recolha e codificação da informação

O questionário (Anexo II), construído para o efeito pela autora, foi sujeito a um pré-teste com o objetivo de verificar a adequação de conteúdos e sua exequibilidade prática.

Este questionário incluía informação demográfica (género, idade, etnia, estado civil, escolaridade) e clínica (patologias atuais, antecedentes familiares e pessoais de doença). Continha, também, questões acerca da terapêutica anti-hipertensora prescrita (classe farmacoterapêutica, dose, posologia, duração do tratamento e especialidade do médico prescriptor) e da anterior terapêutica, se aplicável. O questionário continha, ainda, questões para conhecer o estilo de vida dos inquiridos e os seus hábitos alimentares. No final procurou-se perceber se o doente monitorizava a sua pressão arterial e procedeu-se à medição no momento. As determinações dos valores de pressão arterial foram efetuadas com um tensiómetro automático para o braço, o Veroval® duo *control*. O Veroval® duo *control* utiliza o método de medição oscilométrico e de Korotkoff. A unidade apresentada por este aparelho é de 1 mmHg, sendo que a sua precisão técnica de medição para a pressão de braço é de  $\pm 3$  mmHg e a de pulsação é de  $\pm 5$  mmHg. A precisão clínica da medição corresponde aos requisitos da norma DIN 1060-4 e da norma DIN ES ISO 81060-2; método de validação Korotkoff: fase I (SIS), fase V (DIA).

Considerou-se o seguinte procedimento para medição da pressão arterial:

1. Colocou-se o doente em repouso (sentado, sem falar nem mexer) durante 5 min, num ambiente calmo. Salvaguardou-se a correta posição: costas direitas, os pés apoiados no chão e o braço de medição apoiado na mesa;
2. Mediu-se a pressão arterial nos dois braços para selecionar em qual se realizaria a medição. Escolheu-se o braço onde se registou a pressão arterial mais elevada;
3. Colocou-se a braçadeira no braço do doente e ligou-se o tensiómetro para proceder à medição.
4. Repetiu-se a medição mais 2 vezes;

5. Registou-se o valor das 3 medições e a respetiva média.

A definição do controlo da hipertensão arterial (isto é, alcance do objetivo terapêutico) e respetiva classificação foi baseada nas *guidelines* Europeias de 2018 (5).

### 3.6. Variáveis em estudo

As variáveis dependentes deste estudo foram a terapêutica atual e anterior de fármacos anti-hipertensores e a determinação dos valores de pressão arterial.

Como variáveis independentes foram consideradas a idade, género, profissão, estado civil, etnia e escolaridade.

### 3.7. Análise de dados

O tratamento e a análise estatística dos resultados foram realizados mediante a utilização do software estatístico Statistical Package for Social Sciences® (SPSS), versão 26. Foi criada uma base de dados sobre a qual foi aplicada uma análise, essencialmente, descritiva. A análise bivariada foi realizada com recurso ao qui-quadrado e ao teste exato de Fisher.

### 3.8. Privacidade de dados

De forma a cumprir a Lei de Proteção de Dados identificou-se cada questionário com um código numérico sequencial. Em nenhum campo do questionário havia qualquer questão que pudesse identificar o doente.

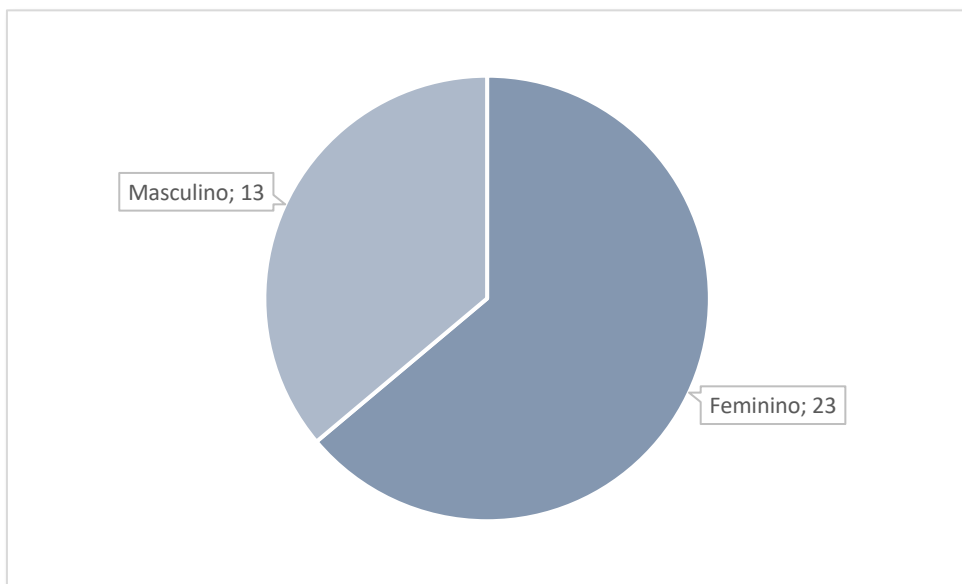
Todos os inquiridos assinaram o consentimento informado (Anexo I) para atestar a sua livre participação.

## 4. Resultados

### 4.1. Caracterização da amostra

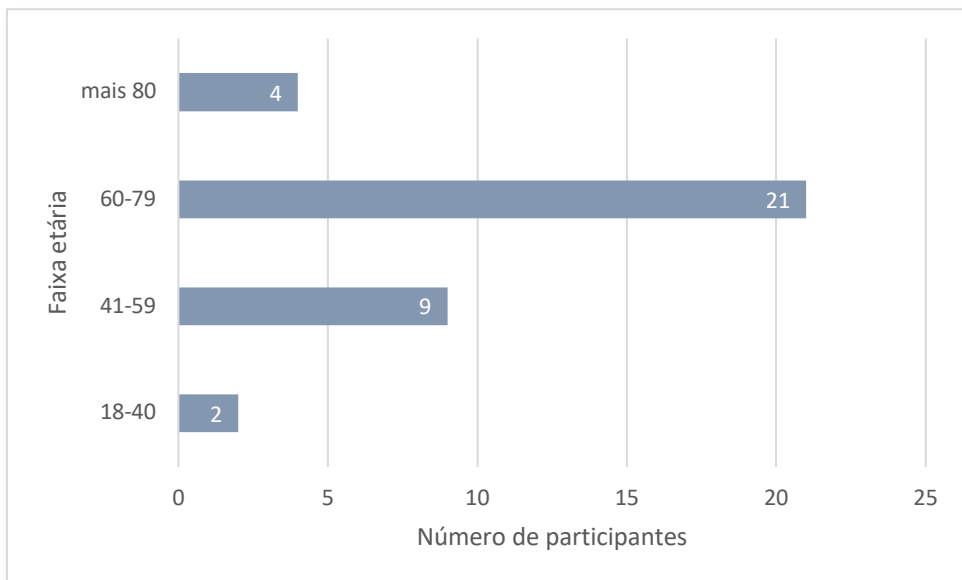
Integraram o estudo 36 utentes hipertensos, que cumpriram os critérios de inclusão. Abordaram-se 42 utentes para integrar o estudo, dos quais 6 (14,3%) não aceitaram. Assim, a amostra do estudo é constituída por 36 utentes hipertensos da Farmácia Maria Paula. É de realçar que os resultados obtidos no pré-teste não foram aproveitados para a amostra final.

A distribuição dos participantes por género está representada na **Figura 4.1.**, sendo a maioria do género feminino, com 64% dos inquiridos.



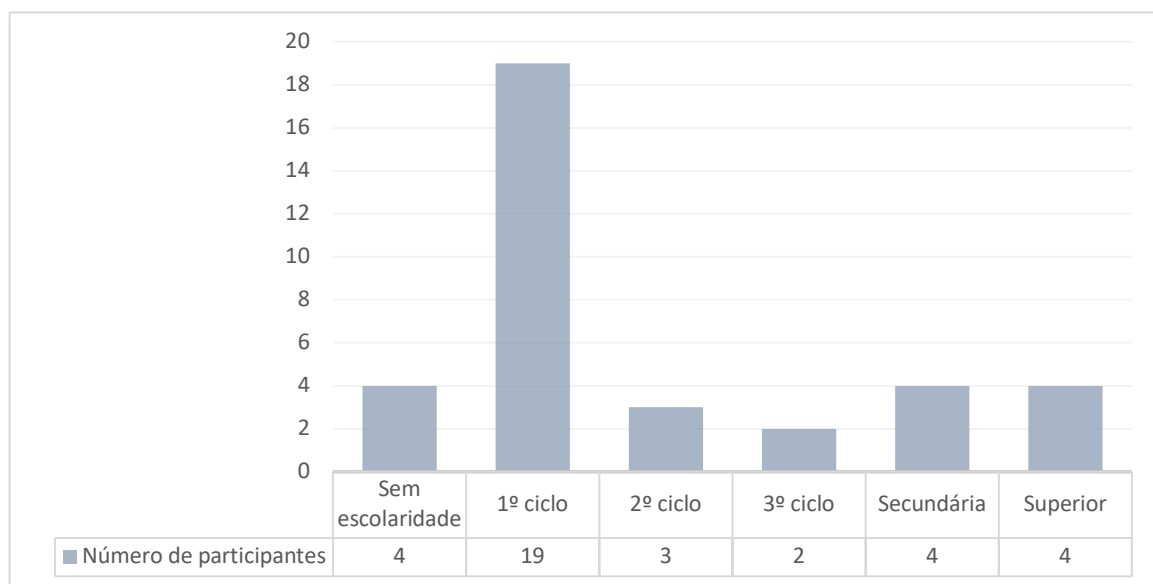
**Figura 4.1.-** Distribuição dos doentes participantes por género.

Os participantes apresentaram uma média de idades de 65,2 anos. Foram divididos por faixa etária e os resultados estão apresentados na **Figura 4.2.** Pode observar-se que a maioria dos participantes (21) tinha entre 60 a 79 anos. Segue-se a faixa etária dos 41 aos 59 anos de idade que representa 9 participantes. Com idade superior a 80 anos e entre os 18 e 40 anos de idade representou quatro e dois elementos, respetivamente.



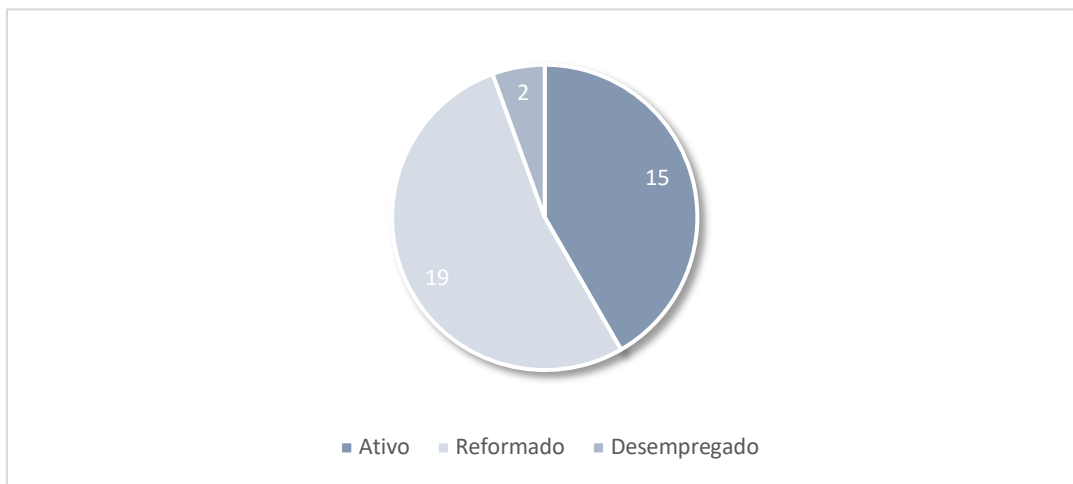
**Figura 4.2** - Distribuição dos doentes participantes por faixa etária.

Relativamente à escolaridade, a maioria dos inquiridos (19) referiu ter frequentado o 1º ciclo (**Figura 4.3**). Dos restantes, quatro frequentaram o ensino secundário e quatro o ensino superior; três frequentaram o 2º ciclo e dois o 3º ciclo. De referir, ainda, que, quatro participantes não tinham escolaridade.



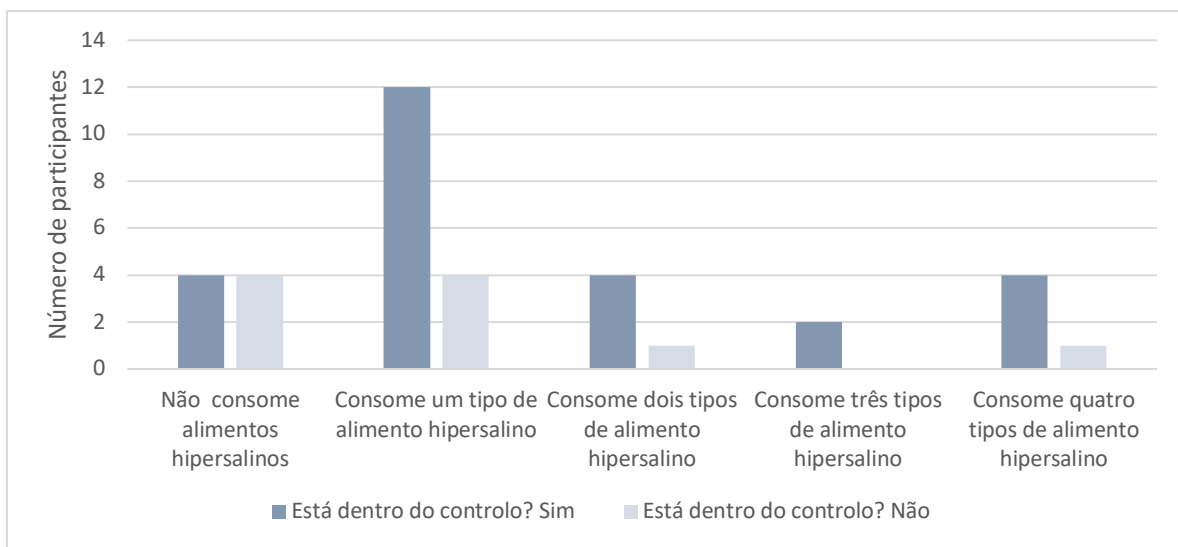
**Figura 4.3** - Distribuição dos doentes participantes por escolaridade.

A distribuição dos participantes por situação profissional está representada na **Figura 4.4**, sendo que 19 estão reformados, 15 são ativos do ponto de vista laboral e apenas dois se encontram desempregados.



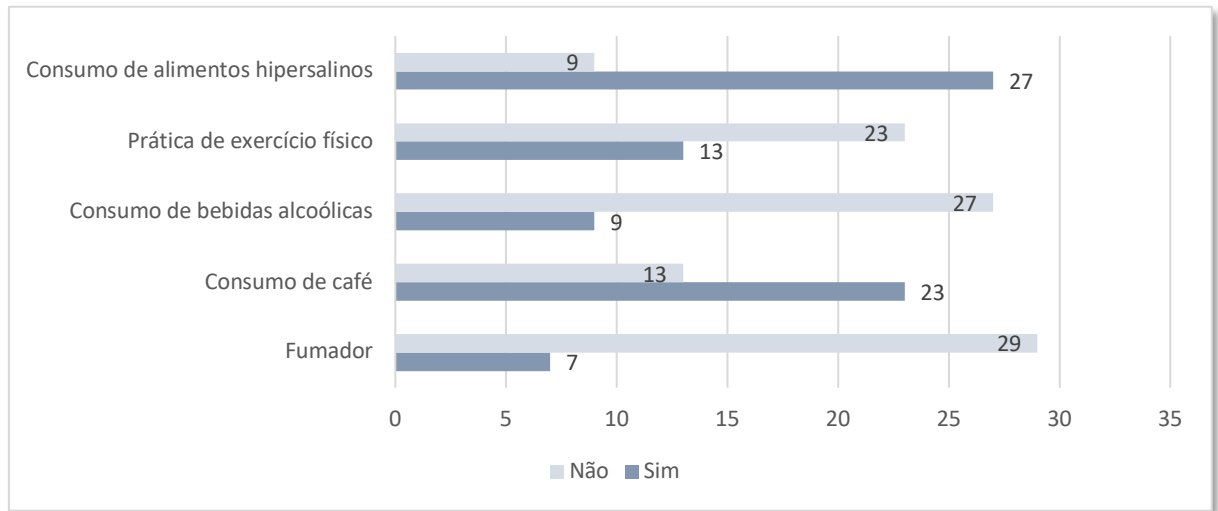
**Figura 4.4** - Distribuição dos doentes participantes por situação profissional.

Relativamente aos estilos de vida, questionaram-se os participantes acerca do consumo de alimentos hipersalinos (**Figura 4.5**). Da amostra, 27 participantes referiram ser consumidores de, pelo menos, um tipo de alimentos, como molhos, enchidos, enlatados.



**Figura 4.5** – Quantidade de alimentos hipersalinos consumidos pelos participantes.

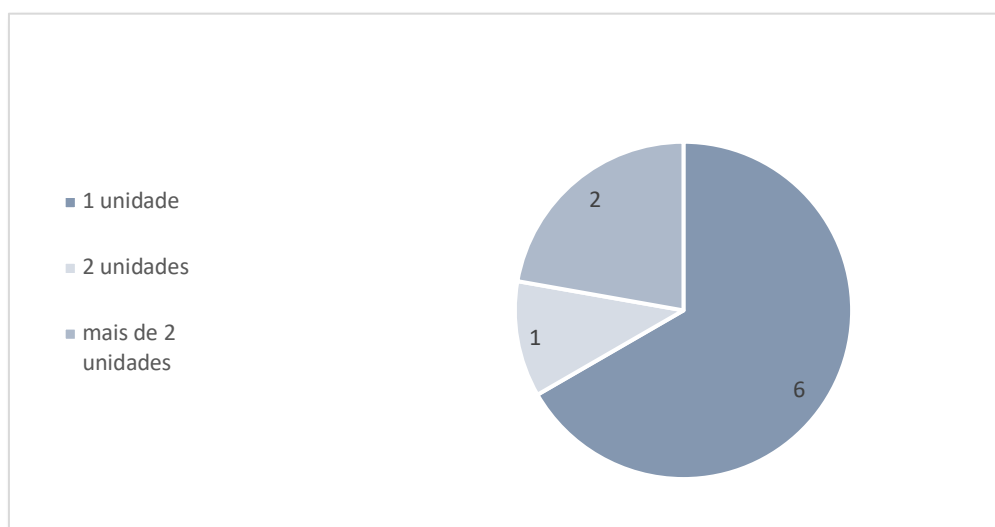
Os restantes parâmetros questionados em relação ao estilo de vida estão apresentados na **Figura 4.6**.



**Figura 4.6** – Estilo de vida dos participantes.

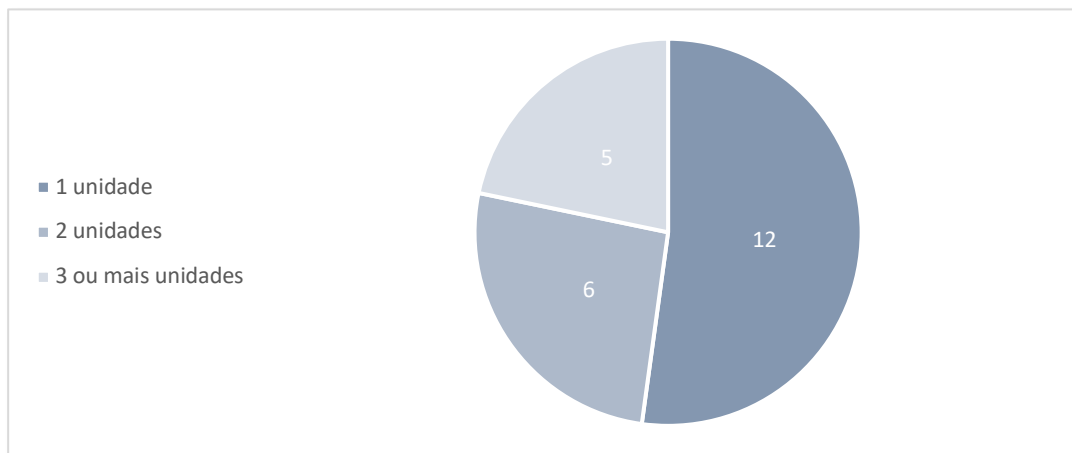
Dos participantes, 13 afirmaram que praticavam de exercício físico.

Apenas nove participantes referiram consumir bebidas alcoólicas diariamente. Destes, seis consomem apenas uma unidade padrão por dia, dois consomem duas unidades por dia e por último um dos participantes consome mais do que duas unidades diariamente como se pode verificar na **Figura 4.7**.



**Figura 4.7** – Quantidade de bebidas alcoólicas consumidas diariamente pelos participantes.

O café é consumido diariamente por 23 dos participantes como se pode verificar a **Figura 4.8**. Destes, 12 consomem apenas uma unidade de café por dia, seis consomem duas unidades e cinco consomem mais do que duas unidades de café diariamente.

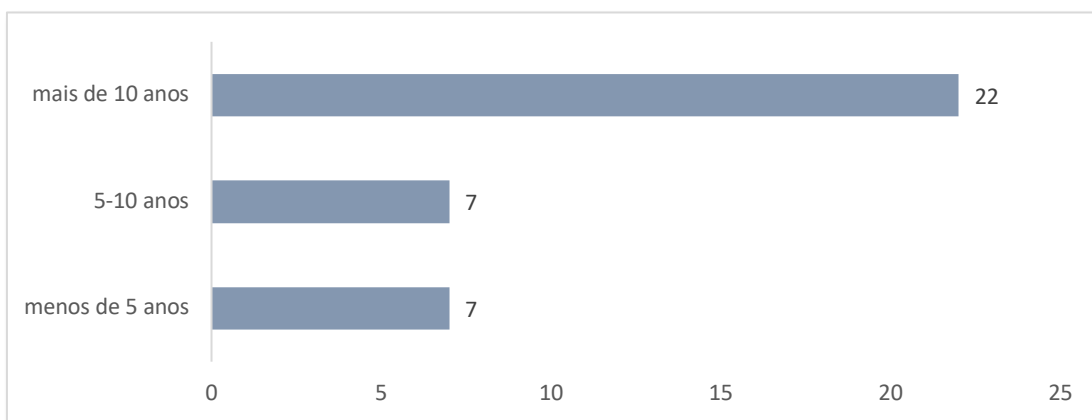


**Figura 4.8** – Quantidade de café consumida diariamente pelos participantes.

Ainda relativamente ao estilo de vida, questionou-se acerca do consumo de tabaco, sendo que apenas sete responderam afirmativamente (**Figura 4.6**).

#### 4.2. Informação clínica da amostra

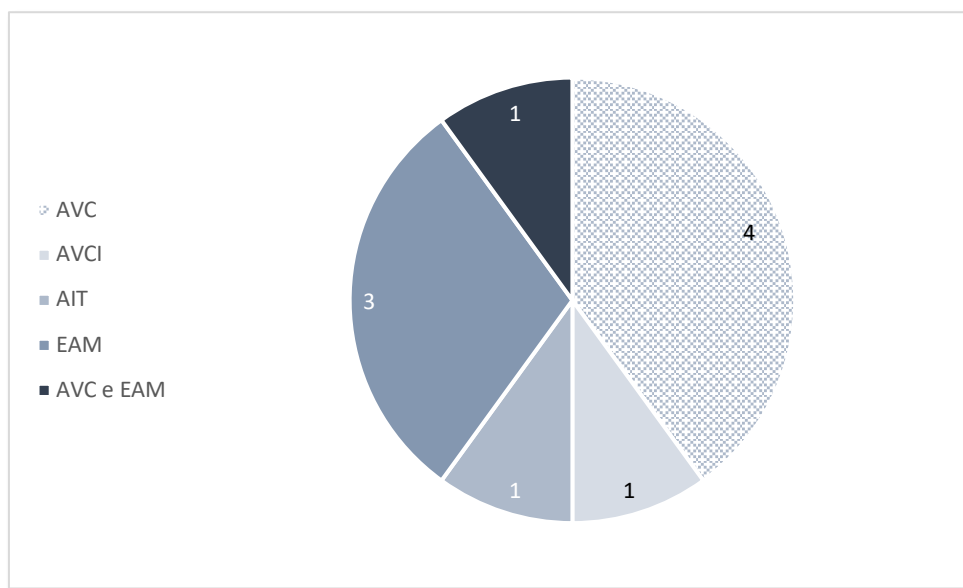
A maior parte da amostra (22) referiu ter diagnóstico de HTA há mais de 10 anos (**Figura 4.9**). Dos restantes, sete participantes têm hipertensão arterial diagnosticada entre cinco e 10 anos e os outros sete participantes há menos de cinco anos.



**Figura 4.9** – Data do diagnóstico da hipertensão arterial dos participantes.

Relativamente a antecedentes familiares com patologia cardiovascular, constatou-se que 21 (58,3%) dos participantes tem familiares com patologia cardiovascular. Destes, 17 (47,3%) afirmaram ter antecedentes familiares de doença cardiovascular em 1º grau.

No que respeita a antecedentes pessoais de doença, dez dos inquiridos responderam afirmativamente. Destes, quatro já tiveram um AVC, três EAM, seguindo-se o acidente isquémico transitório (AIT) e AVC isquémico com um participante cada. Por fim, um dos participantes sofreu AVC e EAM. Estes dados estão apresentados na **Figura 4.10**.



**Figura 4.10** – Antecedentes pessoais de doença dos participantes.

No que diz respeito a problemas de saúde atuais, apenas cinco dos participantes revelaram não ter nenhum problema de saúde além da hipertensão arterial. Como está representado na **Figura 4.11** a hipercolesterolemia é o problema de saúde presente na maioria dos participantes, seguindo-se a depressão.

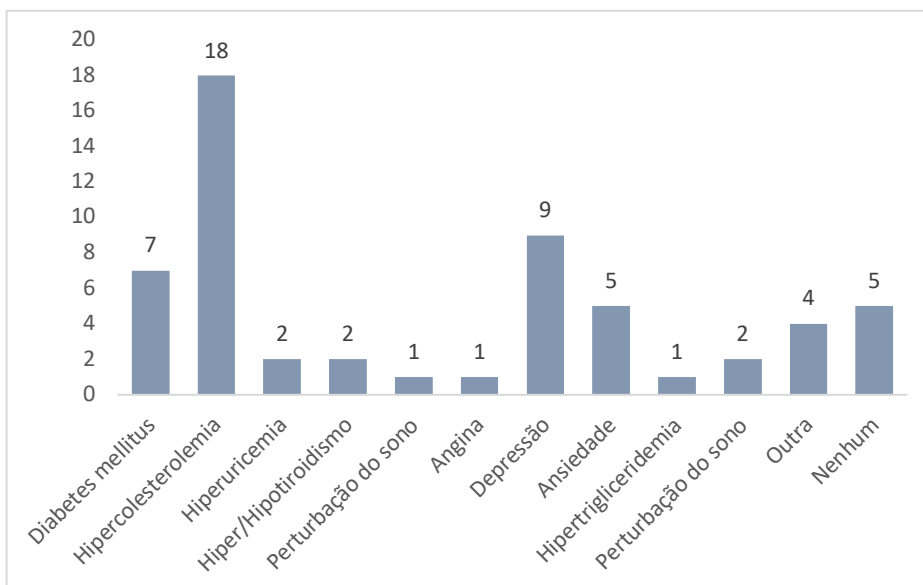


Figura 4.11-Problemas de saúde atuais nos inquiridos.

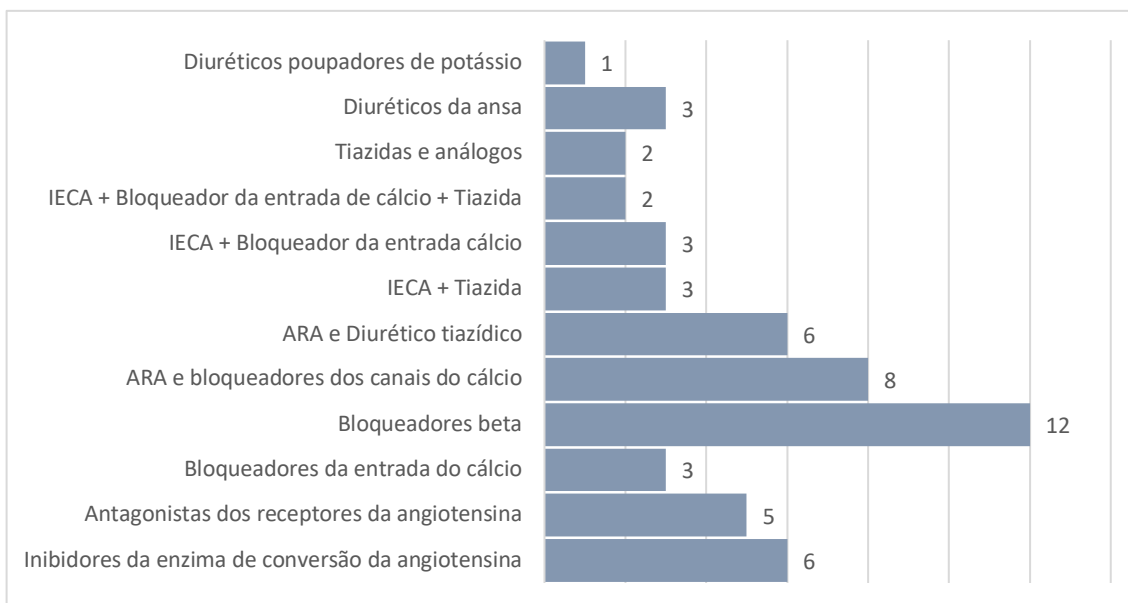
### 4.3. Terapêutica farmacológica anti-hipertensora

Dos 36 participantes, dois tomam três fármacos anti-hipertensores diferentes, 14 tomam dois fármacos anti-hipertensores diferentes e 20 tomam apenas um fármaco anti-hipertensor.

Os fármacos mais prescritos pertencem à classe farmacoterapêutica dos beta-bloqueadores, sendo que 12 dos 36 participantes tomam esses medicamentos, como se verifica na **Figura 4.12**.

A prescrição dos fármacos anti-hipertensores foi maioritariamente realizada pelo médico de família, cerca de 51,9%.

Relativamente à duração do tratamento, cerca de 40,7% da terapêutica que os participantes fazem atualmente foi prescrita entre um a quatro anos atrás.



**Figura 4.12** – Classes farmacológicas prescritas para o tratamento da hipertensão arterial.

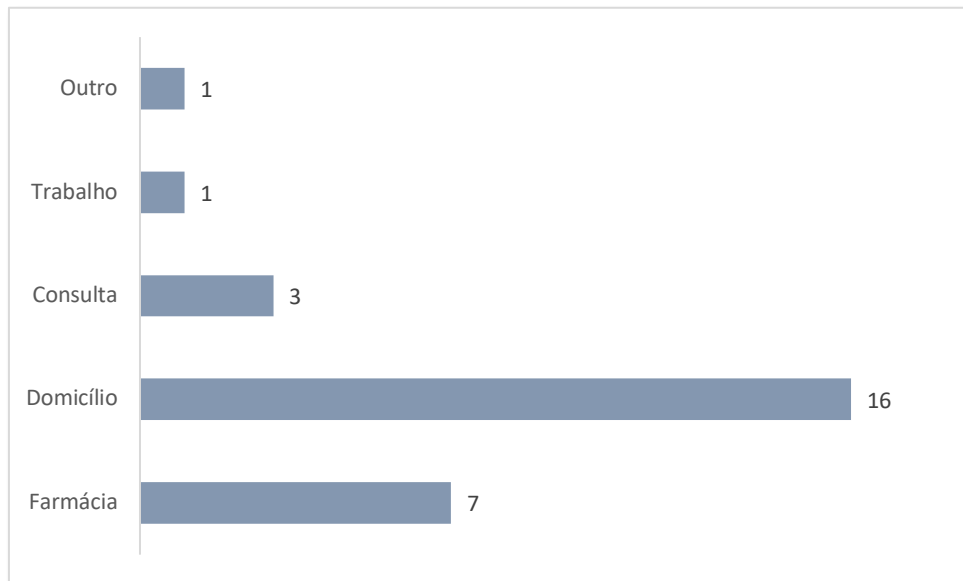
Todos os participantes revelaram aderir à terapêutica, sendo que a posologia prescrita é exatamente igual à posologia tomada pelo doente.

Aproximadamente metade da amostra, mais concretamente 17 participantes, fizeram terapêutica anti-hipertensora anterior à atual. Nos 17 casos verificados esta foi substituída por outro fármaco anti-hipertensor. Segundo a resposta dos participantes a alteração da medicação deveu-se à mesma não ter o efeito farmacológico pretendido (40,9%). A mesma percentagem respondeu que não soube o motivo da alteração da medicação. Os restantes (18,2%) referiram que a alteração ocorreu devido ao efeito parcial da terapêutica anti-hipertensora.

Apenas três dos 36 participantes no estudo tomam produtos naturais para, alegadamente, diminuir os valores de pressão arterial. Recorrem essencialmente a suplementos alimentares compostos por extrato de oliveira. Sendo que apenas tomam quando a pressão arterial se encontra com valores elevados e não diariamente. Segundo dois dos participantes o aconselhamento da toma deste suplemento foi realizado pelo farmacêutico. O outro participante referiu que a toma desta suplementação foi indicada por um familiar.

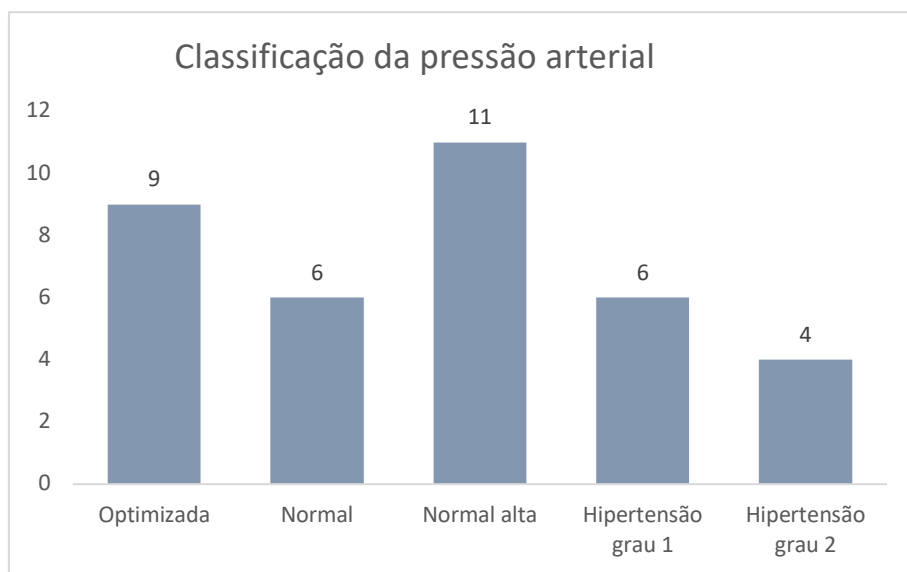
#### 4.4. Monitorização da hipertensão arterial

A monitorização da pressão arterial foi referida por 28 dos participantes. O local preferido para proceder à monitorização da pressão arterial foi o domicílio, seguindo-se a farmácia, a consulta médica e por fim o local de trabalho e o posto de saúde, como se pode verificar na **Figura 4.13**.



**Figura 4.13** – Local de monitorização da pressão arterial.

Considerando a avaliação efetuada no momento do estudo, a pressão arterial apenas se classificou como otimizada em nove participantes e normal em 6 dos participantes como se pode verificar na **Figura 4.14**. A pressão arterial classificou-se como normal alta em 11 dos participantes, seguindo-se como hipertensão de grau 1 e 2 em seis e quatro dos participantes, respetivamente.



**Figura 4.14** – Classificação da pressão arterial.

A pressão arterial mostrou estar abaixo de valores de PAS de 140 mmHg e PAD de 90 mmHg em 26 dos 36 participantes.

Uma vez determinado se a pressão arterial dos utentes está controlada (abaixo dos 140/90), verificou-se que os utentes que estavam dentro do objetivo terapêutico eram, maioritariamente, do género feminino e na faixa etária dos 60-79 anos

Quando relacionado o controlo da pressão arterial com o consumo de café, foi possível verificar que quanto menor o consumo de café, maior o número de inquiridos com a pressão arterial controlada. Relativamente ao consumo de tabaco, os não fumadores pertenciam ao grupo de inquiridos com a pressão arterial controlada com maior número. Dado o número reduzido de participantes não se conseguiu verificar significância estatística nos testes de correlação realizados.

Quanto ao consumo de alimentos hipersalinos, foi possível verificar que o maior número de utentes consumidores deste tipo de produtos era, também, aquele que tinha a pressão arterial controlada. Relacionando a prática de exercício físico com o controlo da pressão arterial, foi possível verificar que o maior número de utentes não pratica exercício físico, mas tem a pressão arterial controlada. O consumo de bebidas alcoólicas

não se verificou na maioria dos utentes, no entanto, foi possível verificar que os utentes que consumiam e tinham a pressão arterial controlada, consumiam apenas uma unidade.

Uma vez analisado o número de medicamentos prescritos com o controlo da pressão arterial, foi possível verificar que o maior número de utentes tinha apenas um medicamento prescrito tinha a pressão arterial controlada.

## 5. Discussão

Primeiro é importante salientar que o tamanho da amostra é muito pequeno e que a seleção não foi probabilística, pelo que a discussão dos dados deve ser entendida neste contexto limitativo.

A maioria dos doentes inquiridos era do género feminino (64%), este facto pode dever-se a uma maior tendência de as mulheres participarem em estudo e procurarem mais frequentemente os serviços de saúde que os homens, existindo assim um fator preventivo ou curativo neste género. É de salientar que as mulheres após o início da menopausa têm maior risco de desenvolver esta condição (123). De referir que algumas das participantes quando questionadas acerca da data do diagnóstico da HTA disseram que o diagnóstico de HTA ocorreu após a entrada na menopausa. Contrariamente, os homens, têm um estilo de vida que os deixa mais suscetíveis a uma taxa de mortalidade superior, relacionada com causas externas, apesar de não existirem estudos concretos da sua causalidade. O resultado obtido neste estudo quanto à distribuição dos participantes por género não reflete a realidade, uma vez que, segundo os de prevalência publicados, há uma maior prevalência de HTA nos homens do que nas mulheres (10).

Os resultados obtidos mostraram que a maioria da população inquirida se encontra na faixa etária dos 60 aos 79 anos, o que, apesar das limitações acima assumidas, está de acordo com o estudo de prevalência de HTA em Portugal, desenvolvido pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge em 2015. Neste estudo composto 4911 participantes, verificou-se que a HTA afeta mais de 71% dos portugueses na faixa etária dos 65 aos 74 anos (10).

O nível de literacia dos participantes demonstrou ser baixo, visto que 19 dos participantes frequentaram a escola até ao 1º ciclo, o que representa mais de metade da amostra. De facto, segundo a literatura, os indivíduos com nível educacional mais elevado têm menor propensão para sofrer de doenças crónicas, sendo nestes que se

registam prevalências mais baixas de hipertensão arterial (124). O nível educacional em Portugal tem aumentado ao longo das últimas décadas. No entanto, existe ainda um número significativo de portugueses com baixa escolaridade, que corresponde a uma faixa da população mais envelhecida, residente no interior do país (124). Este resultado pode traduzir-se numa maior dificuldade na perceção do estado de saúde, falta de conhecimento ou menor compreensão da informação, menor utilização de serviços preventivos. Pode ocorrer dificuldade na leitura e interpretação de rótulos e menor capacidade para gerir os medicamentos por dificuldade na sua identificação (125). A Direção Geral de Saúde tem a decorrer um plano de ação para a literacia em saúde que pretende promover as escolhas informadas dos cidadãos (126).

Apesar de não se verificar neste estudo, é nos indivíduos desempregados ou sem atividade profissional que se registam mais casos de HTA (124).

A adoção de hábitos de vida saudáveis pode prevenir ou retardar o início da HTA bem como a redução do risco cardiovascular consequente. Corrigir as más práticas alimentares, a inatividade física e o consumo excessivo de álcool, são três exemplos de abordagens fundamentalmente importantes para a prevenção e controlo da hipertensão, de forma independente ou em combinação com terapia farmacológica(5). Por este motivo, tentou-se perceber quais os estilos de vida dos participantes.

A maioria da população inquirida revelou consumir alimentos hipersalinos, mas os resultados mostraram que este consumo não parece afetar o controlo da HTA. Este resultado contraria o que se encontra documentado, o que, mais uma vez, se pode dever ao pequeno número de participantes e limitações do estudo. Existem evidências de uma relação causal entre a ingestão de sódio e a pressão arterial. O consumo excessivo de sódio (> 5g de sódio/dia ou uma colher de chá de sal/dia) demonstrou ter um efeito direto no aumento da prevalência da HTA e no aumento da PAS numa fase mais avançada da idade (127). Por outro lado, a restrição de sódio demonstrou ter um efeito positivo na redução da pressão arterial em muitos estudos. Uma meta-análise recente desses estudos mostrou que uma redução de 1,75g de sódio/dia (4,4 g de sal/dia) foi

associada a uma redução média de 4,2/2,1mmHg na PAS/ PAD, com um efeito mais pronunciado (5,4/2,8mmHg) em pessoas com HTA (128).

A prática de exercício físico não demonstrou, neste estudo, estar relacionada com o controlo da pressão arterial, visto que, o maior número de utentes não praticava exercício físico, mas tinha a pressão arterial controlada. Este facto, que contraria os estudos e meta-análises consultadas, pode ser justificado, novamente, com o reduzido tamanho da amostra que não permite tirar conclusões ou inferir relações consistentes. São vários os estudos que sugerem que a atividade física aeróbia regular pode ser benéfica tanto na prevenção como tratamento da HTA. Uma meta-análise de estudos clínico randomizados mostrou que o treino de resistência aeróbia, de resistência dinâmica e treino isométrico reduziu a pressão arterial em repouso em 3,5/2,5, 1,8/3,2 e 10,9/6,2 mmHg, respetivamente (129). Treino de resistência reduz a pressão arterial principalmente em participantes hipertensos (8,3/5,2 mmHg). A atividade física regular de menor intensidade e duração reduz a pressão arterial de forma menos evidente do que o treino de intensidade moderada ou alta, mas paralelamente está associada a uma redução de 15% na mortalidade em estudos de coorte (130,131).

O farmacêutico ou outro profissional de saúde deve aconselhar o doente hipertenso à prática de exercício físico de intensidade moderada (caminhada, corrida, ciclismo ou natação) de, pelo menos, 30 minutos durante cinco a sete dias por semana. Ou à prática de exercícios de resistência em dois a três dias por semana (5).

O facto de o excesso de peso estar fortemente relacionado com o desenvolvimento de HTA, faz com que um aspeto a melhorar no presente estudo, fosse a determinação do índice de massa corporal através das medições da altura, peso e perímetro da cintura. A perda de peso também pode melhorar a eficácia dos medicamentos anti-hipertensores e o perfil de risco cardiovascular (5).

O consumo de álcool, a pressão arterial, a prevalência de hipertensão e o risco cardiovascular estabelecem uma associação linear positiva (5). O Estudo de Prevenção e Tratamento da Hipertensão investigou os efeitos da redução do álcool na pressão

arterial, onde o grupo de intervenção teve uma pressão arterial modesta 1,2/0,7mmHg menor do que o grupo de controlo no final do período de 6 meses (132). Uma meta-análise de randomização de Mendel de 56 estudos epidemiológicos sugeriu que a redução do consumo de álcool, mesmo para consumidores moderados, pode ser benéfica para a saúde cardiovascular (133). No estudo realizado verificou-se que a maioria da população não consumia bebidas alcoólicas, verificando-se ainda que os utentes que consumiam e tinham a pressão arterial controlada, consumiam apenas uma unidade diária. Os homens hipertensos que consomem bebidas alcoólicas devem ser aconselhados a limitar o consumo a 14 unidades por semana e as mulheres a 8 unidades por semana. Devem existir dias sem álcool durante a semana e evitar beber excessivamente (134).

A cafeína tem um efeito pressor agudo, assim o consumo de café não deve ser excessivo (135). No estudo realizado verificou-se que quanto menor o consumo de café maior o número de inquiridos com a pressão arterial controlada. É de realçar, no entanto, que o consumo de café está associado a benefícios cardiovasculares, conforme relatado numa recente revisão sistemática de estudos prospetivos de grupo incluindo mais de 1 milhão de participantes e 36352 eventos cardiovascular (135).

Relativamente aos hábitos tabágicos, o estudo revelou que os não fumadores pertenciam ao grupo de inquiridos com a pressão arterial controlada com maior número. Este resultado é concordante com o que está relatado na literatura. O tabagismo tem um efeito pressor agudo prolongado que pode elevar a pressão arterial ambulatória diurna (134). Estudos utilizando a MAPA mostraram que, tanto fumadores normotensos como hipertensos não tratados, apresentam valores diários de pressão arterial mais elevados do que os não-fumadores (136). O tabagismo passivo também apresenta efeitos prejudiciais (137). O farmacêutico deve sempre aconselhar os fumadores hipertensos a deixar de fumar.

Um historial familiar positivo de HTA foi verificado em 21 dos participantes, esta é uma característica frequente em hipertensos, com a hereditariedade estimada entre 35 e

50% na maioria dos estudos (138,139). Dos 21 participantes, 17 tinham antecedentes familiares de doença cardiovascular de 1º grau (140).

A HTA está relacionada com a incidência de eventos cardiovasculares bem como com a doença renal crónica terminal (5). Dos inquiridos, 10 já sofreram eventos cardiovasculares como AVC, EAM e AIT. A PAS  $\geq$  140 mmHg é responsável pela maior parte da mortalidade e da carga da incapacidade (~ 70%) e o maior número de mortes relacionadas com a PAS anualmente são devidas a doença cardíaca isquémica (4,9 milhões), a acidente vascular cerebral hemorrágico (2,0 milhões) e a acidente vascular cerebral isquémico (1,5 milhões) (5).

A HTA raramente ocorre de forma isolada e associa-se frequentemente a outros fatores de risco cardiovascular como a dislipidemia e a intolerância à glucose (141,142). Dos participantes no estudo 18 tinham hipercolesterolemia e sete diabetes *mellitus*. A depressão também estava presente num número elevado de participantes hipertensos. Pode-se especular que, eventualmente, este facto pode estar relacionado com o sedentarismo motivado pela depressão que conseqüente leva a estilos de vida que contribuem para o desenvolvimento da HTA.

As classes farmacológicas prescritas aos participantes em estudo estão de acordo com as cinco grandes classes de medicamentos recomendadas para o tratamento da HTA nas guidelines (IECAs, ARAs, beta-bloqueadores, BCC e diuréticos (tiazídicos e análogos, como clortalidona e indapamida), com base em: (i) capacidade comprovada de reduzir a PA; (ii) evidências de estudos controlados por placebo de que reduzem eventos cardiovasculares; e (iii) evidência de ampla equivalência na morbidade e mortalidade cardiovasculares gerais, com a conclusão de que o benefício de seu uso deriva predominantemente da diminuição da pressão arterial. Estas conclusões foram confirmadas por meta-análises recentes (110,143–145).

Os resultados do estudo mostraram que os fármacos mais prescritos em monoterapia pertencem à classe farmacoterapêutica dos beta-bloqueadores. Uma vez que os beta-bloqueadores são muitas vezes prescritos para outras situações clínicas, como arritmias,

prevenção secundária de evento atero-trombótico, alguns até ansiedade (propranolol), então não é garantido que todos os participantes estivessem a tomar um beta-bloqueador especificamente como anti-hipertensor. A terapêutica farmacológica com estes fármacos é efetiva para todos os graus de hipertensão (1). É de salientar que as *guidelines* canadianas de 2020 indicam os beta bloqueadores em monoterapia quando se trata de um hipertenso com idade inferior a 60 anos (105). Um beta-bloqueador em combinação com um diurético ou com qualquer fármaco das outras classes principais é uma alternativa, quando há uma indicação específica para uso de beta-bloqueadores, por exemplo na angina, no pós enfarte do miocárdio, na insuficiência cardíaca ou no controlo da frequência cardíaca (5). Segue a classe dos IECAs, sendo a segunda classe mais, frequentemente, prescrita em monoterapia.

A combinação de duas classes de anti-hipertensores é um modo comum de politerapia. Verificou-se a prescrição de ARA em combinação com BCC em oito participantes, e em combinação com um diurético tiazídicos em seis participantes, o que está de acordo com o outro estudo, em que foi comparado o perfil terapêutico da HTA de 1998 com o de 2010 (146). As prescrições descritas anteriormente estão de acordo com as *guidelines* de ESH/ESC 2018 e também com as *guidelines* canadianas de 2020 que indicam que as combinações preferenciais de dois fármacos são o bloqueador do SRAA (IECA ou ARA) com um BCC ou um diurético (5,105). É de salientar que o IECA é preferível ao ARA se estivermos perante um hipertenso com insuficiência renal, uma vez que este último aumenta os níveis de creatinina.

A combinação de três classes de medicamentos anti-hipertensores estava prescrita em dois participantes e continha um IECA + BCC + diurético tiazídicos. Este tipo de combinação aumentou de 14% (em 1998) para 21,2% (em 2010) (146). A combinação de três fármacos num único comprimido inclui um bloqueador do SRAA (IECA ou ARA) + um BCC + um diurético apenas deve ser utilizada se a pressão arterial não for controlada por uma combinação de dois fármacos (5).

A monoterapia apenas ocorre em 15 dos participantes, assim um número menor do que os doentes em politerapia, o que está de acordo com as observações de estudos noutros países europeus, que têm revelado que a proporção de doentes sob monoterapia tem vindo a diminuir significativamente, de forma constante (146). Para além disso encontra-se de acordo com as *guidelines* de ESH/ESC 2018 que indicam que iniciação do tratamento na maioria dos doentes deverá ser com a associação de dois fármacos num comprimido único para melhorar a velocidade, a eficiência e a previsão do controlo da pressão arterial. Tal facto normaliza o conceito de que o tratamento efetivo inicial da hipertensão requer pelo menos dois fármacos na maioria dos doentes (5).

As *guidelines* Americanas de 2017 aconselham iniciar a terapêutica anti-hipertensora com um fármaco de uma única classe farmacoterapêutica quando se trata de um doente com hipertensão de grau 1 e a meta da pressão arterial é <130/80 mmHg. Apenas aconselha a combinação de dois fármacos (separados ou em combinação de dose fixa) em adultos com hipertensão de grau 2 e uma pressão arterial média superior a 20/10 mmHg da meta de pressão arterial (106).

As *guidelines* do Canadá de 2020 aconselham a iniciar a terapêutica em monoterapia ou uma combinação de diferentes classes farmacológicas no mesmo medicamento. As classes farmacológicas utilizadas são as mesmas das indicadas nas *guidelines* Europeias de 2018 (105).

Todos os participantes revelaram aderir à terapêutica, sendo que a posologia prescrita é exatamente igual à posologia tomada pelo doente. O que se pode dever ao facto de na maioria tomarem num único comprimido com uma combinação de fármacos de diferentes fármacos.

A terapêutica anti-hipertensora atual, em 17 dos participantes, não foi a primeira, ou seja, existiu terapêutica anti-hipertensora anterior. A alteração da medicação deveu-se à mesma não ter o efeito farmacológico pretendido (40,9%). A mesma percentagem respondeu que não soube o porquê da alteração da medicação. Os restantes (18,2%) referiram que a alteração ocorreu devido ao efeito parcial da terapêutica anti-

hipertensora. Esta questão teve algumas limitações motivadas pelo esquecimento por parte do doente acerca da terapêutica anti-hipertensora anterior e do motivo desta alteração.

A prescrição da terapêutica foi realizada maioritariamente (51,9%) pelo médico de família. Na maioria das vezes é complicado marcar consulta no médico cardiologista e requer deslocação e/ou custos mais elevados.

A esmagadora maioria da amostra referiu não tomar qualquer produto natural para diminuir a pressão arterial sendo que três participantes disseram que tomavam apenas quando a pressão arterial estava mais elevada. Recorrem essencialmente a suplementos alimentares compostos por extrato de oliveira. O estudo de Endang Susalit *et al.* confirma que o extrato da folha de oliveira, na dose de 1000mg/dia, diminui a pressão arterial em hipertensos de grau 1. O efeito anti-hipertensor deste mesmo extrato foi semelhante à toma de captopril 12,5-25mg duas vezes por dia (147).

A pressão arterial estava controlada em 26 dos participantes, o que significa que 72,2% de utentes controlados. Este valor encontra-se de acordo com o estudo de prevalência de hipertensão arterial em Portugal de 2015 em que dos hipertensos que se encontravam sob tratamento (69,4%), 71,3% apresentou valores normais de pressão arterial, mas neste estudo não ocorreu medição da pressão arterial (10). No estudo de Macedo *et al.* de 2005, em que se realizou medição da pressão arterial, do grupo de hipertensos em tratamento, apenas 28,6% estavam com a pressão arterial controlada (15). Num outro estudo de prevalência de hipertensão que decorreu em Portugal em 2014 e se realizou a medição da pressão arterial o nível de controlo dos hipertensos tratados foi de 55,7% (17). A diferença dos resultados pode estar relacionada com a realização (ou não) da medição da pressão arterial. Assim, o resultado obtido neste estudo pode estar relacionado com uma boa adesão à terapêutica prescrita (a posologia prescrita era coincidente com a posologia tomada em todos os inquiridos), ou estar influenciado pelo reduzido tamanho da amostra.

A medição da pressão arterial ocorreu com o doente sentado com a as costas apoiadas e as pernas descruzadas, pois a pressão diastólica pode ser maior em 6 mmHg se as costas não estiverem apoiadas, e a pressão sistólica pode ser elevada em 5 a 8 mmHg se as pernas estiverem cruzadas (148). O braço esteve apoiado ao nível do coração (149). Se o braço ficar pendurado sem suporte, a pressão arterial medida será aumentada entre 10 a 12 mmHg devido à pressão hidrostática adicional induzida pela gravidade (150).

## 6. Conclusão

A hipertensão arterial é uma patologia que afeta cada vez um maior número de pessoas em todo o mundo. Conhecer os seus padrões e consequências é cada vez mais importante para compreender esta patologia e os seus efeitos a longo prazo. Por outro lado, é fulcral incentivar a população para um estilo de vida saudável, onde sejam incluídos hábitos como a prática de exercício físico e a escolha de uma alimentação adequada, onde a prevenção pode desempenhar um papel importante.

Apesar das limitações metodológicas descritas, foi possível caracterizar a amostra em estudo quanto às suas características sociodemográficas e o seu estilo de vida. Identificaram-se os antecedentes de doença dos participantes, tal como os problemas de saúde atuais, sendo possível relacioná-los com a HTA.

Verificou-se que a maioria dos doentes tinha a pressão arterial controlada.

Em todos os casos os doentes tinham terapêutica medicamentosa anti-hipertensora prescrita. A especialidade que mais prescreveu foi o médico de medicina geral e familiar, onde a classe farmacoterapêutica mais prescrita foram os beta-bloqueadores em monoterapia e os ARA e BCC em combinação num único comprimido. A combinação melhora a adesão à terapêutica e está de acordo com o indicado nas *guidelines* de ESH/ESC 2018.

Foi, também, possível verificar que os doentes faziam a monitorização da sua pressão arterial, com preferência pelo domicílio.

O estudo realizado permite-nos fazer uma reflexão sobre a intervenção que o farmacêutico deve adotar no sentido de contribuir para melhorar o controlo da hipertensão, seja do ponto de vista farmacológico, seja de uma perspetiva não farmacológica, de promoção de estilos de vida saudáveis.

## 7. Referências Bibliográficas

1. Eschenhagen T. Treatment of Hypertension. Em: Brunton L. L, Hilal-Dandan R, Knollmann C. B, editores. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. Mc Graw Hill Education; 2018. p. 507–26.
2. Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey LM. Pharmacotherapy - A Pathophysiologic Approach. 10.<sup>a</sup> ed. Mc Graw Hill Education; 2017. p. 170–248
3. Kasper D, Longo D, Loscalzo J, Hauser S, Fauci A, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. MCGRAW-HILL EDUCATION, editor. Vol. 53. 2015. p. 1611–1627
4. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. J Am Coll Cardiol. 2014;63(12):1230–8.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021–104.
6. Hypertension [Internet]. [citado 30 de Agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/hypertension/>
7. Organization WH. High blood pressure - Country experiences and effective interventions utilized across the European Region. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe; 2013. p. 30.

8. Sawicka K, Szczyrek M, Jastrzębska I, Prasał M, Zwolak A, Daniluk J. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. J Pre-Clinical Clin Res. Dezembro de 2011;5(2):43–6.
9. Morgado MP, Rolo SA, Pereira L, Castelo-Branco M. Blood pressure control and antihypertensive pharmacotherapy patterns in a hypertensive population of Eastern Central Region of Portugal. BMC Health Serv Res. Dezembro de 2010;10(1):349.
10. Rodrigues A, Gaio V, Kislaya I, Iversen-Graff S, Cordeiro E, Silva A, et al. Prevalência de hipertensão arterial em Portugal: resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015). Lisboa; 2015.
11. Guimarães S, Moura D, Silva P. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. 5ª. Porto: Porto Editora; 2006. p. 428–441
12. Tu J V. Reducing the global burden of stroke: INTERSTROKE. Lancet (London, England). 10 de Julho de 2010;376(9735):74–5.
13. Fuchs F. Essentials of Hypertension: The 120/80 paradigm. 11.<sup>a</sup>–2017.<sup>a</sup> ed. Springer International Publishing, editor. 2017. p. 1–8
14. Tolonen H, Giampaoli S, Kuulasmaa K, Mindell JS, Männistö S, Dias CM, et al. Blood pressure profiles, and awareness and treatment of hypertension in Europe – results from the EHES Pilot Project. Public Health. Junho de 2016;135:135–9.
15. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. J Hypertens. Setembro de 2005;23(9):1661–6.
16. INE. Inquérito Nacional de Saúde 2014. 2016;

17. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal. *J Hypertens*. Junho de 2014;32(6):1211–21.
18. Instituto Nacional da Saúde Doutor Ricardo Jorge. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): Estado de Saúde. Em: INSA, editor. Lisboa; 2016.
19. Sousa Uva M, Victorino P, Roquette R, Machado A, Matias Dias C. Epidemiological research on the incidence and prevalence of arterial hypertension in the Portuguese population: A scoping review. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(7–8):451–63.
20. Aldosteronismo primário - Distúrbios endócrinos e metabólicos - Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. [citado 2 de Agosto de 2020]. Disponível em: [https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-endócrinos-e-metabólicos/distúrbios-adrenais/aldosteronismo-primário](https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/disturbios-endocrinos-e-metabolicos/disturbios-adrenais/aldosteronismo-primario)
21. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245–54.
22. Arar MY, Hogg RJ, Arant BS, Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol*. Abril de 1994;8(2):186–9.
23. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, et al. Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension*. Novembro de 2011;58(5):811–7.
24. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: An unappreciated cause of secondary hypertension. Vol. 125, *American Journal of Medicine*. 2012. p. 14–22.
25. Izhar M, Alausa T, Folker A, Hung E, Bakris GL. Effects of COX Inhibition on Blood Pressure and Kidney Function in ACE Inhibitor-Treated Blacks and Hispanics. *Hypertension*. Março de 2004;43(3):573–7.

26. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Williams T, et al. Is There a Role for Genomics in the Management of Hypertension? *Int J Mol Sci*. Maio de 2017;18(6):1131.
27. Dominiczak A, Delles C, Padmanabhan S. Genomics and Precision Medicine for Clinicians and Scientists in Hypertension. *Hypertension*. Abril de 2017;69(4):10–3.
28. Beevers G, Lip GY, O’Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. Abril de 2001;322(7291):912–6.
29. Pathophysiology of Hypertension: Pathogenesis of Essential Hypertension, Factors Influencing BP Regulation, Etiology of Essential Hypertension [Internet]. [citado 8 de Abril de 2020]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1937383-overview#a1>
30. High Blood Pressure (Hypertension) - Harvard Health [Internet]. [citado 24 de Março de 2020]. Disponível em: [https://www.health.harvard.edu/a\\_to\\_z/high-blood-pressure-hypertension-a-to-z](https://www.health.harvard.edu/a_to_z/high-blood-pressure-hypertension-a-to-z)
31. Ferreira AR, Mendes S, Leite L, Monteiro S, Pego M. Pulse pressure can predict mortality in advanced heart failure. *Rev Port Cardiol (English Ed)*. Abril de 2016;35(4):225–8.
32. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
33. DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020.

34. Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension. Vol. 59, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. p. 904–22.
35. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Masetti L, Panci G, Lumachi C, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: Effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. Fevereiro de 2006;47(2):155–61.
36. Gordan R, Gwathmey JK, Xie L-H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol*. 2015;7(4):204.
37. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Farmacologia*. 7.<sup>a</sup> ed. Elsevier, editor. 2012.
38. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (cochrane review). Vol. 25, *American Journal of Hypertension*. 2012. p. 1–15.
39. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
40. Banegas JR, Ruilope LM, De La Sierra A, De La Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. Dezembro de 2014;35(46):3304–12.
41. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens*. 1996;14:1049–52.

42. Martin CA, McGrath BP. White-coat hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol. Janeiro de 2014;41(1):22–9.
43. Mesquita Bastos J, Ferreira J. Recomendações de Bolso de 2018 da ESC. 2018.
44. Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, Bursztyn M. Reproducibility of white-coat and masked hypertension in ambulatory BP monitoring. Int J Cardiol. Maio de 2007;117(3):355–9.
45. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. J Hypertens. Abril de 2017;35(4):677–88.
46. Banegas JR, Ruilope LM, De La Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, De La Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. Vol. 378, New England Journal of Medicine. 2018. p. 1509–20.
47. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events. J Hypertens. Abril de 2016;34(4):593–9.
48. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell’Oro R, Bolla G, Cuspidi C, et al. Neurogenic Abnormalities in Masked Hypertension. Hypertension. Setembro de 2007;50(3):537–42.
49. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O’Brien E, Staessen JA. White-Coat Hypertension. Hypertension. Dezembro de 2013;62(6):982–7.
50. Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FR, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: A modelling study. Lancet. Outubro de 2011;378(9798):1219–30.

51. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin P-F. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. Setembro de 2008;26(9):1715–25.
52. O’Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. Setembro de 2013;31(9):1731–68.
53. NOVEDADES EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL. *Infac*. 2016;24:12–6.
54. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management NICE guideline. 2019.
55. Taylor J. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. Julho de 2013;34(28):2108–9.
56. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. Abril de 2012;125(13):1635–42.
57. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus Director JA, Williams B. Resistant hypertension. Vol. 345, *BMJ (Online)*. 2012. p. 7473.
58. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. Abril de 2012;125(13):1635–42.
59. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry. *J Hypertens*. Abril de 2012;30(4):713–9.

60. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. Junho de 2015;9(6):453–98.
61. 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. *J Hypertens*. Julho de 2008;26(7):1282–9.
62. Gonzalez SR, Ferrão FM, Souza AM de, Lowe J, Morcillo L da SL. Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. Vol. 40, *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2018. p. 170–8.
63. Angioedema - Imunologia; distúrbios alérgicos - Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/imunologia-disturbios-alergicos/disturbios-alergicos,-autoimunes-e-outras-reações-de-hipersensibilidade/angioedema>
64. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension. *J Hypertens*. Junho de 2015;1.
65. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Dejene SZ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):174.

66. Raebel MA. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Vol. 30, Cardiovascular Therapeutics. John Wiley & Sons, Ltd; 2012. p. 156–66.
67. Cadinha S, Graça Castel-Branco M, Malheiro D, Lopes I. Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com angioedema hereditário. Rev Port Imunoalergologia. 2015;377–93.
68. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: Meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013;346(7896).
69. Jackson EK. Fármacos que afetam a função excretora renal. Em: L. LB, R. H-D, B. KC, editores. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. Mc Graw Hill Education; 2018. p. 548–79.
70. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. Novembro de 2015;386(10008):2059–68.
71. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study. Clin Pharmacol Ther. Maio de 2004;75(5):386–93.
72. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet (London, England). Outubro de 2005;366(9496):1545–53.
73. Khong TK, Adeyeye E. First-line drugs for hypertension. Em: Drug and Therapeutics Bulletin. BMJ Publishing Group Ltd; 2019. p. 135–6.

74. Turner JR, Hoofwijk TJ. Clinical Trials in New Drug Development. Vol. 15, Journal of Clinical Hypertension. 2013. p. 306–9.
75. Aguiar H, Silva AI, Pinto F, Catarino S. Avaliação da pressão arterial no ambulatório - Revisão baseada na evidência. Rev Port Clínica Geral. 2011;27(4):362–76.
76. O'Brien E. Ambulatory Blood Pressure Measurement. Hypertension. Junho de 2008;51(6):1435–41.
77. Parati G, Omboni S, Bilo G. Why Is Out-of-Office Blood Pressure Measurement Needed? Hypertension. Agosto de 2009;54(2):181–7.
78. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How Common Is White Coat Hypertension? JAMA J Am Med Assoc. Janeiro de 1988;259(2):225–8.
79. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. Hypertens (Dallas, Tex 1979). Dezembro de 2002;40(6):795–6.
80. Thomas G, MD, MPH, FACP, FASN, Phol A M, et al. Blood pressure measurement in the diagnosis and management of hypertension in adults. 2020.
81. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. Hypertens (Dallas, Tex 1979). Julho de 2008;52(1):1–9.
82. Niiranen TJ, Johansson JK, Reunanen A, Jula AM. Optimal schedule for home blood pressure measurement based on prognostic data: the Finn-Home Study. Hypertens (Dallas, Tex 1979). Junho de 2011;57(6):1081–6.

83. Andersen MJ, Khawandi W, Agarwal R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Junho de 2005;45(6):994–1001.
84. Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AGH, de Leeuw PW. Home blood pressure measurement: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* Setembro de 2005;46(5):743–51.
85. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* Março de 2012;30(3):449–56.
86. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA.* Maio de 1983;249(20):2792–8.
87. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, 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 Co. Vol. 111, *Circulation.* 2005. p. 697–716.
88. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* Junho de 2007;25(6):1105–87.
89. Wolak T, Wilk L, Paran E, Wolak A, Gutmacher B, Shleyfer E, et al. Is it possible to shorten ambulatory blood pressure monitoring? *J Clin Hypertens (Greenwich).* Agosto de 2013;15(8):570–4.

90. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. Hypertension. Junho de 2018;71(6).
91. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FDR, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. BMJ. Junho de 2011;342:3621.
92. UAH - Unidades de Apoio ao Hipertenso [Internet]. [citado 2 de Agosto de 2020]. Disponível em: <https://uah.pt/>
93. Costa D, Peixoto Lima R. Custo-efetividade da monitorização ambulatória da pressão arterial na abordagem da hipertensão arterial. Rev Port Cardiol. Fevereiro de 2017;36(2):129–39.
94. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. Maio de 2017;35(5):922–44.
95. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving H-H. Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. Maio de 2011;6(5):1025–31.

96. Mann JFE, 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* (London, England). Agosto de 2008;372(9638):547–553.
97. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. Novembro de 2013;369(20):1892–903.
98. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet* (London, England). Outubro de 2015;386(10003):1588–98.
99. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. Abril de 2016;11(4):642–52.
100. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can*. Agosto de 2013;185(11):949–57.
101. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard B V, Mant J, et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. Outubro de 2017;177(10):1498–505.
102. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJ V, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Dezembro de 2012;367(23):2204–13.

103. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. Agosto de 2003;139(4):244–52.
104. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. Abril de 2011;154(8):541–8.
105. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, et al. Hypertension Canada’s 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. Maio de 2020;36(5):596–624.
106. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. Maio de 2018;71(19).
107. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*. Outubro de 2011;124(16):1727–36.
108. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iliamathi E, Kostis JB, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. Junho de 2005;165(12):1401–9.

109. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, 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. *Arch Intern Med*. Junho de 2005;165(12):1410–9.
110. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 10 de Fevereiro de 2015;313(6):603–15.
111. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet (London, England)*. Maio de 2015;385(9982):2047–56.
112. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. Junho de 2019;73(23):3018–26.
113. Sabater-Hernández D, de la Sierra A, Bellver-Monzó O, Divisón JA, Gorostidi M, Perseguer-Torregosa Z, et al. Guía de actuación para el farmacéutico comunitario en pacientes con hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. *Pharm Care España*. 2011;20(1):2018-20(1): 3-26.
114. Mc Namara KP, Dunbar JA, Philpot B, Marriott JL, Reddy P, Janus ED. Potential of pharmacists to help reduce the burden of poorly managed cardiovascular risk. *Aust J Rural Health*. Abril de 2012;20(2):67–73.
115. Omboni S, Caserini M. Effectiveness of pharmacist’s intervention in the management of cardiovascular diseases. *Open Hear*. 2018;5(1).

116. Sabater-Hernández D, Sabater-Galindo M, Fernandez-Llimos F, Rotta I, Hossain LN, Durks D, et al. A Systematic Review of Evidence-Based Community Pharmacy Services Aimed at the Prevention of Cardiovascular Disease. *J Manag care Spec Pharm.* Junho de 2016;22(6):699–713.
117. Mc Namara KP, Breken BD, Alzubaidi HT, Bell JS, Dunbar JA, Walker C, et al. Health professional perspectives on the management of multimorbidity and polypharmacy for older patients in Australia. *Age Ageing.* Novembro de 2017;46(2):291–9.
118. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integr Pharm Res Pract.* 2019;8:1–11.
119. Condinho Mónica, Jorge Sá, Eliseu Arquimínio, Figueiredo Isabel Vitória, Sinogas Carlos. Impacto Clínico de um Programa de Acompanhamento Farmacoterapêutico Implementado numa Unidade de Saúde Familiar: Resultados de uma Colaboração entre Farmacêutico e Médico no Tratamento de Doentes Hipertensos. *Rev Port Farmacoter.* 2016;
120. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother.* Novembro de 2007;41(11):1770–81.
121. Omboni S. Connected Health in Hypertension Management. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:76.
122. Baldoni S, Amenta F, Ricci G. Telepharmacy Services: Present Status and Future Perspectives: A Review. *Medicina (B Aires).* 2019;55(7).
123. Zilberman JM. Menopause: Hypertension and vascular disease. *Hipertens y riesgo Vasc.* 2018;35(2):77–83.

124. Ministério da Saúde (2018). Retrato da Saúde. Ministério da Saúde, editor. Lisboa; 2018.
125. Reis L, Dussault G, Ávila P, Dias S. O conhecimento sobre o medicamento e literacia em saúde. Um estudo em adultos utentes de farmácias do concelho de Lisboa. Rev Port Farmacoter. Junho de 2012;4(2):87–102.
126. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Plano de ação para a literacia em saúde [Internet]. 2019 [citado 27 de Setembro de 2020]. Disponível em: [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)
127. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ. Maio de 1996;312(7041):1249–53.
128. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. Cochrane database Syst Rev. Abril de 2013;(4):4937.
129. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. Fevereiro de 2013;2(1):473.
130. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. Arch Intern Med. Dezembro de 2007;167(22):2453–60.
131. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. J Hypertens. Julho de 2012;30(7):1277–88.

132. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med*. Junho de 1998;158(11):1197–207.
133. Holmes M V, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. Julho de 2014;349:4164.
134. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representa. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017;18(7):547–612.
135. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. Fevereiro de 2014;129(6):643–59.
136. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens*. Maio de 1992;10(5):495–9.
137. Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, et al. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit*. Outubro de 2010;15(5):251–6.
138. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. Fevereiro de 2001;37(2 Pt 2):350–6.
139. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, et al. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. Dezembro de 1995;26(6 Pt 1):919–24.

140. Oliveira-Martins S, Oliveira T, Gomes J, Caramona M, Cabrita J. Factores associados à hipertensão arterial nos utentes de farmácias em Portugal. *Rev Saude Publica*. 2011;45:136–44.
141. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas J-L, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. Janeiro de 2006;295(2):180–9.
142. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, et al. Relationship of Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure to Blood Glucose and Lipid Variables in the PAMELA Population. *Hypertension*. 2005;45(6):1072–7.
143. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. Novembro de 2017;35(11):2150–60.
144. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. Julho de 2015;33(7):1321–41.
145. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. Março de 2016;387(10022):957–67.
146. Souto D, Simões JA, Torre C, Mendes Z, Falcão IM, Ferreira F, et al. Perfil terapêutico da hipertensão na Rede Médicos Sentinela – 12 anos depois. *Rev Port Clínica Geral*. Setembro de 2013;29(5):286–96.

147. Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Moccetti T, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril. *Phytomedicine*. Fevereiro de 2011;18(4):251–8.
148. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. Maio de 2019;73(5):35–66.
149. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Grant FC, et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ*. Fevereiro de 2011;342:286.
150. O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens*. Maio de 2003;21(2):11-8.

## 8. Anexos

### Anexo I

#### **Consentimento informado**

*Perfil de prescrição de anti-hipertensores numa amostra de utentes na farmácia comunitária. Avaliação do controlo da hipertensão arterial.*

O objetivo principal deste estudo é avaliar o perfil de prescrição de anti-hipertensores numa amostra de utentes hipertensos da Farmácia Maria Paula, em Quarteira, para posterior comparação com as recomendações constantes nas *guidelines* terapêuticas nacionais e internacionais. Pretende-se, também, inferir sobre o controlo da hipertensão arterial dos utentes que integrem o estudo e perspetivar a intervenção do farmacêutico nesta patologia.

Assim, solicito a sua colaboração para responder a um questionário e medir a sua pressão arterial. O questionário contempla a recolha dos seus dados sociodemográficos, dos seus problemas de saúde e da sua medicação. A medição irá permitir inferir acerca do controlo da sua pressão arterial. Esta investigação em nada influenciará o seu tratamento nem terá qualquer implicação para o(s) médico(s) prescriptor(es). Pretende-se apenas conhecer a sua terapêutica farmacológica.

Toda a informação recolhida será utilizada exclusivamente para fins académicos e, eventual, divulgação científica. O anonimato será sempre assegurado bem como a confidencialidade das suas respostas, garantindo que não será, em qualquer situação, identificado(a) nem identificável.

Pode, a qualquer momento, solicitar a anulação dos seus dados, bastando para tal contactar o responsável pelo estudo.

Se tiver alguma dúvida, antes de decidir, solicite esclarecimento.

Confirmando que expliquei à pessoa abaixo indicada, de forma adequada e inteligível, os procedimentos necessários ao ato referido neste documento. Respondi a todas as questões que me foram colocadas e assegurei-me de que houve um período de reflexão suficiente para a tomada de decisão. Também garanti que, em caso de recusa, serão assegurados os melhores cuidados possíveis nesse contexto, no respeito dos seus direitos. Nome legível do aluno finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas: Rita Botelho Palma

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Contacto institucional do estudante: a47125@ualg.pt

Ao utente, por favor, leia com atenção todo o conteúdo deste documento. Não hesite em solicitar mais informações se não estiver completamente esclarecido(a). Verifique se todas as informações estão corretas. Se tudo estiver conforme assine, por favor, este documento.

Declaro ter compreendido os objetivos do que me foi proposto e explicado pela estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas que assina este documento, ter-me sido dada oportunidade de colocar todas as questões sobre o assunto e para todas elas ter obtido resposta esclarecedora, ter-me sido garantido que não haverá prejuízo para os meus direitos assistenciais se eu recusar esta solicitação e ter-me sido dado tempo suficiente para refletir sobre esta proposta.

Aceito participar no estudo e autorizo o registo dos meus dados, nas condições acima referidas.

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Assinatura ... ..

Nota: Este documento é feito em duas vias – uma para o estudo e outra para ficar na posse de quem consente.

## Anexo II

### Perfil de prescrição de anti-hipertensores numa amostra de utentes em farmácia comunitária. Avaliação do controlo da hipertensão arterial.

#### Dados sociodemográficos

Nome completo:	
Contacto telefónico:	Data de nascimento: / /
Estado civil: Solteiro <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Viúvo <input type="checkbox"/>	
Género: Feminino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>	Etnia: Africana <input type="checkbox"/> Caucasiana <input type="checkbox"/> Asiática <input type="checkbox"/>
Profissão:	
Escolaridade: Sem escolaridade <input type="checkbox"/> 1º ciclo <input type="checkbox"/> 2º ciclo <input type="checkbox"/> 3º ciclo <input type="checkbox"/> Secundário <input type="checkbox"/> Superior <input type="checkbox"/>	
Situação profissional: Ativo <input type="checkbox"/> Reformado <input type="checkbox"/> Desempregado <input type="checkbox"/> Baixa médica <input type="checkbox"/>	
Observações:	

#### Estilo de vida

É fumador: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Consome café diariamente: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Se sim, que quantidade por dia?
Consome bebidas alcoólicas diariamente: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Se sim, que quantidade por dia? 1unidade <input type="checkbox"/> 2unidades <input type="checkbox"/> mais de 2unidades <input type="checkbox"/>
Pratica exercício físico: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Costuma consumir alguns dos alimentos seguintes? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Molhos <input type="checkbox"/>
Enchidos <input type="checkbox"/>
Enlatados/ Conservas <input type="checkbox"/>
Snacks e produtos salgados e embalados <input type="checkbox"/>
Refeições pré-confecionadas e congeladas <input type="checkbox"/>
Outros alimentos hipersalinos:
Utiliza caldos de carne ou peixe na confeção dos alimentos? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>

**Informação clínica**

<b>Quando lhe foi diagnosticada a hipertensão arterial?</b>		
<b>Tem antecedentes familiares com patologia cardiovascular?</b>		
Sim <input type="checkbox"/> Se sim, quem? _____ . Não <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/>		
<b>Antecedentes pessoais de doença:</b>		
Acidente Vascular Cerebral <input type="checkbox"/> Acidente Vascular Cerebral Isquémico <input type="checkbox"/>		
Acidente Isquémico Transitório <input type="checkbox"/> Enfarte agudo do miocárdio <input type="checkbox"/>		
<b>Problemas de saúde atuais:</b>		
Fibrilhação auricular <input type="checkbox"/>	Insónia <input type="checkbox"/>	
Diabetes <i>mellitus</i> <input type="checkbox"/>	Hipercolesterolemia <input type="checkbox"/>	Hipertrigliceridemia <input type="checkbox"/>
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica <input type="checkbox"/>	Hiperuricemia <input type="checkbox"/>	Patologia renal <input type="checkbox"/>
Obesidade <input type="checkbox"/>	Hiper/Hipotiroidismo <input type="checkbox"/>	Perturbação do sono <input type="checkbox"/>
Angina <input type="checkbox"/>	Depressão <input type="checkbox"/>	Ansiedade <input type="checkbox"/>
Outra <input type="checkbox"/> Qual? _____		

**Terapêutica atual**

<b>Medicamento 1:</b>		Data de início:
Prescritor: Médico de família <input type="checkbox"/> Cardiologista <input type="checkbox"/> Internista <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Qual?		
Posologia: Tomada	Prescrita	
Observações:		
<b>Medicamento 2:</b>		Data de início:
Prescritor: Médico de família <input type="checkbox"/> Cardiologista <input type="checkbox"/> Internista <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Qual?		
Posologia: Tomada	Prescrita	
Observações:		
<b>Medicamento 3:</b>		Data de início:
Prescritor: Médico de família <input type="checkbox"/> Cardiologista <input type="checkbox"/> Internista <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Qual?		
Posologia: Tomada	Prescrita	
Observações:		
<b>Medicamento 4:</b>		Data de início:
Prescritor: Médico de família <input type="checkbox"/> Cardiologista <input type="checkbox"/> Internista <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Qual?		
Posologia: Tomada	Prescrita	
Observações:		
<b>Medicamento 5:</b>		Data de início:
Prescritor: Médico de família <input type="checkbox"/> Cardiologista <input type="checkbox"/> Internista <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Qual?		
Posologia: Tomada	Prescrita	
Observações:		

<b>Toma algum produto natural para ajudar a baixar a tensão?</b> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	
Se sim, qual?	Data de início:
Prescritor: Médico de família <input type="checkbox"/> Cardiologista <input type="checkbox"/> Internista <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Qual?	
Posologia: Tomada	Prescrita
Observações:	
Se sim, qual?	Data de início:
Prescritor: Médico de família <input type="checkbox"/> Cardiologista <input type="checkbox"/> Internista <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Qual?	
Posologia: Tomada	Prescrita
Observações:	

**Terapêutica anti-hipertensora anterior**

<b>Medicamento 1:</b>	Data de início:	Data de fim:
Porque parou? Efeito adverso <input type="checkbox"/> Qual?		
Sem efeito terapêutico <input type="checkbox"/> Efeito terapêutico parcial <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/>		
Quem recomendou parar? Iniciativa própria <input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Quem?		
Foi substituído por outro(s)? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, qual?		
<b>Medicamento 2:</b>	Data de início:	Data de fim:
Porque parou? Efeito adverso <input type="checkbox"/> Qual?		
Sem efeito terapêutico <input type="checkbox"/> Efeito terapêutico parcial <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/>		
Quem recomendou parar? Iniciativa própria <input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Quem?		
Foi substituído por outro(s)? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, qual?		
<b>Medicamento 3:</b>	Data de início:	Data de fim:
Porque parou? Efeito adverso <input type="checkbox"/> Qual?		
Sem efeito terapêutico <input type="checkbox"/> Efeito terapêutico parcial <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/>		
Quem recomendou parar? Iniciativa própria <input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Quem?		
Foi substituído por outro(s)? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, qual?		
<b>Medicamento 4:</b>	Data de início:	Data de fim:
Porque parou? Efeito adverso <input type="checkbox"/> Qual?		
Sem efeito terapêutico <input type="checkbox"/> Efeito terapêutico parcial <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/>		
Quem recomendou parar? Iniciativa própria <input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Quem?		
Foi substituído por outro(s)? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, qual?		
<b>Medicamento 5:</b>	Data de início:	Data de fim:
Porque parou? Efeito adverso <input type="checkbox"/> Qual?		
Sem efeito terapêutico <input type="checkbox"/> Efeito terapêutico parcial <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/>		
Quem recomendou parar? Iniciativa própria <input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Quem?		
Foi substituído por outro(s)? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, qual?		

### Monitorização da Hipertensão Arterial

Costuma monitorizar a hipertensão arterial? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	
Se sim, onde? Farmácia <input type="checkbox"/> Casa <input type="checkbox"/> Consulta <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Qual?	
Registo:	
PAS (mmHg)	PAD (mmhg)
Média	Média