



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Farmacologia da Hipertensão

Ana Lúcia Madeira Godinho

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2011



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Farmacologia da Hipertensão

Ana Lúcia Madeira Godinho

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Dissertação orientada por Professor Doutor Rui Pinto

2011

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Rui Pinto pela sua orientação nesta dissertação.

Agradeço também à Professora Doutora Vera Marques, directora do curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, e à professora e coordenadora de estágios, Mestre Isabel Ramalinho.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais e irmão, por todo o apoio e carinho dados durante esta importante caminhada que foi a realização do curso de Ciências Farmacêuticas.

Agradeço aos meus colegas e amigos, especialmente à Liliana, por ter estado presente desde o primeiro ao último dia do curso.

A todos, muito obrigada!

RESUMO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte a nível mundial. Factores como idade, hereditariedade, sedentarismo, dietas ricas em gorduras e sal, tabagismo, excesso de consumo de álcool, dislipidémias e hipertensão arterial aumentam o risco de desenvolver este tipo de doenças.

A hipertensão arterial, ou seja, o constante aumento da pressão arterial acima dos valores normais, é uma das doenças crónicas mais comuns em todo o mundo, sobretudo nos países mais desenvolvidos. Existem determinados factores de risco que estão associados à hipertensão, como por exemplo, a alimentação rica em sal, o sedentarismo e a síndrome metabólica (obesidade, dislipidémia e diabetes).

É possível distinguir duas formas de hipertensão: a hipertensão primária ou essencial, cuja causa é desconhecida (cerca de 90 a 95% dos casos), e a hipertensão secundária, na qual é possível identificar uma patologia responsável (cerca de 5 a 10% dos casos).

Existem determinadas medidas dietéticas e hábitos de vida que, por si só, podem permitir o controlo da hipertensão. No entanto, existem casos em que é necessário recorrer ao uso de fármacos. Os principais grupos de fármacos anti-hipertensores são os inibidores do enzima de conversão da angiotensina, os antagonistas dos receptores da angiotensina, os bloqueadores dos canais de cálcio, os vasodilatadores, os diuréticos e os bloqueadores β .

Na grande maioria dos casos de hipertensão, o controlo efectivo da pressão arterial só pode ser obtida pela combinação de, pelo menos, dois fármacos anti-hipertensores. Assim, com o desenvolvimento da presente monografia, pretende-se fazer uma abordagem farmacológica das diversas combinações de fármacos utilizadas no tratamento da hipertensão, para determinadas situações clínicas.

Palavras-Chave: doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, pressão arterial, factores de risco, anti-hipertensores.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Factors such as age, heredity, sedentary lifestyle, diets high in fat and salt, smoking, excessive alcohol consumption, dyslipidemia and hypertension increase the risk of developing such diseases.

Hypertension, or the rising blood pressure above normal values, is one of the most common chronic diseases worldwide, especially in developed countries. There are certain risk factors that are associated with hypertension, such as diet high in salt, physical inactivity and metabolic syndrome (obesity, dyslipidemia and diabetes).

It is possible to distinguish two forms of hypertension: primary or essential hypertension, whose cause is unknown (about 90 to 95% of cases), and secondary hypertension, which is possible to identify a pathology charge (about 5 to 10% of cases).

There are certain measures and dietary habits of live which alone can allow control of hypertension. However, there are cases where it is necessary to resort to using drugs. The main groups of antihypertensive drugs are angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptors antagonists, calcium channel blockers, vasodilators, diuretics and β blockers.

In the majority of hypertension cases, effective control of blood pressure can only be obtained by combining at least two antihypertensive drugs. So with the development of this monograph is intended to make a pharmacological approach of the various combinations of drugs used to treat hypertension, for certain clinical situations.

Keywords: cardiovascular diseases, hypertension, blood pressure, risk factors, antihypertensive drugs.

ÍNDICE

	Págs.
1. Introdução.....	14
2. Hipertensão arterial.....	16
2.1 Hipertensão maligna.....	17
2.2 Urgência hipertensiva.....	18
2.3 Emergência hipertensiva.....	18
2.4 Hipertensão resistente.....	19
3. Epidemiologia.....	20
3.1 Prevalência da HTA no Mundo.....	20
3.2 Prevalência da HTA em Portugal.....	20
4. Complicações.....	22
4.1 Complicações renais.....	22
4.2 Complicações cardíacas.....	23
4.3 Complicações cerebrais.....	24
4.4 Complicações oculares.....	24
5. Etiologia.....	25
5.1 Hipertensão primária ou essencial.....	25
5.1.1 Factores de risco.....	25
5.2 Hipertensão secundária.....	27
6. Classificação da HTA.....	30
7. Fisiopatologia.....	31
7.1 Regulação hormonal.....	31
7.2 Regulação neuronal e renal.....	33
7.3 Regulação endotelial.....	33
7.4 Regulação electrolítica.....	33
8. Sinais e sintomas.....	34
9. Diagnóstico.....	35
9.1 Dispositivos e métodos para a determinação da PA.....	35
9.2 Características dos diferentes dispositivos.....	36
9.3 Cuidados a ter na determinação da PA.....	37
10. Avaliação clínica.....	39

11. Prognóstico.....	41
12. Terapêutica não-farmacológica.....	42
13. Terapêutica farmacológica.....	44
14. Diuréticos.....	45
14.1 Tiazidas e análogos.....	46
14.2 Diuréticos da ansa.....	49
14.3 Diuréticos poupadores de potássio.....	51
14.4 Inibidores da anidrase carbónica.....	53
14.5 Diuréticos osmóticos.....	55
14.6 Associações de diuréticos.....	56
15. Modificadores do eixo renina-angiotensina.....	58
15.1 Inibidores do enzima de conversão da angiotensina.....	58
15.2 Antagonistas dos receptores da angiotensina.....	60
16. Bloqueadores dos canais de cálcio.....	63
17. Depressores da actividade adrenérgica.....	66
17.1 Bloqueadores α	66
17.2 Bloqueadores β	67
17.3 Agonistas α_2 centrais.....	70
18. Vasodilatadores.....	73
19. Outros fármacos anti-hipertensores.....	76
20. Algoritmo de tratamento da HTA.....	78
21. Escolha do anti-hipertensor.....	80
22. Monoterapia e associações terapêuticas.....	82
22.1 Monoterapia.....	82
22.2 Associações terapêuticas.....	82
23. Terapêutica em condições especiais.....	84
23.1 Tratamento anti-hipertensivo em idosos.....	84
23.2 Tratamento anti-hipertensivo em diabéticos.....	84
23.3 Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos com disfunção renal.....	86
23.4 Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos com doença cerebrovascular.....	86
23.5 Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos com doença arterial coronária e insuficiência cardíaca.....	87

23.6	Tratamento anti-hipertensivo na mulher.....	87
23.7	Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos com síndrome metabólica.....	89
23.8	Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos de raça negra.....	91
23.9	Tratamento anti-hipertensivo nas crianças.....	91
24.	Conclusão.....	93
25.	Bibliografia.....	94

ÍNDICE DE FIGURAS

	Págs.
Figura 1 – Óbitos por causa de morte em Portugal no ano de 2005.....	14
Figura 2 – Proporção de óbitos por DCV em Portugal entre 1984 e 2008.....	15
Figura 3 – Pressão arterial.....	17
Figura 4 – Prevalência média da HTA em alguns países da Europa, Estados Unidos e Canadá.....	20
Figura 5 – Complicações renais associadas à HTA.....	22
Figura 6 – Coração normal e hipertrofiado devido ao aumento da PA.....	23
Figura 7 – Complicações cardíacas associadas à HTA.....	23
Figura 8 – Complicações cerebrais associadas à HTA.....	24
Figura 9 – Retinopatia hipertensiva.....	24
Figura 10 – Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	32
Figura 11 – Regulação pelo péptido natriurético.....	32
Figura 12 – Principais órgãos-alvo da HTA.....	34
Figura 13 – Diagnóstico da HTA.....	35
Figura 14 – Exames laboratoriais de rotina recomendados antes de iniciar o tratamento da HTA para determinar danos em órgãos ou nos tecidos ou outros factores de risco...39	39
Figura 15 – Estrutura química de algumas tiazidas e análogos.....	46
Figura 16 – Reabsorção de NaCl no túbulo contornado distal.....	47
Figura 17 – Estrutura química dos diuréticos da ansa.....	49
Figura 18 – Reabsorção de NaCl no ramo ascendente da ansa de Henle e mecanismo de acção diurética dos inibidores do transporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$	49
Figura 19 – Estrutura química dos diuréticos poupadores de potássio.....	51
Figura 20 – Reabsorção de Na^+ na parte terminal do túbulo contornado distal e tubo colector e mecanismo de acção diurética dos inibidores dos canais de Na^+	52
Figura 21 – Estrutura química da acetazolamida.....	54
Figura 22 – Reabsorção de NaHCO_3 no túbulo proximal e mecanismo da acção diurética dos inibidores da anidrase carbónica.....	54
Figura 23 – Estrutura química do manitol e do glicerol.....	55
Figura 24 – Estrutura química dos IECA.....	59
Figura 25 – Estrutura química dos ARA.....	61

Figura 26 – Estrutura química dos bloqueadores dos canais de cálcio.....	63
Figura 27 – Estrutura química dos bloqueadores α	66
Figura 28 – Estrutura química dos bloqueadores β	68
Figura 29 – Selectividade relativa dos bloqueadores pelos receptores adrenérgicos.....	68
Figura 30 – Estrutura química dos agonistas α_2 centrais clonidina e metildopa.....	70
Figura 31 – Estrutura química dos vasodilatadores.....	73
Figura 32 – Estrutura química do aliscireno.....	76
Figura 33 – Início do tratamento anti-hipertensivo.....	78
Figura 34 – Algoritmo de tratamento da HTA.....	79
Figura 35 – Indicações preferenciais e contra-indicações das classes de anti-hipertensores.....	80

ÍNDICE DE TABELAS

	Págs.
Tabela 1 – Factores contributivos para o desenvolvimento de HTA.....	16
Tabela 2 – Emergências hipertensivas.....	18
Tabela 3 – Causas da hipertensão resistente.....	19
Tabela 4 – Etiologia da HTA.....	29
Tabela 5 – Classificação da PA pela OMS, para adultos.....	30
Tabela 6 – Modificação do estilo de vida no controlo da HTA.....	43
Tabela 7 – Efeitos hemodinâmicos renais e excretórios dos diuréticos.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES – Anti-inflamatórios não esteróides
ARA – Antagonista do receptor da angiotensina
AVC – Acidente vascular cerebral
BVLN – Região rostral ventrolateral do bulbo
DAC – Doença arterial coronária
DC – Débito cardíaco
DCV – Doenças cardiovasculares
DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica
DR – Doença Renal
EAM – Enfarte agudo do miocárdio
EAR – Estenose da artéria renal
ECA – Enzima conversor da angiotensina
ECG – Electrocardiograma
FC – Frequência cardíaca
GMPc – Guanosina monofosfato cíclica
HAP – Hiperaldosteronismo primário
HTA – Hipertensão arterial
HVE – Hipertrofia ventricular esquerda
IC – Insuficiência cardíaca
ICC – Insuficiência cardíaca congestiva
IECA – Inibidor do enzima de conversão da angiotensina
IH – Insuficiência hepática
IMC – Índice de massa corporal
IR – Insuficiência renal
IRA – Insuficiência renal aguda
NTS – Núcleo do tracto solitário do bulbo
OMS – Organização Mundial de Saúde
PA – Pressão arterial
PAD – Pressão arterial diastólica
PAS – Pressão arterial sistólica

PN – Péptido natriurético

RAAS – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

RVP – Resistência vascular periférica

SNC – Sistema nervoso central

TFG – Taxa de filtração glomerular

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são causadas por alterações patológicas no coração e vasos sanguíneos, e abrangem uma grande variedade de doenças como a doença arterial coronária, a doença cerebrovascular, a hipertensão arterial, a doença arterial periférica, a doença cardíaca reumática, a doença cardíaca congénita, a insuficiência cardíaca, a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar ^[1].

As DCV são a principal causa de morte a nível mundial, nomeadamente o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e o acidente vascular cerebral (AVC).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 17,5 milhões de pessoas morreram em 2005 por DCV, representando 34% de todas as causas de morte (Figura 1) ^[1-4].

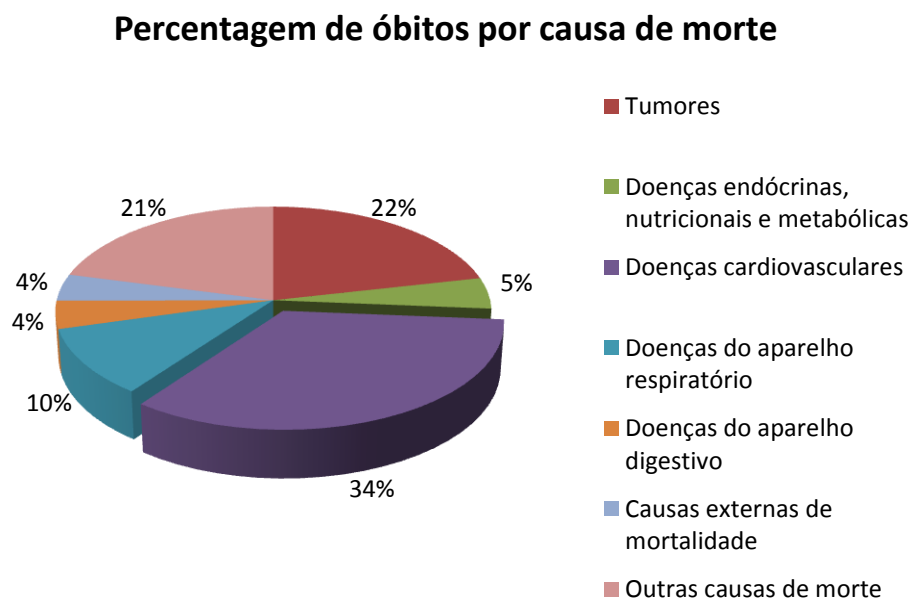


Figura 1 – Óbitos por causa de morte em Portugal no ano de 2005 (Adaptado de ^[4]).

Em Portugal, as DCV foram responsáveis por cerca de 45% das mortes ocorridas em 1984, tendo-se observado, no entanto, uma tendência decrescente desta percentagem ao longo dos anos (Figura 2) ^[2].

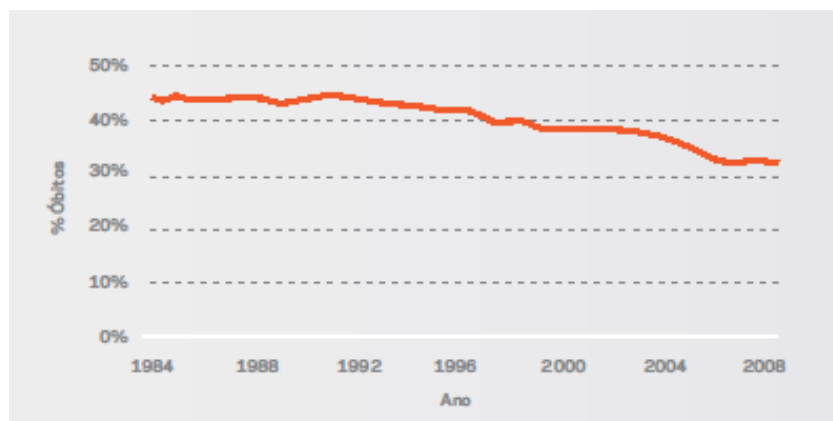


Figura 2 – Proporção de óbitos por DCV em Portugal entre 1984 e 2008 ^[2].

As taxas de mortalidade por DCV têm vindo a diminuir em Portugal, mas, apesar do notável decréscimo observado, o nosso país apresenta uma das maiores taxas da União Europeia (EU 27) ^[3].

As DCV são, portanto, consideradas uma epidemia global, para a qual tem contribuído a globalização, a urbanização e o envelhecimento. Contudo, as DCV deixaram de ser apenas uma doença de idosos nos países desenvolvidos, passando a ser uma doença de jovens adultos e até de crianças ^[1].

As principais causas das DCV são o tabagismo, o sedentarismo, a diabetes, a dislipidemia, a hipertensão e a obesidade. A junção destes factores tem um efeito sinérgico no aumento do risco de evento cardiovascular. Existem ainda outros factores que aumentam o risco cardiovascular, e que não podem ser alterados, como a idade, o género e a hereditariedade ^[1,2].

A hipertensão arterial (HTA) foi identificada como sendo o factor de risco mais comum das DCV ^[2].

2. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A HTA corresponde ao constante aumento da pressão arterial (PA) acima dos seus valores normais. A HTA é também conhecida como o “assassino silencioso”, pois geralmente não produz sintomas ^[5,6].

A HTA é um dos principais factores de risco cardiovascular, uma vez que algumas das suas complicações, como é o caso do EAM, encontra-se entre as principais causas de morte. A existência prolongada de valores elevados de PA conduz a alterações nas paredes dos vasos sanguíneos, que interferem com o fluxo de sangue e que resultam no facto do coração deixar de receber oxigénio em quantidade suficiente. O bloqueio completo do fluxo de sangue leva à ocorrência de EAM, sendo que este é, em geral, uma consequência da arteriosclerose avançada das artérias coronárias ^[6,7].

Múltiplos factores podem provocar o aumento da PA, como por exemplo a hereditariedade, o excesso de peso, o consumo excessivo de sal e álcool, o stresse, o café, o tabaco e alguns fármacos ^[1,5].

Tabela 1 – Factores contributivos para o desenvolvimento de HTA (Adaptado de ^[1]).

Factores contributivos para o desenvolvimento de HTA
Factores endógenos:
Hereditariedade
Patologia renal
Alterações membranares
Alterações hemodinâmicas
Alterações neurológicas
Resistência à insulina
Factores ambientais:
Sal
Excesso de peso
Álcool
Stresse
Café
Tabaco
Medicação

A PA é uma medida da força que o sangue exerce quando passa nos vasos sanguíneos (Figura 3). Esta depende de dois factores, o débito cardíaco (DC), ou seja, a

quantidade de sangue bombeado pelo ventrículo esquerdo, por minuto, para as artérias, dependendo esta do volume de sangue circundante, da frequência cardíaca e do grau de contração do miocárdio, e a resistência vascular periférica (RVP), ou seja, a oposição dos vasos sanguíneos, que podem estar mais ou menos contraídos ou dilatados, à circulação do sangue [5].

A PA não é uniforme, sofrendo oscilações ao longo do ciclo cardíaco. Daí que, para se referir os seus valores, se faça referência a dois parâmetros: a pressão arterial máxima ou sistólica (PAS) que corresponde ao momento em que o ventrículo esquerdo bombeia o seu conteúdo para a aorta (sístole) e a pressão arterial mínima ou diastólica (PAD) que corresponde ao momento em que o ventrículo esquerdo está a encher-se de sangue (diástole). Os valores da PA são medidos em milímetros de mercúrio, cuja sigla é mmHg [7].

A pressão arterial é a medida da força aplicada nas paredes das artérias

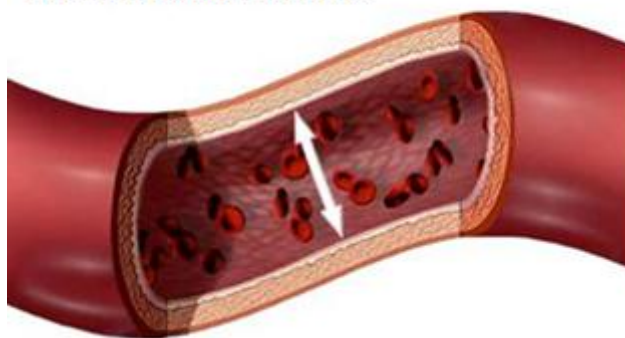


Figura 3 – Pressão arterial (Adaptado de [7]).

A PA elevada define-se como uma PAS em repouso superior ou igual a 140 mmHg, uma PAD em repouso superior ou igual a 90 mmHg, ou a combinação de ambas. Na HTA, geralmente, tanto a PAS como a PAD estão elevadas [6].

2.1 Hipertensão maligna

A hipertensão maligna corresponde a uma elevação grave da PA (PAD geralmente >140 mmHg) com dano vascular que se manifesta por papiledema, hemorragias da retina e exsudatos [8].

A hipertensão maligna surge com maior frequência em indivíduos de raça negra, nos homens e em indivíduos fumadores. A sua prevalência em indivíduos hipertensos

diminui como resultado do tratamento precoce, bem como com a diminuição das causas predisponentes [6,8].

O que causa a hipertensão maligna é a quebra da auto-regulação como resultado da exposição contínua da parede vascular a níveis extremamente elevados de PA. Patologicamente surge necrose fibrinóide da parede vascular, cuja gravidade depende da duração da exposição à PA elevada [8].

Quando a hipertensão maligna não é tratada pode provocar a morte num período de 3 a 6 meses. A hipertensão maligna é considerada uma emergência hipertensiva [6].

2.2 Urgência hipertensiva

A urgência hipertensiva é uma forma de hipertensão grave (frequentemente definida como PAS ≥ 180 mmHg e/ou PAD ≥ 120 mmHg) que pode produzir uma grande variedade de complicações potencialmente fatais, que são consideradas emergências hipertensivas [9].

2.3 Emergência hipertensiva

As emergências hipertensivas são observadas quando formas graves de PA elevada estão associadas a danos nos órgãos-alvo. Estas incluem encefalopatia hipertensiva, hemorragias retinianas, papiledema e insuficiência renal aguda (IRA) (Tabela 2). Nestas condições a PA deve ser reduzida o mais rapidamente possível [8-10].

Tabela 2 – Emergências hipertensivas (Adaptado de [8]).

Emergências hipertensivas
Encefalopatia hipertensiva
Insuficiência ventricular esquerda hipertensiva
Hipertensão com enfarte do miocárdio
Hipertensão com angina instável
Hipertensão e dissecção da aorta
Hipertensão grave associada a hemorragia subaracnóide ou acidente vascular cerebral
Crise associada com feocromocitoma
Uso de anfetaminas, LSD, cocaína ou ecstasy
Hipertensão pré-operatória
Pré-eclampsia grave ou eclampsia

2.4 Hipertensão resistente

A HTA é geralmente definida como resistente ou refractária ao tratamento, quando um plano terapêutico, que inclui alterações do estilo de vida e a utilização de pelo menos três fármacos anti-hipertensores (incluindo um diurético) nas doses adequadas, não é capaz de fazer baixar os valores de PAS e PAD. A prevalência da hipertensão arterial resistente é elevada e nestes casos os indivíduos devem ser encaminhados para um especialista.

Uma das causas mais comuns de hipertensão resistente é a baixa adesão ao tratamento farmacológico e à modificação do estilo de vida. Outras causas da hipertensão resistente são o consumo continuado de fármacos que elevam a PA, a apneia obstrutiva do sono, o dano irreversível de órgãos e a sobrecarga de volume devido a terapia diurética inadequada, insuficiência renal (IR) progressiva, ingestão de grandes quantidades de sódio, estenose da artéria renal (EAR) e hiperaldosteronismo primário.

Existe ainda a chamada hipertensão resistente espontânea cuja causa pode ser a chamada “hipertensão da bata branca”, na qual o stresse causado por uma ida ao consultório médico faz com que a PA suba o suficiente para que se faça o diagnóstico da HTA em alguém que, noutros momentos, teria uma PA normal. Nestes indivíduos estes breves aumentos da PA causam lesões que provocam uma hipertensão resistente, inclusive quando o stresse desaparece.

A não utilização de uma braçadeira adequada para braços mais largos e a pseudohipertensão podem ser outras das causas da hipertensão resistente espontânea [6,8,36].

Tabela 3 – Causas da hipertensão resistente (Adaptado de [10]).

Causas da hipertensão resistente
Comuns
Apneia obstrutiva do sono
Doença do parênquima renal
Aldosteronismo primário
Estenose da artéria renal
Incomuns
Feocromocitoma
Síndrome de Cushing
Hiperparatiroidismo
Coarctação da aorta

3. EPIDEMIOLOGIA

A incidência da HTA é maioritária para indivíduos de idade mais avançada (indivíduos acima dos 64 anos), no sexo masculino, indivíduos com excesso de peso e indivíduos de raça negra [5,11].

3.1 Prevalência da HTA no Mundo

A prevalência da HTA é elevada em Países como Espanha, Finlândia e Alemanha e é baixa em Países como Suécia, Inglaterra e Itália. A percentagem mais baixa de prevalência da HTA foi encontrada nos Estados Unidos e Canadá [11].

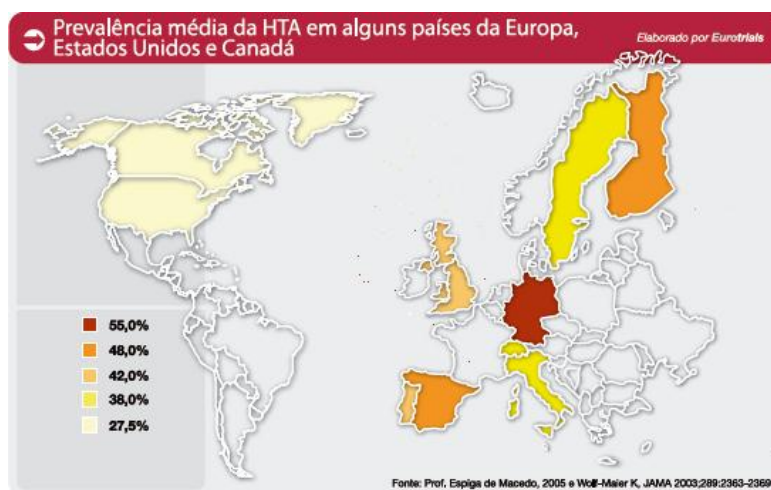


Figura 4 – Prevalência média da HTA em alguns países da Europa, Estados Unidos e Canadá [11].

3.2 Prevalência da HTA em Portugal

Embora não se tenha conhecimento de estudos epidemiológicos recentes sobre a prevalência da HTA em Portugal, dados de 2005 apontam para valores próximos dos 40%.

Constata-se um aumento da HTA com a idade, observando-se uma prevalência mínima em indivíduos com idade inferior a 35 anos e uma prevalência máxima em indivíduos com mais de 64 anos.

A prevalência da HTA é superior no sexo masculino em todas as classes etárias, excepto na dos 64 ou mais anos, onde a discrepância entre os sexos tende a atenuar-se.

Em Portugal, a distribuição dos indivíduos com HTA por Índice de Massa Corporal (IMC) revela percentagens mais elevadas para o sexo masculino, sendo a classe dos menos de 20 kg/m² de IMC aquela onde se verifica menor percentagem de casos com HTA e a classe dos 30 ou mais kg/m² de IMC onde se verifica maior percentagem de casos de HTA.

A percentagem de indivíduos com hipertensão sistólica isolada (PAS ≥140 mm Hg e PAD <90 mm Hg) é maior em indivíduos com mais de 64 anos. O sexo masculino é o grupo que apresenta maior percentagem de casos com hipertensão sistólica isolada nos três grupos etários ^[11].

4. COMPLICAÇÕES

Uma das complicações mais graves da HTA é ao nível das artérias. O aumento persistente da PA tende a provocar lesões, a médio ou longo prazo, nas paredes das artérias, dando origem ao endurecimento dos vasos (arteriosclerose), favorecendo o depósito de gordura nos vasos e levando à formação de placas de ateroma (aterosclerose). Consequentemente há uma diminuição do fluxo sanguíneo nos territórios por elas irrigados, bem como um risco acrescido de hemorragia.

Estas alterações podem ocorrer ao longo de toda a rede arterial, mas é importante destacar as complicações dos órgãos-alvo: os rins, o coração, o cérebro e os olhos [5].

4.1 Complicações renais

A lesão das artérias que transportam o sangue para os rins implica a progressiva insuficiência funcional destes órgãos, levando aproximadamente 10% dos hipertensos a acabarem por apresentar IR. A IR é uma doença grave que requer a filtração periódica do sangue por um rim artificial (hemodiálise) e que apenas pode ser definitivamente solucionada com um transplante renal. Além disso, a lesão renal leva a uma maior retenção de água e sais, que se manifesta pela acumulação de líquidos nos tecidos ou edemas, com o conseqüente aumento do volume de sangue, um maior esforço do coração e um aumento ainda maior da PA. Este é um ciclo vicioso que apenas pode ser interrompido com o adequado tratamento da HTA. Caso a HTA não seja devidamente controlada, pode conduzir a um caso grave de IR [5,12].

A EAR é uma causa comum de IR. A EAR é definida como um estreitamento do lúmen da artéria renal [12].



Figura 5 – Complicações renais associadas à HTA [13].

4.2 Complicações cardíacas

O aumento da PA leva o coração a exercer um maior esforço, acabando este por responder automaticamente com o seu espessamento ou hipertrofia do músculo cardíaco (miocárdio), de modo a garantir a correcta circulação sanguínea. Este mecanismo de compensação tem um limite, que ao ser atingido faz com que o ventrículo esquerdo não seja capaz de bombear para a rede arterial todo o volume de sangue que recebe, o que provoca o desenvolvimento de uma insuficiência cardíaca (IC) [5].

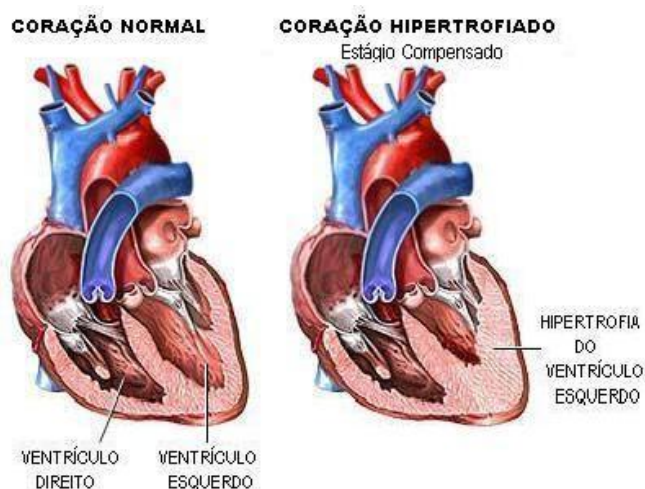


Figura 6 – Coração normal e hipertrofiado devido ao aumento da PA [13].

A HTA apresenta-se também como um dos factores de risco da doença arterial coronária (DAC), ou seja, a lesão das artérias que irrigam o coração, podendo manifestar-se sob a forma de angina de peito, enfarte do miocárdio ou morte súbita. A DAC e a IC, ambas consequência da HTA, constituem duas causas de extrema importância no que diz respeito à morbidade e à mortalidade [5].

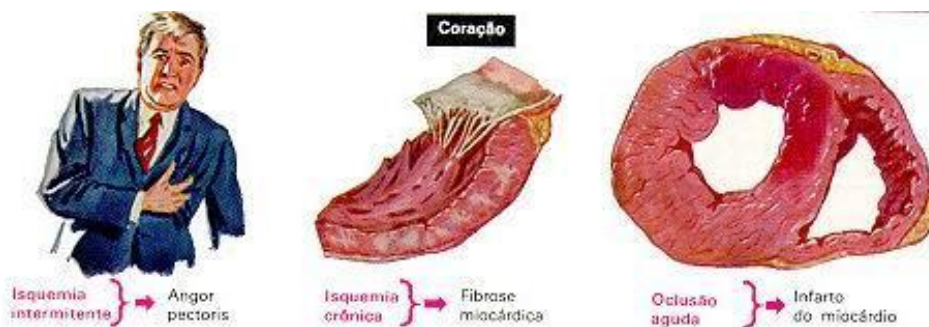


Figura 7 – Complicações cardíacas associadas à HTA [13].

4.3 Complicações cerebrais

A HTA provoca importantes alterações na circulação cerebral, até ao ponto de inúmeros sectores deixarem de receber a adequada irrigação (isquémia). Esta inadequada irrigação vai originar, por sua vez, uma série de manifestações que se podem englobar no conceito de encefalopatia hipertensiva: dor de cabeça, náuseas e vertigens, perturbações visuais, alterações da sensibilidade, dificuldades motoras, alterações do estado de consciência e convulsões. As crises hipertensivas precisam de ser tratadas rapidamente. Caso contrário, poderão verificar-se repercussões muito graves. Uma crise hipertensiva pode, para além do estado de coma, provocar AVC, quer de tipo isquémico, devido a um fenómeno tromboembólico, quer de tipo hemorrágico. Estas complicações colocam em risco a vida dos indivíduos afectados ou provocam sequelas que dão origem a repercussões muito negativas na sua qualidade de vida [5].

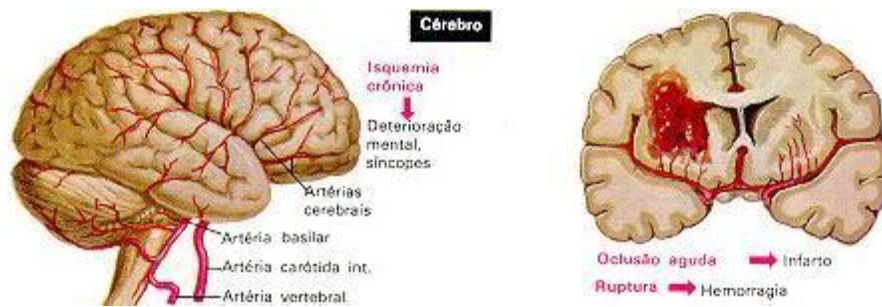


Figura 8 – Complicações cerebrais associadas à HTA [13].

4.4 Complicações oculares

As pequenas artérias da retina, membrana nervosa na zona posterior do globo ocular, sofrem uma grave deterioração em consequência da PA elevada. O envolvimento dos vasos da retina constitui uma complicação denominada retinopatia hipertensiva, sendo esta caracterizada pela diminuição da acuidade visual que, nos casos mais graves, pode conduzir à cegueira total [5].

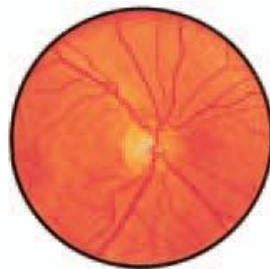


Figura 9 – Retinopatia hipertensiva [14].

5. ETIOLOGIA

É possível distinguir duas formas de HTA, a hipertensão primária ou essencial e a hipertensão secundária [5].

5.1 Hipertensão primária ou essencial

A hipertensão primária ou essencial é a forma mais comum de HTA (cerca de 90 a 95% dos casos). A sua causa não é conhecida (idiopática), contudo, existem vários factores que podem contribuir para o desenvolvimento deste tipo de HTA [5].

5.1.1 Factores de risco

Factores como a hereditariedade, a idade e a raça desempenham um papel importante neste tipo de HTA, sendo que estes factores não são modificáveis [1].

Outros factores como o excesso de peso, o consumo excessivo de sal, o tabaco, o álcool, a inactividade física e o stresse também são significativos e são modificáveis. Estes factores modificáveis por si só não são suficientes para elevar a PA para níveis anormais, mas quando associados a outros factores como a predisposição genética, a probabilidade de ocorrência de HTA está aumentada [1,5,6,7].

Hereditariedade

Indivíduos com um ou dois pais hipertensos são mais propensos de desenvolver HTA. Têm sido associados ao desenvolvimento de HTA um grande número de genes e factores genéticos, no entanto, múltiplos genes provavelmente contribuem para o desenvolvimento da doença. Por outro lado, há também genes que protegem contra o desenvolvimento de HTA. Existe uma série de genes candidatos que regulam a PA e interferem no risco de HTA, sendo que os principais são os genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). O aumento dos níveis plasmáticos de angiotensinogénio, substrato da renina para gerar angiotensina I, tem sido observado em indivíduos hipertensos e filhos de pais hipertensos. Um polimorfismo do gene da aldosterona sintase pode estar também associado a um risco aumentado de HTA. Outros genes que fazem parte do RAAS como, por exemplo, o gene da renina e do enzima conversor da angiotensina (ECA), não parecem estar associados com a HTA [10].

Idade

A incidência de HTA é maioritária para indivíduos de idade mais avançada, contudo há evidências de um aumento da prevalência de HTA entre os jovens. A HTA na infância é muitas vezes assintomática e está associada a factores de risco modificáveis, tais como, má nutrição, hábitos de sono, falta de actividade física e obesidade ^[19].

Raça

A HTA é um problema importante em indivíduos de raça negra, pois estes são mais propensos às complicações cardiovasculares associadas. A HTA tende ser mais comum e mais severa em indivíduos de raça negra. Importantes factores de risco para a HTA entre os indivíduos de raça negra são o baixo nível socioeconómico e a ingestão de um alto teor de sódio/dieta pobre em potássio. Outro possível mecanismo, que também está relacionado com o baixo nível socioeconómico, é a má nutrição materna levando ao baixo peso da criança ao nascer. O baixo peso ao nascer está associado ao risco aumentado de desenvolver HTA na vida adulta, devido a uma redução do desenvolvimento renal no qual resulta um menor funcionamento dos nefrónios, contribuindo para o desenvolvimento de doença renal (DR) ^[10].

Excesso de peso

De acordo com estudos efectuados, o risco de desenvolvimento de HTA é cerca de dez vezes superior em pessoas obesas do que em pessoas que mantêm um peso próximo do ideal para a sua idade, sexo e altura ^[5].

Consumo excessivo de sal

Existe uma relação entre o consumo excessivo de sal e o risco de desenvolver HTA, uma vez que o sódio presente no sal possui a particularidade de se associar à água, provocando o aumento do volume de sangue circulante, o que em pessoas com alguma predisposição genética para a HTA pode ser suficiente para provocar o aumento dos valores da PA. De acordo com a OMS, recomenda-se que o consumo de sal não ultrapasse os 5 g por dia ^[5].

Tabaco

Entre os efeitos da nicotina destaca-se o aumento da frequência cardíaca (FC) e a contração das pequenas artérias, factores que provocam o aumento dos valores da PA. Para além disso, a associação tabaco e HTA é bastante prejudicial para o estado das artérias, pois provoca o desenvolvimento da arteriosclerose e das suas possíveis complicações, entre as quais se destacam o EAM e o AVC [5].

Álcool

O consumo moderado de bebidas alcoólicas tem um efeito favorável sobre a PA e a saúde cardiovascular em geral. No entanto, quando o seu consumo é excessivo pode ser associado a uma maior predisposição para a HTA, uma vez que pode aumentar a PA [5].

Inactividade física

O exercício físico regular reduz a PA em cerca de 10 a 15 mmHg. Para além disso favorece o funcionamento do coração e a circulação sanguínea, diminui os níveis de gordura no sangue e melhora a oxigenação. A OMS recomenda a prática de exercício físico regular (pelo menos 30 minutos diários) [5].

Stresse

As situações de stresse, a ansiedade e eventuais conflitos emocionais podem provocar a subida da PA, devendo por isso ser evitadas [5].

5.2 Hipertensão secundária

A hipertensão secundária, cerca de 5 a 10% dos casos, é o tipo de HTA no qual é possível identificar uma patologia responsável pelo constante aumento da PA [5].

Existem inúmeras doenças que, ao incidirem directamente sobre algum dos mecanismos reguladores da PA, provocam a sua subida como, por exemplo, a DR. As DR são a causa mais comum de hipertensão secundária. A HTA pode resultar de IR, EAR, carcinoma renal, glomerulonefrite. A maioria dos casos estão relacionados com a sobrecarga salina, o aumento do volume intravascular ou o aumento da actividade do RAAS [5,15].

A hipertensão secundária também pode ser devida a perturbações hormonais que levam a uma produção exagerada de aldosterona (hiperaldosteronismo primário), de glucocorticóides (síndrome de Cushing) ou de catecolaminas (feocromocitoma), uma vez que estes participam na modulação da PA [5].

O hiperaldosteronismo primário (HAP) ocorre devido a uma secreção excessiva de aldosterona pelo córtex adrenal. O HAP corresponde a 5-10% dos indivíduos com HTA. O diagnóstico do HAP envolve a determinação da concentração plasmática de aldosterona (normal: 1-16 ng/dL), actividade da renina plasmática (normal: 1-2.5 ng/mL/h) e cálculo da relação aldosterona/renina (normal: <25). A lesão responsável pelo HAP pode ser um tumor adrenal (APA) ou hiperplasia adrenal (HAI) [15-17].

A síndrome de Cushing, menos frequentemente relacionada com a hipertensão secundária, caracteriza-se pelo excesso de glucocorticóides. Na síndrome de Cushing os níveis de angiotensina estão elevados devido ao efeito directo da síntese hepática de glucocorticóides. Além disso, os glucocorticóides têm efeitos directos sobre o tónus vascular por uma grande variedade de mecanismos [5,15].

O feocromocitoma é um tumor que tem origem nas células cromafins da glândula supra-renal e que origina a secreção excessiva de catecolaminas. As catecolaminas incluem hormonas como a adrenalina, a noradrenalina, a dopamina e a dopa, que fazem aumentar a PA. Os feocromocitomas são raros. Durante um episódio hipertensivo, a PAS pode subir até aos 300 mmHg. A elevação da PA resulta de dois mecanismos: vasoconstrição das arteríolas, levando a um aumento da RVP e do DC e libertação de renina, levando a um aumento dos níveis de angiotensina II. O aumento da RVP é o principal responsável pela manutenção da PA alta [15,17].

Existem casos em que a hipertensão secundária está associada à administração de determinados fármacos, tais como, antidepressivos, contraceptivos hormonais, corticosteróides, anfetaminas, etc. Podem existir ainda outras causas relacionadas com a hipertensão secundária como, por exemplo, coarctação da aorta, gravidez, doenças neurológicas, hipercalcemia, entre outros [1,5,6,7].

A coarctação da aorta é um estreitamento de parte da aorta. A aorta leva o sangue do coração para os vasos que fornecem o corpo com sangue e nutrientes. Se houver um estreitamento da aorta o fluxo sanguíneo é reduzido na metade inferior do corpo e, em consequência, a PA é mais baixa do que o normal nas pernas e mais alta nos braços. A coarctação da aorta é mais comum em pessoas com certas doenças genéticas,

como é o caso da síndrome de Turner. É uma das doenças cardíacas mais comuns que estão presentes no nascimento (doenças cardíacas congénitas) [6].

A HTA ocorre de novo ou piora durante a gravidez e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e fetal. As elevações da PA podem variar desde leve a grave, ocorrendo disfunções do sistema associados a vários órgãos. Os distúrbios mais comuns da HTA induzida pela gravidez incluem a pré-eclampsia e a eclampsia. A pré-eclampsia é definida como a ocorrência de HTA, edema e proteinúria após 20 semanas de gestação numa mulher previamente normotensa. A eclampsia é a ocorrência de convulsões ou coma numa mulher com pré-eclampsia [15,18].

A HTA também está associada com a hipercalcemia. A hipercalcemia é uma concentração de cálcio no sangue superior a 10,5 mg/dL de sangue. A hipercalcemia pode ser causada pelo aumento da absorção gastrointestinal ou por um aumento da ingestão de cálcio. As causas mais frequentes da hipercalcemia são a acromegalia, o hipertiroidismo, o hipotiroidismo e uma variedade de distúrbios neurológicos que causam o aumento da pressão intracraniana [15].

Tabela 4 – Etiologia da HTA (Adaptado de [1]).

Etiologia da HTA		
Tipo de HTA	Etiologia	Exemplos
Primária ou essencial	Idiopática	Multifactorial
Secundária	Renal	Estenose artéria renal Glomerulonefrite Carcinoma renal Tumor Wilms
	Endócrina	Feocromocitoma Aldosteronismo primário Síndrome de Cushing Hiperplasia adrenal congénita
	Outras	Coarctação da aorta Fármacos (corticosteróides, anfetaminas, contraceptivos hormonais, antidepressivos) Doenças neurológicas Hipercalcemia Gravidez

6. CLASSIFICAÇÃO DA HTA

Segundo a OMS, considera-se que os valores normais de PA nos adultos rondam os 120 mmHg de PAS e os 80 mmHg de PAD. Existe HTA quando os valores de PAS e de PAD se encontram acima de 140 e/ou 90 mmHg, respectivamente, em medidas repetidas e espaçadas no tempo, em indivíduos que não estão sob terapêutica farmacológica anti-hipertensiva [20].

Valores compreendidos entre 140-159 mmHg de PAS e 90-99 mmHg de PAD correspondem a hipertensão ligeira, entre 160-179 mmHg de PAS e 100-109 mmHg de PAD a hipertensão é considerada moderada e valores acima de 180 mmHg de PAS e 110 mmHg de PAD correspondem a hipertensão grave. Por outro lado, os indivíduos com valores compreendidos entre 130-139 mmHg de PAS e 85-89 mmHg de PAD têm elevado risco de desenvolver HTA sendo por isso considerados pré-hipertensos. Existe ainda a chamada hipertensão sistólica isolada onde apenas a PAS se encontra elevada (PAS \geq 140 mmHg e PAD <90 mmHg) [1,5,20].

A classificação da OMS dos valores de PA foi modificada em 1999 e é, actualmente para os adultos (idade superior a 18 anos) a que figura na tabela seguinte (Tabela 5) [1].

Tabela 5 – Classificação da PA pela OMS, para adultos [1].

Classificação da pressão arterial		
Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta (pré-hipertensão)	130-139	85-89
Hipertensão grau 1 (ligeira)	140-159	90-99
Hipertensão grau 2 (moderada)	160-179	100-109
Hipertensão grau 3 (grave)	\geq 180	\geq 110
Hipertensão sistólica isolada	\geq 140	<90

7. FISIOPATOLOGIA

7.1 Regulação hormonal

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) é um sistema endócrino cuja principal hormona responsável é a angiotensina II, que é secretada em resposta a estímulos fisiológicos [15].

A angiotensina II é um oligopéptido constituído por oito aminoácidos, formado a partir do seu precursor original, o angiotensinogénio, através de duas clivagens enzimáticas. O angiotensinogénio é libertado na circulação pelo fígado. A renina, produzida pelo rim, em resposta à hipoperfusão glomerular, catalisa a clivagem do angiotensinogénio em angiotensina I, um decapeptido. A angiotensina I é por sua vez clivada pelo enzima conversor da angiotensina (ECA) para produzir o octapeptido angiotensina II [21].

A angiotensina II contribui para a HTA, pois é um potente vasoconstritor e, como consequência, faz aumentar a PA. A angiotensina II também estimula a secreção da hormona aldosterona da glândula supra-renal, provocando a retenção de sódio nos rins e a eliminação de potássio. Essa retenção de sódio provoca o aumento do volume de sangue e da PA [15,21].

Há dois tipos de receptores da angiotensina II, designados por AT1 E AT2, os quais estão presentes no coração e têm uma elevada afinidade para a angiotensina II. A maioria dos efeitos biológicos da angiotensina II é mediada pela activação dos receptores AT1 [23].

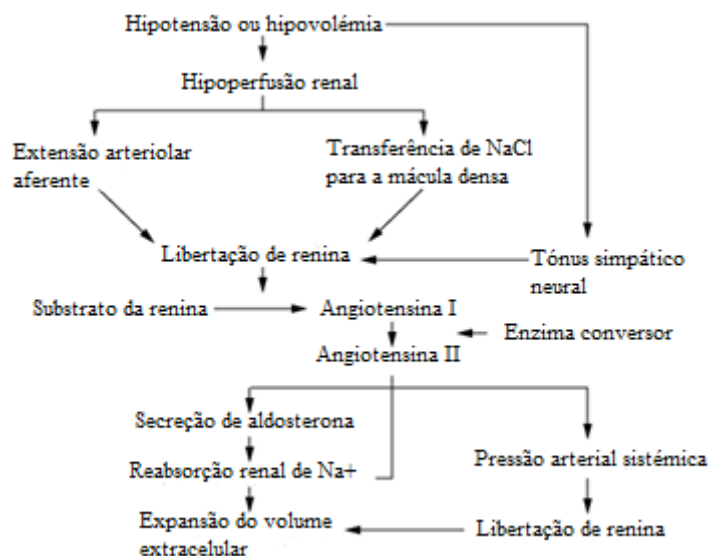


Figura 10 – Sistema renina-angiotensina-aldosterona (Adaptado de ^[10]).

Péptido natriurético

Em condições normais, a liberação do péptido natriurético (PN) extracelular conduz ao aumento da excreção renal de sódio e potássio em resposta a elevações da PA. Quando existe um defeito na regulação renal, que impede a excreção normal de sais, ocorre uma regulação positiva do PN. Esse aumento do PN bloqueia o transporte activo de sódio e potássio na musculatura lisa arterial provocando o aumento do volume plasmático e HTA ^[15,21].

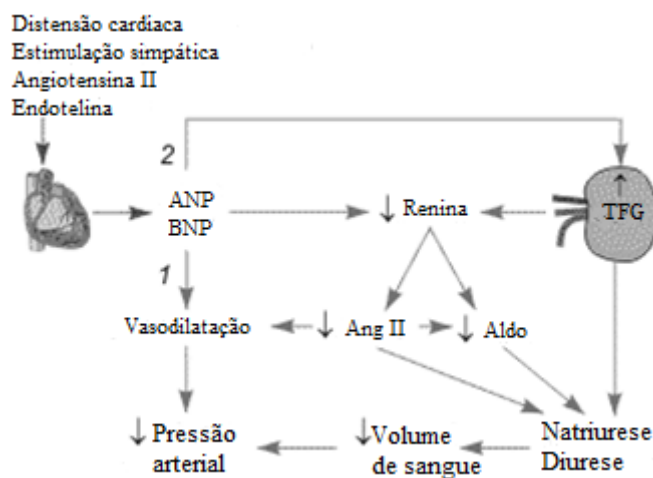


Figura 11 – Regulação pelo péptido natriurético (Adaptado de ^[10]).

7.2 Regulação neuronal e renal

Um aumento na PA aumenta a estimulação parassimpática e diminui a estimulação simpática do coração e vasos sanguíneos, dando origem a uma diminuição da PA. Pelo contrário, uma diminuição da PA diminui a estimulação parassimpática e aumenta a estimulação simpática do coração e vasos sanguíneos, resultando num aumento da PA.

Os estímulos que aumentam a estimulação simpática do coração e vasos sanguíneos também fazem aumentar a estimulação simpática da medula supra-renal, estimulando a secreção de epinefrina e alguma norepinefrina. A epinefrina e a norepinefrina provocam vasoconstrição, levando ao aumento da PA ^[21].

7.3 Regulação endotelial

O endotélio vascular é um órgão vital onde ocorre a síntese de vários mediadores vasodilatadores e vasoconstritores, sendo por isso responsável pela regulação hemodinâmica da PA.

No endotélio vascular são produzidos inúmeros mediadores como a angiotensina II, a bradicinina, a endotelina, o óxido nítrico e vários outros factores de crescimento. A endotelina é um potente vasoconstritor e factor de crescimento que tem um grande papel na HTA. A angiotensina II é também um potente vasoconstritor sintetizado a partir da angiotensina I, através do ECA. Uma outra substância vasoactiva produzida no endotélio é o óxido nítrico. O óxido nítrico é um vasodilatador extremamente potente que influencia a auto-regulação local e outras funções vitais dos órgãos. A bradicinina, tal como o óxido nítrico, é também uma substância vasodilatadora que participa na regulação da PA ^[22].

Na disfunção endotelial, ocorre predomínio de substâncias vasoconstritoras, que induzem o aumento da PA ^[23].

7.4 Regulação electrolítica

O Na⁺ intracelular é elevado nas células do sangue e outros tecidos em casos de hipertensão. Isto pode resultar de anormalidades nos mecanismos de transporte de Na⁺ e de K⁺. Um aumento do Na⁺ intracelular provoca o aumento da concentração de Ca²⁺ intracelular o que origina um aumento do tónus vascular e da PA ^[15].

8. SINAIS E SINTOMAS

A HTA é conhecida como o “assassino silencioso”, pois não produz sintomas. A HTA vai exercendo os seus estragos silenciosamente sem que o indivíduo se aperceba, sendo que a única maneira de diagnosticar a HTA é fazendo medições sucessivas da PA [5].

Com o decorrer dos anos a PA elevada acaba por provocar lesões nos vasos sanguíneos e principais órgãos vitais do organismo, como, o cérebro, o coração, o rim e o olho, provocando sinais e sintomas (Figura 12) [5,7].

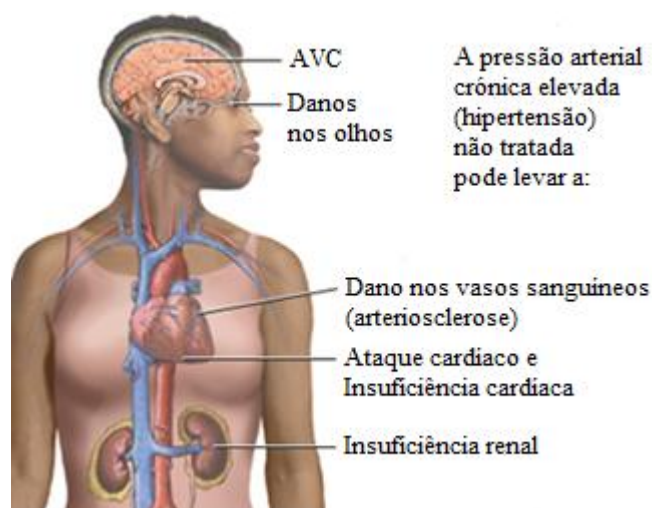


Figura 12 – Principais órgãos-alvo da HTA (Adaptado de [7]).

Sintomas como dor de cabeça, náuseas ou vômitos, confusão mental, distúrbios visuais, vertigens e hemorragias nasais, são raros e podem ser atribuídos a uma forma grave de HTA ou hipertensão maligna [7].

9. DIAGNÓSTICO

A prevalência elevada da HTA e das suas complicações exige o controlo da PA dos hipertensos. A medição regular e frequente da PA permite identificar precocemente indivíduos suspeitos de HTA, de modo a prevenir ou a atrasar as complicações da doença bem como avaliar a resposta à terapêutica e conseqüentemente o seu ajuste. A HTA é diagnosticada quando a medida da PA revela uma PAS acima de 140 mmHg e/ou uma PAD acima de 90 mmHg.



Figura 13 – Diagnóstico da HTA ^[7].

9.1 Dispositivos e métodos para a determinação da PA

Existem dois métodos de medição da PA: o método auscultatório e o método oscilométrico.

O método auscultatório consiste na medição dos valores da PA baseada no som por auscultação através da utilização de um estetoscópio que detecta os sons de Korotkoff. Estes sons são produzidos pela parede arterial como resposta às alterações da PA consecutiva à desinsuflação da braçadeira. Os tipos de dispositivos para a determinação da PA com este método são o esfigmomanómetro de mercúrio e o manómetro aneróide.

O método oscilométrico baseia-se em sensores oscilométricos, frequentemente utilizados nos dispositivos electrónicos que medem a vibração da PA por baixo da braçadeira. Existem dispositivos electrónicos de braço, pulso ou dedo para a determinação da PA por este método.

9.2 Características dos diferentes dispositivos

Esfigmomanómetro de mercúrio

É o dispositivo mais preciso e fiável, quando utilizado de forma adequada e de acordo com a técnica correcta de medição. É o padrão em relação ao qual são comparados todos os outros dispositivos de medição da PA. Este dispositivo é constituído por braçadeira, manómetro com coluna de mercúrio e estetoscópio. Embora este dispositivo seja o mais preciso e fiável e, portanto, aparentemente recomendável, exige boas capacidades auditivas e visuais assim como o domínio da técnica e boa coordenação motora. Este dispositivo utiliza mercúrio o que poderá trazer riscos de intoxicação com consequências graves para a saúde pública. Por este último motivo, o esfigmomanómetro de mercúrio não é, actualmente, o dispositivo mais recomendado para a automedição.

Manómetro aneróide

A seguir ao esfigmomanómetro de mercúrio, é o dispositivo de medição da PA mais preciso e fiável. É um dispositivo mais leve, facilmente portátil, menos dispendioso e sem risco de intoxicação por mercúrio. Por outro lado, este tipo de dispositivo exige igualmente, boas capacidades visuais e auditivas, domínio da técnica e boa coordenação motora. É constituído por braçadeira, manómetro com mostrador circular e agulha e estetoscópio.

Dispositivos electrónicos de medição no braço

Actualmente, existe uma grande variedade de dispositivos electrónicos no mercado. Estes dispositivos são leves e fáceis de transportar, não exigem boa capacidade auditiva (porque não requerem o estetoscópio) e são fáceis de utilizar, pois contêm mostradores de leitura fácil. São contudo, mais dispendiosos. Quando se trata da automedição da PA, embora o esfigmomanómetro de mercúrio e o manómetro aneróide sejam mais fiáveis e precisos e de primeira escolha sempre que tal for possível, os dispositivos electrónicos que medem a PA no braço estão particularmente indicados para os indivíduos mais idosos, com fraca acuidade auditiva ou com fraca capacidade de aprendizagem da técnica que envolve audição dos sons (exigida para os dispositivos

anteriores). Os dispositivos electrónicos de medição da PA no braço podem ser semi-automáticos (insuflação manual) e automáticos (insuflação automática). Estes dispositivos são muito sensíveis pelo que qualquer movimento do braço ou conversação durante a medição ou, ainda, colocação menos correcta da braçadeira é suficiente para falsear largamente os valores de PA.

Dispositivos electrónicos de medição no pulso/dedo

Os dispositivos electrónicos de medição no pulso e no dedo não medem a PA no braço e não são, presentemente, recomendados pela OMS, em virtude da elevada variabilidade que os valores de PA, quer sistólica quer diastólica, apresentam no mesmo indivíduo quando a medição é feita no pulso/dedo. Contudo, estes dispositivos costumam ser utilizados mais vulgarmente na automedição da PA. Quando se faz a medição da PA, caso sejam utilizados os dispositivos de medição no pulso ou no dedo, o pulso (ou o dedo) deve estar posicionado à altura do peito e assente numa superfície que permita manter o pulso/dedo imóvel, por forma a minimizar os erros e a variabilidade na leitura dos valores devido à elevada sensibilidade destes dispositivos.

9.3 Cuidados a ter na determinação da PA

A medição da PA deve ter em consideração os seguintes cuidados especiais:

- Na primeira vez, a medição deve ser feita em ambos os braços;
- As medições posteriores devem ser feitas no braço que registou o valor mais elevado;
- O local onde é feita a medição deve estar a uma temperatura confortável para o doente;
- O doente deve estar sentado numa cadeira (de pé no caso de doentes muito idosos, diabéticos ou em outras situações em que seja comum a hipotensão ortostática) com apoio para a coluna e repousar durante pelo menos 5 minutos com o braço despido de roupa apertada e apoiado numa mesa à altura do peito;
- O doente deve evitar, se possível, os seguintes factores que podem influenciar os valores de PA: ter fumado ou ingerido alimentos ou bebidas cafeinadas na última

meia hora, falar ou mover-se durante a medição da PA, ansiedade, frio, certos medicamentos (corticosteróides orais, AINES, descongestionantes orais e nasais);

- O uso da braçadeira de tamanho adequado é essencial, pois se for muito pequena a pressão gerada pela insuflação pode não ser totalmente transmitida para a artéria braquial;

- Devem ser feitas duas ou três medições, no mesmo braço, com um intervalo de, pelo menos, 2 minutos entre cada medição ^[24,25].

10. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Uma vez diagnosticada a HTA, deve ser realizada uma avaliação para determinar a extensão dos danos em órgãos-alvo, avaliar o risco cardiovascular e detectar causas possíveis da HTA.

História clínica

A história clínica deve procurar factos que ajudam a determinar a presença de factores que fazem precipitar ou agravar a HTA, o curso natural da PA, a extensão dos danos em órgãos-alvo e a presença de outros factores de risco para a DCV.

Exame físico

Os principais objectivos do exame físico são avaliar sinais de lesão em órgãos-alvo e procurar uma causa de hipertensão secundária.

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais incluem exame de urina, hemograma, bioquímica do sangue (electrólitos, creatinina, glicose, colesterol total e HDL e triglicéridos) e electrocardiograma (ECG) (Figura 14).

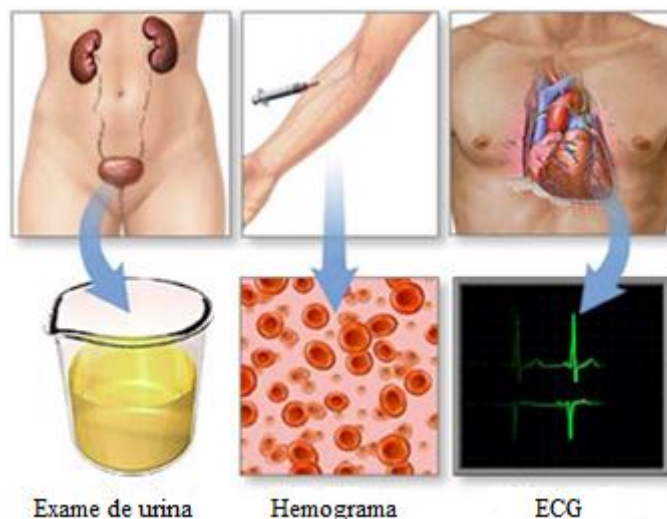


Figura 14 – Exames laboratoriais de rotina recomendados antes de iniciar o tratamento da HTA para determinar danos em órgãos ou nos tecidos ou outros factores de risco (Adaptado de ^[7]).

Testes adicionais

Os testes adicionais podem ser indicados em determinadas condições.

O teste de microalbuminúria é indicado principalmente em indivíduos com diabetes para triagem da nefropatia diabética, pois a microalbuminúria é o primeiro sinal de deterioração da função renal. O teste de microalbuminúria mede a quantidade de albumina na urina.

A ecocardiografia é um método mais sensível para detectar hipertrofia ventricular esquerda (HVE) do que o ECG. Este método é também indicado para detectar danos em possíveis órgãos-alvo em indivíduos com valores de PA limítrofes [10].

11. PROGNÓSTICO

Quando a PA elevada não é tratada, o risco de desenvolver uma doença cardíaca (como a IC ou o EAM), IR ou AVC em idade jovem está aumentado.

A HTA é o factor de risco mais importante de AVC e é também um dos três principais factores de risco de EAM, juntamente com o hábito de fumar e valores de colesterol elevados.

Os tratamentos que promovem a diminuição da PA diminuem o risco de AVC e de IC. Há também uma diminuição do risco de EAM, embora não de forma tão clara ^[6].

12. TERAPÊUTICA NÃO-FARMACOLÓGICA

O tratamento da HTA geralmente começa com a terapia não-farmacológica, nomeadamente a modificação do estilo de vida. A modificação do estilo de vida inclui a restrição de sal, a redução do peso corporal em indivíduos com excesso de peso, a moderação no consumo de álcool, uma dieta rica em frutas e vegetais e pobre em gorduras e a prática de exercício físico [5].

Restrição de sal

Uma dieta pobre em sal faz baixar os valores da PA e pode prevenir o aparecimento da HTA. A redução de sal na dieta implica uma queda da PA de 2 a 8 mmHg.

Redução do peso corporal

A perda de peso em indivíduos com excesso de peso ou obesos pode levar a uma queda significativa da PA. Essa queda da PA geralmente varia de 0.5 a 2 mmHg por cada Kg de peso perdido.

Dieta

O aumento da ingestão de frutas e vegetais e de produtos de baixo teor em gordura podem reduzir a PA entre 8 a 14 mmHg.

Exercício físico

A prática de exercício físico, pelo menos 30 minutos diários, tem um efeito benéfico sobre a PA. Com a prática de exercício físico verifica-se uma redução da PA entre 4 a 9 mmHg.

Moderação do consumo de álcool

A diminuição do consumo de álcool em indivíduos que bebem excessivamente reduz a PA em 2 a 4 mmHg. Além disso, o consumo moderado de álcool parece reduzir o risco de DCV [10].

Tabela 6 – Modificação do estilo de vida no controlo da HTA (Adaptado de ^[10]).

Modificação	Recomendação	Redução aproximada da PA sistólica
Redução do peso	Manter o peso corporal normal (IMC, 18.5 a 24.9 Kg/m ²)	5 a 20 mmHg por 10 Kg de peso perdido
Adopção de um plano de dieta	Consumir uma dieta rica em frutas, vegetais e produtos com baixo teor de gordura saturada e total	8 a 14 mmHg
Redução de sódio na dieta	Reduzir a ingestão de sódio na dieta para 100 mEq/dia (2.4g de sódio ou 6g de cloreto de sódio)	2 a 8 mmHg
Actividade física	Participar em actividades físicas aeróbias regulares, como caminhadas rápidas (pelo menos 30 minutos por dia, na maioria dos dias da semana)	4 a 9 mmHg
Moderação do consumo de álcool	Limitar o consumo de álcool para 2 bebidas por dia na maioria dos homens e 1 bebida por dia nas mulheres e pessoas de baixo peso	2 a 4 mmHg

13. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

A HTA constitui um dos principais factores de risco cardiovascular, daí que os fármacos anti-hipertensores representem um importante grupo de substâncias utilizadas na prevenção da elevada morbidade e mortalidade associadas às DCV.

A adopção de um estilo de vida saudável constitui uma importante medida na redução dos valores da PA. Contudo, estas atitudes nem sempre são suficientes, pelo que o recurso aos fármacos anti-hipertensores é frequentemente necessário.

Os fármacos anti-hipertensores são classificados, face ao seu principal mecanismo de acção, em seis grandes grupos:

- Diuréticos: Tiazidas e análogos, Diuréticos da ansa, Diuréticos poupadores de potássio, Inibidores da anidrase carbónica, Diuréticos osmóticos, Associações de diuréticos;
- Modificadores do eixo renina-angiotensina: Inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA), Antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA);
- Bloqueadores dos canais de cálcio;
- Depressores da actividade adrenérgica: Bloqueadores α , Bloqueadores β , Agonistas α_2 centrais;
- Vasodilatadores;
- Outros.

Destes grupos e subgrupos, os diuréticos, os IECA, os ARA, os bloqueadores dos canais de cálcio e os bloqueadores β são considerados anti-hipertensores de 1ª linha.

A escolha inicial de um anti-hipertensor deverá recair sempre num de 1ª linha. Se houver necessidade de associar dois anti-hipertensores, a associação deverá recair em dois de 1ª linha. No caso de ser necessário juntar um terceiro anti-hipertensor, deve-se optar então por um de 2ª linha de eficácia comprovada [26].

14. DIURÉTICOS

Os diuréticos são fármacos que promovem a excreção renal de sódio, permitindo deste modo a redução da PA. O sódio contribui para a RVP, ao aumentar a rigidez dos vasos e a reactividade neural, o que está possivelmente relacionado com um aumento da troca de sódio-cálcio, com consequente aumento do cálcio intracelular. Esses efeitos são revertidos pelos diuréticos ou pela restrição de sódio.

Os diuréticos são geralmente eficazes, reduzindo a PA em 10-15 mmHg na maioria dos indivíduos quando utilizados isoladamente e aumentam a eficácia de praticamente todos os outros anti-hipertensores.

Existem vários tipos de diuréticos, actuando cada um de um modo distinto. A tabela seguinte (Tabela 7) apresenta uma comparação entre os efeitos gerais das principais classes de diuréticos [27].

Tabela 7 – Efeitos hemodinâmicos renais e excretórios dos diuréticos (Adaptado de [27]).

	Catiões					Aniões			Ácido úrico		Hemodinâmica renal			
	Na ⁺	K ⁺	H ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻	Agudo	Crónico	FSR	TFG	FF	FTG
Inibidores da anidrase carbónica (principal local de acção é o túbulo proximal)	+	++	-	NC	V	(+)	++	++	I	-	-	-	NC	+
Diuréticos osmóticos (principal local de acção é a ansa de Henle)	++	+	I	+	++	+	+	+	+	I	+	NC	-	I
Inibidores do transporte de Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ (principal local de acção é o ramo ascendente)	++	++	+	++	++	++	+	+	+	-	V(+)	NC	V(-)	+
Inibidores do transporte de Na ⁺ /Cl ⁻ (principal local de acção é o túbulo contornado distal)	+	++	+	V(-)	V(+)	+	+	+	+	-	NC	V(-)	V(-)	NC
Inibidores dos canais de sódio do epitélio renal (principal local de acção é o túbulo distal)	+	-	-	+	-	+	(+)	NC	I	-	NC	NC	NC	NC
Antagonistas dos receptores mineralocorticóides	+	-	-	I	-	+	(+)	I	I	-	NC	NC	NC	NC

++, +, (+), -, NC, V, V(+), V(-) e I indicam aumento marcado, aumento moderado, aumento leve, diminuição, não altera, efeito variável, aumento variável, diminuição variável e dados insuficientes, respectivamente. FSR, fluxo sanguíneo renal; TFG, taxa de filtração glomerular; FF, fracção de filtração; FTG, feedback tubuloglomerular.

Os diuréticos mais comumente utilizados no tratamento da HTA são as tiazidas e seus análogos, os diuréticos da ansa e os diuréticos poupadores de potássio.

Os diuréticos tiazídicos mostram-se apropriados para a maioria dos indivíduos com hipertensão leve ou moderada e função renal e cardíaca normal. São necessários diuréticos mais potentes, como os diuréticos da ansa, na hipertensão grave; quando são

utilizados múltiplos fármacos com propriedades de retenção de sódio; na IR, quando a taxa de filtração glomerular (TFG) é inferior a 30 ou 40 mL/min; e na IC ou cirrose, em que a retenção de sódio é acentuada.

Os diuréticos poupadores de potássio são úteis para evitar a diminuição excessiva de potássio e para aumentar os efeitos natriurético de outros diuréticos.

Os inibidores da anidrase carbónica e os diuréticos osmóticos são menos utilizados como anti-hipertensores. Os inibidores da anidrase carbónica são diuréticos fracos, usados principalmente no tratamento do glaucoma, pois tendem a reduzir a formação do humor aquoso. Os diuréticos osmóticos aumentam a osmolaridade do plasma e do fluido tubular, sendo indicados na redução ou prevenção de edema cerebral, na redução da pressão intra-ocular e em situações de IRA.

Os efeitos laterais dos diuréticos mais frequentemente observados estão relacionados com alterações bioquímicas e metabólicas como hiponatremia, hipomagnesemia, hipocaliemia e hiperuricemia. Podem provocar ainda aumento do colesterol e dos triglicéridos, intolerância à glucose e resistência à insulina [26].

14.1 Tiazidas e análogos

Neste grupo estão incluídos um conjunto de fármacos de estrutura tiazídica (altizida, bendrofluazida, clorotiazida, ciclopentiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, politiazida) e outros fármacos (clorotalidona, indapamida, metolazona e xipamida) que têm o mesmo mecanismo de acção das tiazidas (Figura 15).

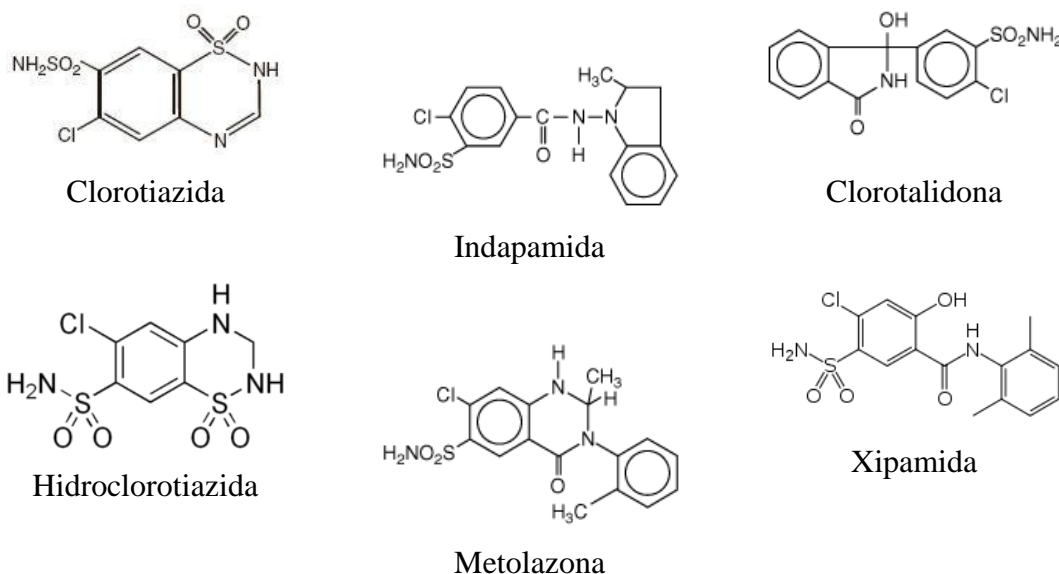


Figura 15 – Estrutura química de algumas tiazidas e análogos (Adaptado de [27]).

activa é depurada pelo rim para exercer o seu efeito diurético no túbulo contornado distal.

Os diuréticos tiazídicos são secretados pelo sistema secretor de ácidos orgânicos e competem, em certo grau, com a secreção de ácido úrico por esse sistema. Em consequência, a taxa de secreção de ácido úrico pode ser reduzida, originando a elevação dos níveis séricos de ácido úrico.

Indicações:

As principais indicações dos diuréticos tiazídicos são HTA, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), nefrolitíase causada por hipercalcúria idiopática e diabetes insípida nefrogénica.

Efeitos adversos:

As tiazidas e seus análogos podem causar alterações metabólicas (hiperglicemia, hiperuricemia, hiperlipidemia), desequilíbrios electrolíticos (hiponatremia, hipocaliemia, hipomagnesemia, hipercalcemia), alterações hematológicas, diversos tipos de reacções adversas gastrintestinais, anorexia, cefaleias, tonturas, reacções de fotossensibilidade, hipotensão postural, parestesias, impotência e alterações da visão.

Interacções:

Podem ocorrer interacções entre tiazidas e seus análogos com digitálicos (aumento da toxicidade resultante da hipocaliemia), com antiarrítmicos (aumento da toxicidade cardíaca dos antiarrítmicos das classes IA, IC e III e diminuição de eficácia dos antiarrítmicos da classe IB), com sais de lítio (aumento dos níveis plasmáticos de lítio e risco de toxicidade), com terfenadina (aumento da incidência de arritmias ventriculares), e com IECA (aumento do efeito hipotensor).

Contra-indicações:

Devem ser utilizadas com precaução em doentes com hipercalcemia, história de ataques de gota, cirrose hepática, IR, diabetes e em casos de hiperaldosteronismo. Estão contra-indicados quando a função hepática ou renal está muito comprometida, em doentes que tenham sofrido um AVC recente e na gravidez ^[26-28].

14.2 Diuréticos da ansa

Neste grupo estão incluídos a furosemida, a bumetanida, o ácido etacrínico e a torasemida (Figura 17). Os diuréticos da ansa são os diuréticos mais potentes.

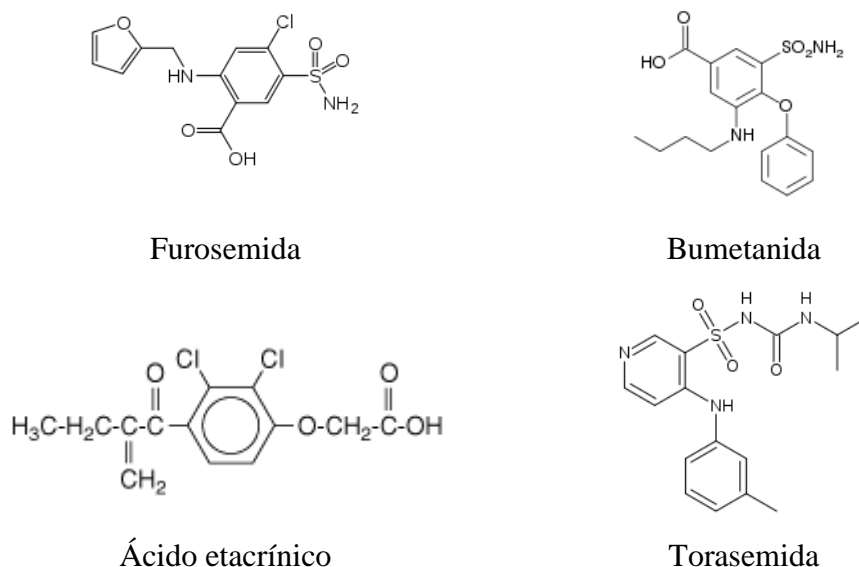


Figura 17 – Estrutura química dos diuréticos da ansa (Adaptado de [27]).

Mecanismo de acção:

Os diuréticos da ansa inibem a reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle.

Estes fármacos inibem os sistema de transporte acoplado de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, resultando na redução da reabsorção de NaCl e na diminuição do potencial positivo que deriva da reciclagem do K^+ , causando um aumento da excreção de Mg^{2+} e Ca^{2+} (Figura 18).

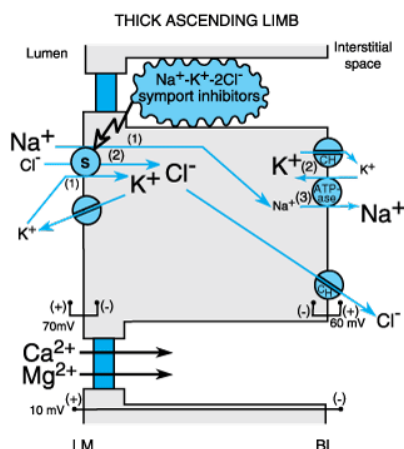


Figura 18 – Reabsorção de NaCl no ramo ascendente da ansa de Henle e mecanismo de acção diurética dos inibidores do transporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ [27].

Os diuréticos da ansa exercem também efeitos directos sobre o fluxo sanguíneo, originando vasodilatação e redução da resistência vascular renal. No entanto, os seus mecanismos de acção não estão bem definidos. A furosemida aumenta o fluxo sanguíneo renal e produz uma redistribuição do fluxo sanguíneo no córtex renal.

Farmacocinética:

Os diuréticos da ansa são absorvidos rapidamente e são eliminados por secreção renal, bem como por filtração glomerular. A absorção da torasemida oral é mais rápida (1 hora) do que a da furosemida (2-3 horas), sendo quase comparável com a administração intravenosa, na qual a resposta diurética é bastante rápida. A duração do efeito da furosemida é normalmente de 2-3 horas, enquanto a da torasemida é de 4-6 horas. A semi-vida depende da função renal.

Indicações:

Os diuréticos da ansa estão indicados na remoção de edema pulmonar agudo, outros tipos de edema mais ligeiros, hipercalcemia aguda (uma vez que promovem a excreção urinária de cálcio), IRA e na HTA.

Efeitos adversos:

As reacções adversas mais comuns dos diuréticos da ansa resultam da depleção e dos desequilíbrios electrolíticos que causam (hipocaliemia, aumento da excreção de cálcio e alcalose hipocloremica), especialmente nos casos de administrações prolongadas ou em altas doses. Podem causar também hiperglicemia e hiperuricemia, com risco de precipitar ataques de gota. Embora menos frequentemente, podem causar *rash* cutâneo e reacções de fotossensibilidade. Os diuréticos da ansa podem causar perda auditiva (ototoxicidade).

Interacções:

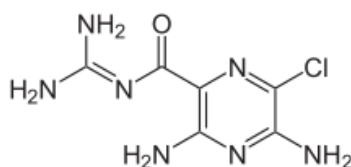
Podem ocorrer interacções entre a furosemida e cefalosporinas (aumento da nefrotoxicidade), aminoglicosídeos e outros fármacos ototóxicos (aumento da ototoxicidade), antiepilépticos (redução de efeito antiepiléptico) e AINES (diminuição do efeito diurético).

Contra-indicações:

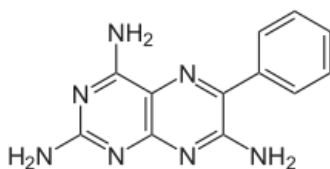
Os diuréticos da ansa devem ser usados com precaução em doentes com hiperplasia da próstata (risco de retenção urinária aguda), durante a gravidez (pelo aumento da excreção de cálcio e risco de descalcificação), em prematuros (pelo risco de atrasarem o encerramento do canal arterial). Estão contra-indicados em caso de falência renal causada por fármacos nefrotóxicos ou hepatotóxicos e em casos de IR associada a coma hepático [26-28].

14.3 Diuréticos poupadores de potássio

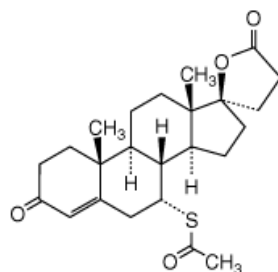
Neste grupo de diuréticos estão incluídos a amilorida e o triantereno. Incluem-se também nos diuréticos poupadores de potássio os antagonistas da aldosterona como a espironolactona e o canrenoato de potássio (Figura 19). Os diuréticos poupadores de potássio são diuréticos fracos.



Amilorida



Triantereno



Espironolactona

Figura 19 – Estrutura química dos diuréticos poupadores de potássio [27].

Mecanismo de acção:

Os diuréticos poupadores de potássio inibem a excreção de potássio a nível terminal do túbulo contornado distal e no tubo colector (Figura 20).

A absorção de Na^+ , e a secreção de K^+ , nesse local é regulada pela aldosterona. Na presença de uma taxa de supressão de Na^+ , a taxa de secreção de K^+ correlaciona-se de modo positivo com o nível de aldosterona. A aldosterona intensifica a secreção de K^+ ao aumentar a actividade da Na^+/K^+ ATPase e a actividade dos canais de Na^+ e K^+ . A absorção de Na^+ no tubo colector gera um potencial eléctrico, o que aumenta a secreção de K^+ . Os diuréticos poupadores de potássio, que antagonizam os efeitos da aldosterona, interferem nesse processo. Pode ocorrer inibição por antagonismo farmacológico directo dos receptores mineralocorticóides (espironolactona) ou inibição do fluxo de Na^+ através dos canais iónicos na membrana do tubo colector (amilorida e triantereno).

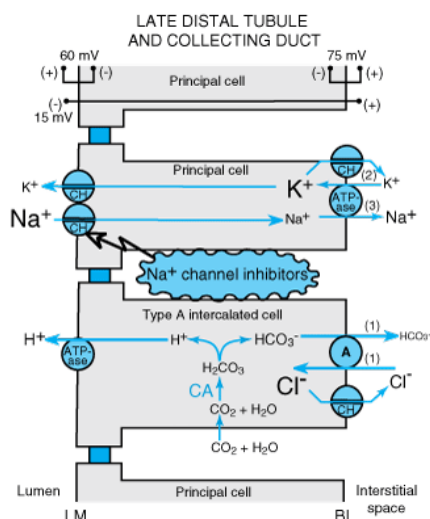


Figura 20 – Reabsorção de Na^+ na parte terminal do túbulo contornado distal e tubo colector e mecanismo de acção diurética dos inibidores dos canais de Na^+ [27].

Farmacocinética:

A espironolactona é um esteróide sintético que actua como antagonista competitivo da aldosterona. Por conseguinte, o seu início e duração de acção são determinados pela cinética da resposta à aldosterona no tecido-alvo. A espironolactona sofre inactivação considerável no fígado. O resultado global consiste num início de acção bastante lento, levando vários dias para a obtenção do efeito terapêutico integral.

O triantereno é metabolizado pelo fígado, porém a excreção renal constitui uma importante via de eliminação para a forma activa e os metabolitos. A amilorida é excretada de forma inalterada na urina. Como o triantereno é extensamente metabolizado, possui semi-vida mais curta e deve ser administrado com maior frequência do que a amilorida.

Indicações:

Os diuréticos poupadores de potássio são úteis em estados de excesso de mineralocorticóides ou na presença de aldosteronismo secundário, que resulta de ICC, cirrose hepática, síndrome nefrótica e outras condições associadas à retenção de sal pelo rim e diminuição do volume intravascular efectivo. Os diuréticos poupadores de potássio também são utilizados na prevenção da espoliação do potássio resultante da utilização prolongada de certos diuréticos (tiazidas e diuréticos da ansa).

Efeitos adversos:

Os diuréticos poupadores de potássio podem causar hipercaliemia, sobretudo em idosos, diabéticos ou insuficientes hepáticos ou renais. Podem ainda causar IRA, cálculos renais e ginecomastia.

Interacções:

As interacções mais relevantes são com os digitálicos (aumento da toxicidade dos digitálicos), com os IECA ou com suplementos de potássio (hipercaliemia).

Contra-indicações:

Estão contra-indicados em situações de hipercaliemia e IR grave. Os diuréticos poupadores de potássio devem ser evitados na gravidez ^[26-28].

14.4 Inibidores da anidrase carbónica

Incluem-se neste grupo a acetazolamida, a brinzolamida e a dorzolamida (Figura 21). A acetazolamida é administrada por via oral ou por via IV. A brinzolamida e a dorzolamida são fármacos inibidores da anidrase carbónica usados exclusivamente em administração tópica.

Efeitos adversos:

Podem causar acidose metabólica hiperclorêmica, cálculos renais e perda renal de potássio. É ainda comum a ocorrência de sonolência e parestesias após a administração de altas doses de inibidores da anidrase carbónica. Podem também causar reacções de hipersensibilidade (febre, erupções cutâneas, supressão da medula óssea, nefrite intersticial).

Interações:

A acetazolamida por alcalinizar a urina reduz a excreção e potencia a acção de anfetaminas, efedrina e quinidina. A administração conjunta com ácido acetilsalicílico pode causar acidose grave e potenciar a toxicidade sobre o SNC. Pode ainda aumentar a osteomalacia induzida pelos antiepilépticos.

A brinzolamida e a dorzolamida podem causar alcalinização da urina, reduzindo a eliminação de bases fracas.

Contra-indicações:

Deve-se evitar o uso de inibidores da anidrase carbónica principalmente em indivíduos com cirrose hepática [26-28].

14.5 Diuréticos osmóticos

Os principais representantes deste grupo de fármacos são o manitol e o glicerol (Figura 23).



Figura 23 – Estrutura química do manitol e do glicerol (Adaptado de [27]).

Mecanismo de acção:

Os diuréticos osmóticos limitam a reabsorção de água, sobretudo nos segmentos do nefrónio, que são mais permeáveis à água, nomeadamente o túbulo proximal e o ramo ascendente da ansa de Henle. A presença de um soluto que não é reabsorvido,

como o manitol, impede a absorção normal de água devido a uma força osmótica contrária. Em consequência, o volume urinário aumenta em associação com a excreção de manitol. O aumento concomitante do fluxo de urina diminui o tempo de contacto do líquido com o epitélio tubular, reduzindo, deste modo, a reabsorção de Na^+ .

Farmacocinética:

Os diuréticos osmóticos são pouco absorvidos, o que significa que precisam ser administrados por via parentérica. O manitol não é metabolizado. É processado principalmente por filtração glomerular, sem qualquer reabsorção ou secreção tubular importante. É excretado por filtração glomerular entre 30 a 60 minutos. No caso de ser administrado por via oral, provoca diarreia osmótica.

Indicações:

Os diuréticos osmóticos são utilizados para aumentar a excreção da água, reduzir a pressão intracraniana e a pressão intra-ocular.

Efeitos adversos:

Os diuréticos osmóticos podem provocar a expansão do volume extracelular, desidratação e hipernatremia. É também comum a observação de cefaleia, náuseas e vômitos em indivíduos tratados com diuréticos osmóticos ^[26-28].

14.6 Associações de diuréticos

- Diuréticos da ansa e tiazídicos – Alguns indivíduos são refractários às doses habituais dos diuréticos da ansa, ou tornam-se refractários depois de uma resposta inicial, o que pode ser devido a um intervalo excessivamente longo entre as administrações, pois os diuréticos da ansa possuem uma semi-vida curta. A retenção renal de Na^+ aumenta durante o período em que o fármaco não está na forma activa. Depois da redução do intervalo de administração ou do aumento da dose, o uso de dois fármacos que actuam em diferentes locais do nefrónio pode apresentar sinergismo. Os diuréticos da ansa e os tiazídicos em associação produzem diurese quando nenhum dos agentes é eficaz isoladamente. Isto ocorre porque a reabsorção de Na^+ e água no ramo ascendente ou no túbulo

contornado proximal pode aumentar quando um deles é bloqueado. Os diuréticos tiazídicos podem produzir também natriurese leve no túbulo proximal, que é habitualmente mascarada pela reabsorção aumentada no ramo ascendente. Por conseguinte, a combinação de diuréticos da ansa e tiazídicos atenua a reabsorção de Na^+ .

- Diuréticos poupadores de potássio e diuréticos da ansa ou tiazídicos – Muitos indivíduos desenvolvem hipocaliemia durante a terapia com diuréticos da ansa e tiazídicos. Esse problema pode ser resolvido com a restrição de sal ou com a adição de um diurético poupador de potássio, que reduz significativamente a excreção de K^+ . No entanto, esta abordagem deve ser evitada em indivíduos com IR, pois podem desenvolver hipercaliemia potencialmente fatal em resposta aos diuréticos poupadores de potássio [26-28].

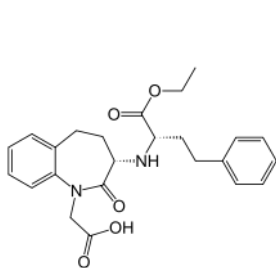
15. MODIFICADORES DO EIXO RENINA-ANGIOTENSINA

A libertação de renina pelo córtex renal é estimulada pela redução da PA renal, estimulação renal simpática, diminuição do aporte de Na^+ ou aumento da concentração de Na^+ no túbulo renal distal. A renina libertada actua sobre o angiotensinogénio originando angiotensina I, que posteriormente é convertida, pelo ECA, numa substância vasoconstritora, a angiotensina II. A angiotensina II estimula também a libertação de aldosterona.

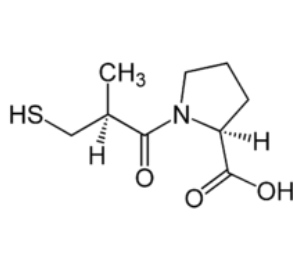
Existem duas classes de fármacos que actua sobre o RAAS: os IECA e os ARA [27,28].

15.1 Inibidores do enzima de conversão da angiotensina

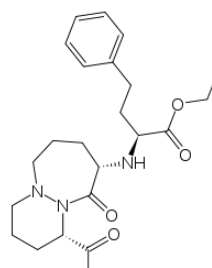
O captopril e os outros fármacos incluídos neste grupo (Figura 24) actua sobre o RAAS inibindo o enzima que hidrolisa a angiotensina I em angiotensina II e impedindo a degradação bradicinina, um potente vasodilatador.



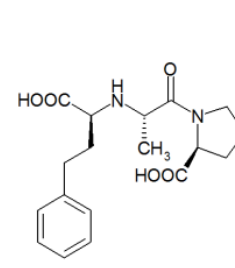
Benazepril



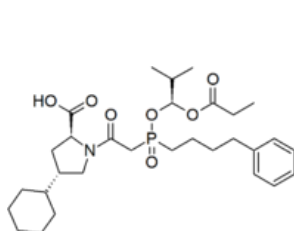
Captopril



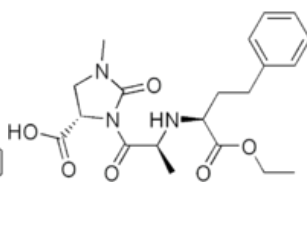
Cilazapril



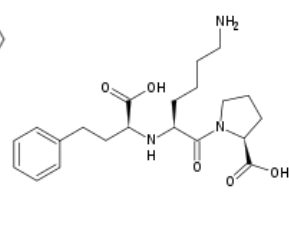
Enalapril



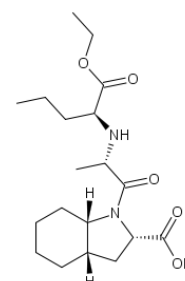
Fosinopril



Imidapril



Lisinopril



Perindopril

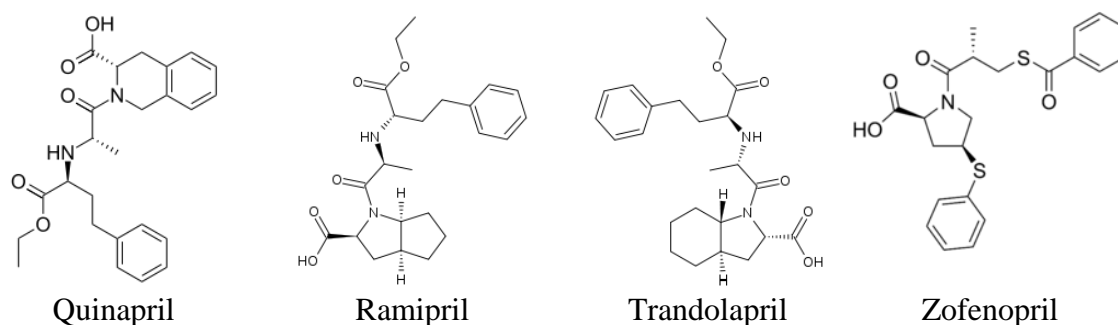


Figura 24 – Estrutura química dos IECA ^[27].

O enalapril é um pró-fármaco, que é hidrolisado em enalaprilato, um IECA, com efeitos semelhantes ao captopril. O benazepril, o cilazapril, o fosinopril, o imidapril, o lisinopril, o perindopril, o quinapril, o ramipril, o trandolapril e o zofenopril são pró-fármacos, tal como o enalapril, e são convertidos em fármacos activos por hidrólise, principalmente no fígado.

Farmacocinética:

O captopril é rapidamente absorvido e tem uma biodisponibilidade de 70% em jejum. A biodisponibilidade pode diminuir, se o fármaco for ingerido com alimento, no entanto a sua acção anti-hipertensiva não é afectada. Cerca de metade da dose oral de captopril é excretada, de modo inalterado, na urina. O captopril distribui-se na maioria dos tecidos, com excepção do SNC. A semi-vida do captopril é inferior a 3 horas.

O lisinopril é lentamente absorvido, atingindo os níveis sanguíneos máximos em cerca de 7 horas após a sua administração. O lisinopril possui uma semi-vida de 12 horas.

Os IECA são eliminados principalmente pelos rins, pelo que as doses desses fármacos devem ser reduzidas em indivíduos com IR.

Indicações:

Os IECA são anti-hipertensores de 1ª linha, capazes de modificarem também certos parâmetros, tais como, a resistência à insulina e a HVE. São utilizados na HTA e têm sido utilizados também com sucesso no tratamento da IC, na disfunção ventricular pós-enfarte e na prevenção da nefropatia e retinopatia diabéticas.

Efeitos adversos:

Os IECA podem originar hipotensão grave, especialmente com a primeira dose. Outros efeitos adversos comuns dos IECA incluem IRA (particularmente em indivíduos com EAR, bilateral ou unilateral em doentes com rim único), hipercaliemia e tosse seca. Os IECA inibem também a degradação da bradicinina, aumentando os níveis desta a nível pulmonar, originando tosse seca. Podem ainda ocorrer alterações do paladar, erupções cutâneas alérgicas e febre medicamentosa.

Interacções:

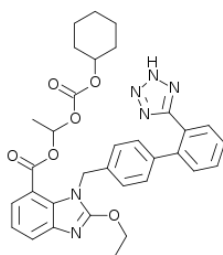
Recomenda-se precaução quando estes fármacos são utilizados concomitantemente com AINES (podem comprometer os efeitos hipotensores dos IECA, ao bloquear a vasodilatação mediada pela bradicinina que, pelo menos em parte, é mediada pelas prostaglandinas) e diuréticos poupadores de potássio (hipercaliemia), lítio (aumento do risco de toxicidade por aumento das concentrações séricas), neurolépticos e antidepressivos (risco acrescido de hipotensão ortostática), insulina e antidiabéticos orais (possibilidade de diminuição dos valores de glicemia).

Contra-indicações:

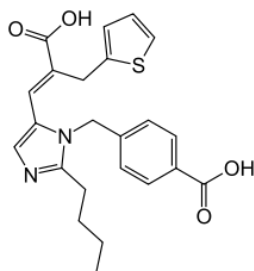
A EAR (bilateral ou unilateral em indivíduos com rim único), a gravidez e a hipersensibilidade, constituem contra-indicações ao uso dos IECA. Os IECA, especialmente os pró-fármacos, devem ser usados com precaução na IH e na IR [26-28].

15.2 Antagonistas dos receptores da angiotensina

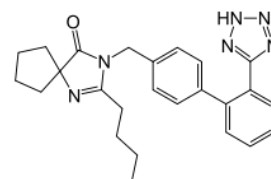
Os ARA (Figura 25) são bloqueadores específicos dos receptores da angiotensina II.



Candesartan



Eprosartan



Irbesartan

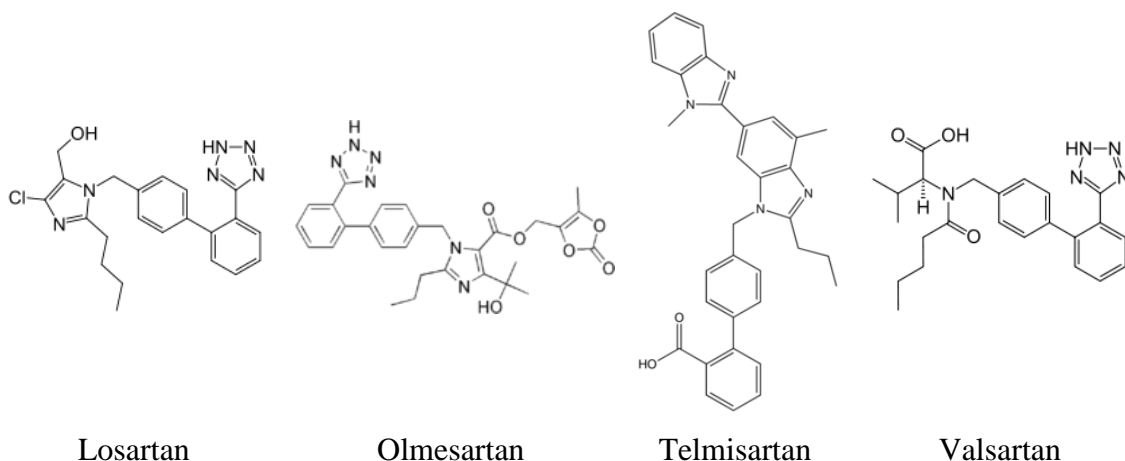


Figura 25 – Estrutura química dos ARA ^[27].

Partilham algumas propriedades com os IECA. Porém, ao contrário destes não interferem com o metabolismo da bradicinina e, portanto, são bloqueadores mais selectivos dos efeitos da angiotensina. Deste mesmo modo não se verifica a ocorrência de tosse seca como nos IECA.

Farmacocinética:

O losartan é activo por via oral e extensamente metabolizado, sendo que, o seu principal metabolito, o ácido-5-carboxílico, é activo. A semi-vida do losartan é cerca de 2 horas, enquanto a semi-vida do metabolito é de 6 a 9 horas.

Indicações:

Os ARA são anti-hipertensores de 1^a linha. No entanto, o seu interesse não se esgota no tratamento da HTA, pois têm sido utilizados com sucesso no tratamento da IC, especialmente quando há intolerância aos IECA. Os ARA podem também ter utilidade na prevenção e retardamento da progressão da nefropatia diabética.

Efeitos adversos:

Os ARA são fármacos geralmente bem tolerados, porém com o seu uso podem ocorrer reacções adversas tais como cefaleias, tonturas, astenia, dores musculares e hipercaliemia.

Interacções:

O uso concomitante destes fármacos com suplementos de potássio ou com fármacos poupadores de potássio pode agravar o risco de hipercaliemia. Os AINES reduzem o efeito anti-hipertensor dos ARA e podem favorecer a ocorrência de IRA. À semelhança do que acontece com os IECA, pode haver aumento das concentrações do lítio, quando esta substância é utilizada concomitantemente com ARA.

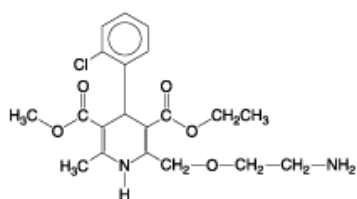
Contra-indicações:

Deve evitar-se o uso de ARA na gravidez, no aleitamento e em doentes que apresentem depleção de volume. Devem ser usados também com precaução em doentes com EAR (bilateral ou unilateral em indivíduos com rim único) e na IR ^[26-28].

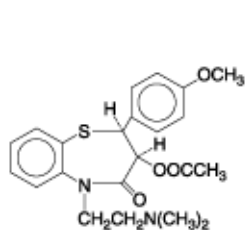
16. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Além dos seus efeitos antiangionosos e antiarrítmicos, os bloqueadores dos canais de cálcio também dilatam as arteríolas periféricas e reduzem a PA.

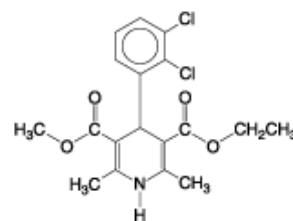
O diltiazem, o verapamilo e as dihidropiridinas (amlodipina, felodipina, isradipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina e nitrendipina) são fármacos bloqueadores dos canais de cálcio (Figura 26).



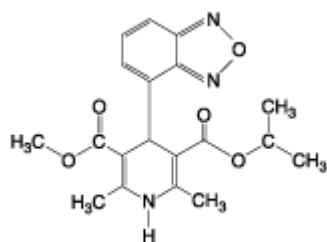
Amlodipina



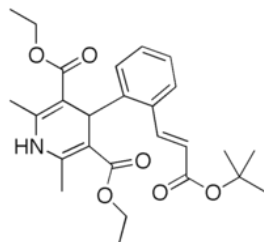
Diltiazem



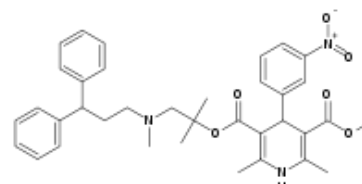
Felodipina



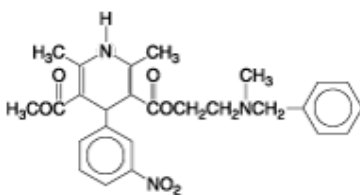
Isradipina



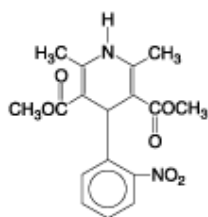
Lacidipina



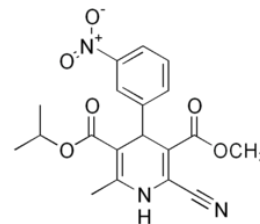
Lercanidipina



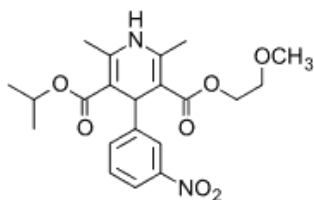
Nicardipina



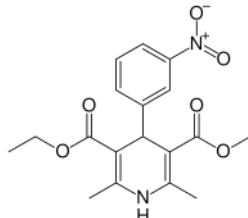
Nifedipina



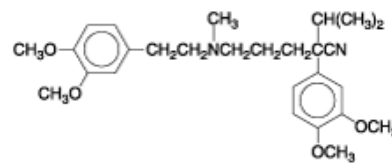
Nilvadipina



Nimodipina



Nitrendipina



Verapamilo

Figura 26 – Estrutura química dos bloqueadores dos canais de cálcio ^[27].

Os bloqueadores dos canais de cálcio são considerados anti-hipertensores de 1ª linha.

Mecanismo de acção:

O aumento da concentração de Ca^{2+} extracelular provoca o aumento da contracção das células musculares lisas cardíacas e vasculares. Esse aumento da concentração de Ca^{2+} pode ser devido a 3 mecanismos distintos. Em primeiro lugar, os canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem abrem-se em resposta à despolarização da membrana e o Ca^{2+} extracelular desloca-se ao longo do seu gradiente electroquímico para dentro da célula. Em segundo lugar, as concentrações induzidas por agonistas que ocorrem sem despolarização da membrana resultam da hidrólise do fosfatidilinositol da membrana, com formação de trifosfato de inositol, que actua como segundo mensageiro para libertar Ca^{2+} . Essa libertação de Ca^{2+} intracelular mediada por receptores pode deflagrar um influxo adicional de Ca^{2+} extracelular. Por último, os canais de Ca^{2+} mediados por receptores permitem a entrada de Ca^{2+} extracelular em resposta à ocupação dos receptores. Os bloqueadores dos canais de cálcio impedem esse aumento da concentração de Ca^{2+} extracelular através da inibição dos canais de Ca^{2+} , relaxamento do músculo liso arterial e reduzindo deste modo a PA.

Farmacocinética:

Apesar da absorção dos bloqueadores dos canais de cálcio ser quase completa após administração oral, apresentam biodisponibilidade reduzida devido ao metabolismo hepático de primeira passagem. Os seus efeitos tornam-se evidentes 30 a 60 minutos após a administração oral, com excepção da amlodipina, da isradipina e da felodipina que são fármacos de absorção mais lenta e efeito prolongado. Os bloqueadores dos canais de cálcio ligam-se significativamente às proteínas plasmáticas e a semi-vida pode variar entre 1 e 64 horas. Durante a administração oral repetida, a biodisponibilidade e a semi-vida podem aumentar, devido à saturação do metabolismo hepático. Um metabolito importante do diltiazem é o desacetildiltiazem, com cerca de metade da potência do diltiazem como vasodilatador. A N-desmetilação do verapamil origina o norverapamil, que é biologicamente activo, contudo muito menos potente que o verapamil. Este composto tem uma semi-vida de cerca de 10 horas. Os metabolitos das dihidropiridinas são inactivos ou fracamente activos. No caso de indivíduos com

cirrose hepática, a biodisponibilidade e a semi-vida dos bloqueadores dos canais de cálcio são aumentados, sendo por isso necessário reduzir a dose. A semi-vida dos bloqueadores dos canais de cálcio também pode ser mais prolongada em idosos.

Indicações:

Para além da sua principal indicação, que é a HTA, os bloqueadores dos canais de cálcio podem ser utilizados no tratamento da angina de peito. Têm também particular interesse na HTA na grávida.

Efeitos adversos:

Com os bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente com as dihidropiridinas, podem ocorrer diversos efeitos laterais tais como cefaleias, tonturas, edemas, rubor, astenia e náuseas. É de esperar a ocorrência de bradicardia com o uso do verapamilo. Pelo contrário, a nifedipina e outras dihidropiridinas podem provocar taquicardia.

Interacções:

O efeito hipotensor dos bloqueadores dos canais de cálcio é potenciado pela acção de outros anti-hipertensores.

Contra-indicações:

Estas substâncias estão contra-indicadas no choque, no EAM e na estenose aórtica grave. O uso das dihidropiridinas e do diltiazem na gravidez exige precaução. A nifedipina e o verapamilo podem ser usados, com cuidado, no aleitamento, devendo ser evitados os restantes ^[26-28].

17. DEPRESSORES DA ACTIVIDADE ADRENÉRGICA

17.1 Bloqueadores α

Os bloqueadores α (doxazosina, fenoxibenzamina e fentolamina) são úteis no diagnóstico e tratamento do feocromocitoma, assim como em outras situações clínicas associadas a uma libertação exagerada de catecolaminas (Figura 27).

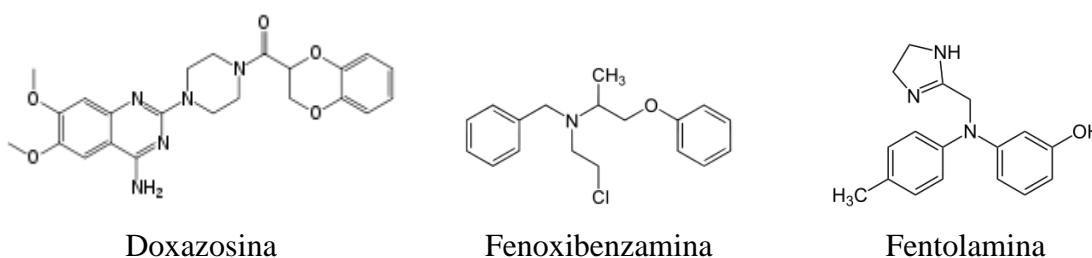


Figura 27 – Estrutura química dos bloqueadores α [27].

Os bloqueadores α causam redução da RVP e da PA, através do bloqueio dos receptores α , presentes no músculo liso vascular, que determinam o tónus das arteríolas e das veias.

Fentolamina

A fentolamina é um potente antagonista competitivo ao nível dos receptores α_1 e α_2 . Produz a redução da RVP através do bloqueio dos receptores α_1 e, possivelmente, dos receptores α_2 no músculo liso vascular. A fentolamina induz também a estimulação cardíaca, pois activa a estimulação simpática do coração, em resposta a mecanismos baroreflexos.

Este fármaco sofre absorção limitada após administração oral. Os seus efeitos adversos mais comuns estão relacionados com a estimulação cardíaca, o que pode originar taquicardia intensa, arritmias e isquémia do miocárdio. Pode ainda provocar diarreia e aumento da produção gástrica de ácido.

A fentolamina é utilizada no tratamento do feocromocitoma e na disfunção eréctil.

Fenoxibenzamina

A fenoxibenzamina liga-se covalentemente aos receptores α , causando bloqueio de longa duração, 14 a 48 horas ou mais. O efeito mais importante da fenoxibenzamina é a sua capacidade de bloquear a vasoconstrição induzida pelas catecolaminas.

A fenoxibenzamina é absorvida após administração oral, no entanto a sua biodisponibilidade é baixa. Este fármaco é utilizado sobretudo no tratamento do feocromocitoma.

Os efeitos adversos mais importantes consistem em hipotensão postural e taquicardia. Pode ainda causar fadiga, sedação e náuseas, uma vez que a fenoxibenzamina penetra no SNC.

Doxazosina

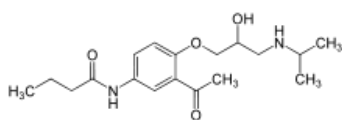
A doxazosina é utilizada sobretudo na HTA. Tem uma semi-vida prolongada, cerca de 22 horas, possui biodisponibilidade moderada e é extensamente metabolizada, com excreção de uma quantidade muito pequena de fármaco na urina ou nas fezes. A doxazosina possui metabolitos activos, contudo a sua contribuição para os efeitos do fármaco é pequena [26-28].

17.2 Bloqueadores β

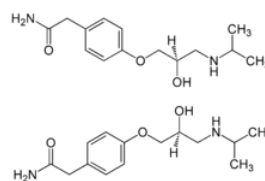
Os bloqueadores β antagonizam os efeitos das catecolaminas nos receptores β -adrenérgicos. O bloqueio dos receptores β opõe-se à vasodilatação mediada pelos receptores β_2 , o que aumenta a RVP. No entanto, a sua administração crónica resulta na queda da RVP em indivíduos com HTA.

Os bloqueadores β que actuam nos receptores β_1 , são denominados de selectivos cardíacos. Os bloqueadores β não selectivos cardíacos actuam em receptores β_1 e β_2 . Há ainda bloqueadores β e α que actuam em ambos os receptores, α e β -adrenérgicos (Figuras 28 e 29).

Selectivos cardíacos



Acebutolol



Atenolol

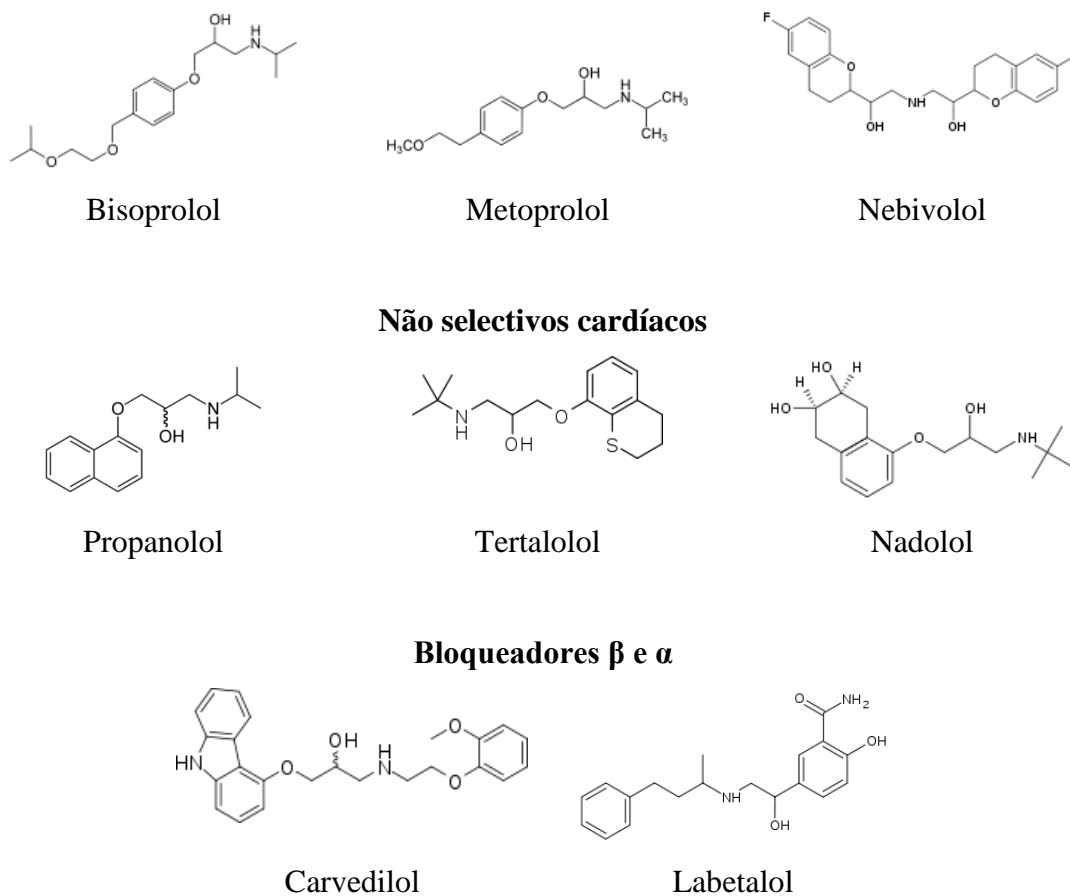


Figura 28 – Estrutura química dos bloqueadores β [27].

Afinidade pelos receptores	
Bloqueadores α	
Doxasolina	$\alpha_1 \gggg \alpha_2$
Fenoxibenzamina	$\alpha_1 > \alpha_2$
Fentolamina	$\alpha_1 = \alpha_2$
Bloqueadores β	
Metoprolol, acebutolol, atenolol	$\beta_1 \ggg \beta_2$
Propanolol	$\beta_1 = \beta_2$
Bloqueadores β e α	
Carvedilol, labetalol	$\beta_1 = \beta_2 \geq \alpha_1 > \alpha_2$

Figura 29 – Selectividade relativa dos bloqueadores pelos receptores adrenérgicos [28].

Farmacocinética:

Os bloqueadores β são, na sua maioria, bem absorvidos após administração oral, obtendo as concentrações máximas dentro de 1 a 3 horas após a administração. A biodisponibilidade é limitada, em grau variável, para a maioria destes fármacos. Os bloqueadores β distribuem-se rapidamente e têm grandes volumes de distribuição. São fármacos que têm uma semi-vida entre 3 e 10 horas.

Indicações:

Para além da HTA, os bloqueadores β estão indicados no tratamento da angina de peito, certas perturbações do ritmo cardíaco, hipertiroidismo, cardiomiopatia hipertrófica, certas formas de tremulo e, em alguns casos, na prevenção da enxaqueca. Os bloqueadores β podem também ter interesse na HTA na grávida.

Efeitos adversos:

Quanto às reacções adversas que podem ocorrer com os bloqueadores β são de referir as seguintes: bradicardia sinusal, bloqueios auriculoventriculares, tonturas, possível agravamento da IC, náuseas, vômitos, alterações do trânsito intestinal, dores abdominais, depressão, insónia e alucinações. Podem provocar também broncoespasmo, especialmente em doentes com antecedentes de asma brônquica. Alguns bloqueadores β podem provocar também alterações metabólicas tais como hipertrigliceridemia, diminuição do colesterol HDL, hiperglicemia, aumento do cálcio ionizado e hipercaliemia. Outros efeitos laterais a considerar são astenia, alterações visuais, parestesias, agravamento da síndrome de Raynaud, das crises hipoglicémicas e da psoríase.

Interacções:

De uma maneira geral os efeitos bradicardizantes dos bloqueadores β são potenciados por outros antiarrítmicos. Com o seu uso, devem ser evitados, por exemplo, diltiazem e verapamilo. Podem potenciar os efeitos da insulina e dos antidiabéticos orais. O efeito anti-hipertensivo dos bloqueadores β pode ser contrariado pelo uso concomitante de AINES. Pelo contrário, a utilização conjunta de antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas pode potenciar o seu efeito.

Contra-indicações:

São contra-indicações ao seu uso as seguintes situações: bradicardia sinusal, bloqueios auriculoventriculares, doença do nó sinusal, perturbações graves da circulação periférica, choque, acidose metabólica, IC descompensada, hipersensibilidade, asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Os bloqueadores β devem ser evitados na gravidez ou usados com precaução [26-28].

17.3 Agonistas α_2 centrais

A metildopa e a clonidina são fármacos agonistas α_2 centrais (Figura 30).



Figura 30 – Estrutura química dos agonistas α_2 centrais clonidina e metildopa [27].

Os agonistas α_2 centrais ligam-se e activam os receptores adrenérgicos α_2 reduzindo a actividade simpática, o que resulta na redução do DC e da RVP. Deste modo ocorre vasodilatação e por isso redução da PA.

Os agonistas α_2 centrais possuem também afinidade por uma classe não-adrenérgica de sítios de ligação, além dos receptores α_2 -adrenérgicos. A maior densidade de locais de ligação encontra-se no núcleo do tracto solitário do bulbo (NTS), enquanto a clonidina e os derivados imidazóis também se ligam fortemente à região rostral ventrolateral do bulbo (BVLr), considerado como a via comum final da descarga vasomotora simpática. Os derivados imidazóis ligam-se aos receptores da imidazolina (I_1 e I_2). O subgrupo I_1 constitui o local de ligação primário dos fármacos imidazolínicos com efeitos anti-hipertensivos. Estes fármacos incluem a moxonidina e a rilmenidina.

Metildopa

A metildopa é útil no tratamento da HTA leve a moderadamente grave, pois reduz a PA, principalmente ao diminuir a RVP, com redução variável na FC e no DC. A

metildopa é um análogo da L-dopa, que é convertida em α -metildopamina e α -metilnoradrenalina. O efeito anti-hipertensivo da metildopa é devido à estimulação dos receptores adrenérgicos α_2 centrais pela α -metildopamina ou α -metilnoradrenalina.

Farmacocinética:

Devido ao efeito hepático de primeira passagem, a biodisponibilidade da metildopa é baixa, cerca de 25%, e bastante variável de indivíduo para indivíduo. A maior parte do fármaco que chega à circulação sistémica é depurada por excreção renal, com semi-vida de 2 horas.

A metildopa administrada por via oral produz o seu efeito anti-hipertensivo máximo em 4 a 6 horas, podendo o seu efeito persistir por um período de até 24 horas.

Efeitos adversos:

Os efeitos adversos da metildopa são atribuíveis, na sua maioria, ao SNC. O mais frequente desses efeitos é a sedação fraca, principalmente no início do tratamento. Pode causar também cansaço, comprometimento da concentração mental, pesadelos, depressão mental, vertigens e sinais extrapiramidais.

Clonidina

A redução da PA pela clonidina, um derivado 2-imidazolínico, é devida à diminuição do DC e da RVP. A redução da PA pela clonidina é acompanhada de diminuição da resistência vascular renal e manutenção do fluxo sanguíneo renal.

Farmacocinética:

A biodisponibilidade da clonidina é, em média, de 75%, e a sua semi-vida de 8 as 12 horas. Cerca de metade do fármaco é eliminado de forma inalterada pela urina. A clonidina é lipossolúvel e penetra rapidamente no cérebro a partir da circulação.

Efeitos adversos:

Os efeitos adversos mais frequentes da clonidina são a secura da boca e a sedação. A interrupção da clonidina, após uso prolongado, pode originar crise hipertensiva potencialmente fatal, mediada pelo aumento da actividade nervosa

simpática. Pode surgir nervosismo, taquicardia, cefaleia e sudorese após omissão de uma ou duas doses do fármaco.

Interações:

O tratamento concomitante com antidepressivos tricíclicos pode bloquear o efeito anti-hipertensivo da clonidina.

Contra-indicações:

A clonidina não deve ser administrada em indivíduos com risco de depressão mental [26-28].

18. VASODILADORES

A esta classe de fármacos pertence a hidralazina e o minoxidil, vasodilatadores orais utilizados na terapia ambulatorial a longo prazo da HTA e o nitroprussiato de sódio, o diazóxido e o fenoldopam, vasodilatadores parentéricos utilizados no tratamento das emergências hipertensivas (Figura 31).

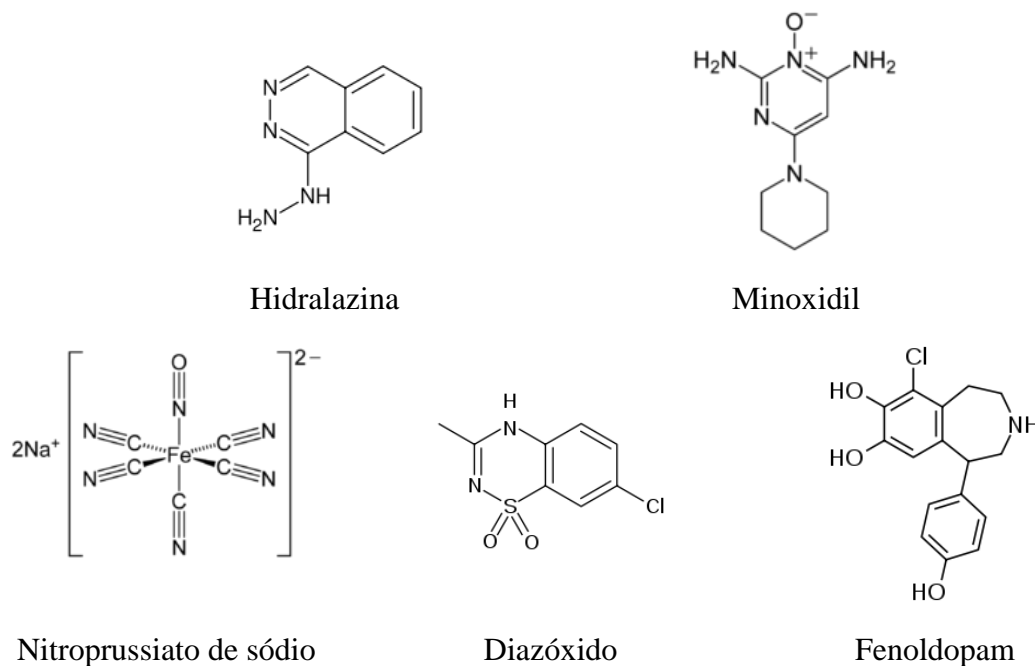


Figura 31 – Estrutura química dos vasodilatadores ^[27].

Os vasodilatadores relaxam a musculatura lisa das arteríolas, diminuindo assim a RVP. A diminuição da RVP e da PA média origina respostas compensatórias, que são mediadas por barorreceptores e pelo sistema nervoso simpático e também a renina, a angiotensina e a aldosterona. Essas respostas compensatórias opõem-se ao efeito anti-hipertensivo do vasodilatador.

Hidralazina

A hidralazina é um derivado da hidrazina que dilata as arteríolas, mas não as veias. É bem absorvida e rapidamente metabolizada pelo fígado sofrendo efeito hepático de primeira passagem, sendo por isso a sua biodisponibilidade baixa (cerca de 25%). A hidralazina é metabolizada também por acetilação. Em consequência, em indivíduos acetiladores rápidos, a hidralazina apresenta maior efeito de primeira passagem, menor biodisponibilidade e produz um menor benefício anti-hipertensivo do que em indivíduos

acetiladores lentos. A semi-vida da hidralazina varia entre 2 e 4 horas, porém os efeitos vasculares parecem persistir por mais tempo do que as concentrações sanguíneas.

A hidralazina pode provocar efeitos adversos como cefaleia, náuseas, anorexia, palpitações, sudorese e rubor. A neuropatia periférica e a febre medicamentosa são outros efeitos adversos graves da hidralazina, porém raros.

Minoxidil

O minoxidil é um vasodilatador activo por via oral e bastante eficaz. O seu efeito vasodilatador resulta da abertura dos canais de K^+ nas membranas musculares lisas pelo sulfato de minoxidil, o metabolito activo. O minoxidil, tal como a hidralazina, dilata as arteríolas, mas não as veias. O minoxidil deve substituir a hidralazina nos casos em que esta última não é eficaz, quando administrada em doses máximas, ou em indivíduos com IR e HTA grave que não respondem à hidralazina.

Este vasodilatador é bem absorvido pelo tracto gastrointestinal e metabolizado no fígado, principalmente por conjugação. A sua semi-vida é de cerca de 4 horas, no entanto o seu efeito hipotensor pode persistir por mais de 24 horas.

A cefaleia, a sudorese e o hirsutismo são efeitos adversos relativamente comuns do minoxidil. O minoxidil é contra-indicado na angina de peito, feocromocitoma e em casos de hipersensibilidade.

Nitroprussiato de sódio

O nitroprussiato de sódio é um potente vasodilatador administrado por via parenteral, usado no tratamento de emergências hipertensivas, assim como na IC grave. O nitroprussiato de sódio dilata os vasos arteriais e venosos produzindo a redução da RVP e do retorno venoso, como consequência da activação da guanidil ciclase, através da libertação de óxido nítrico ou através da estimulação directa do enzima. Deste modo ocorre aumento de GMPc intracelular, relaxando o músculo liso vascular.

Este fármaco reduz de forma rápida a PA, desaparecendo os seus efeitos dentro de 1 a 10 minutos após a suspensão do fármaco.

O nitroprussiato de sódio é um complexo de ferro, grupos cianeto e componente nitroso. A sua toxicidade mais grave está relacionada com a acumulação de cianeto. Em consequência disso, resulta a ocorrência de acidose metabólica, arritmias, hipotensão excessiva e morte.

Diazóxido

O diazóxido é um dilatador arteriolar eficaz e de acção relativamente longa, administrado por via parentérica, que é utilizado no tratamento de emergências hipertensivas. Impede a contracção do músculo vascular ao abrir os canais de K^+ e estabilizar o potencial de membrana em repouso.

O diazóxido é metabolizado e excretado de modo inalterado e possui uma semi-vida de cerca de 24 horas. Liga-se extensivamente à albumina sérica e aos tecidos vasculares.

O efeito adverso mais significativo do diazóxido é a hipotensão excessiva, que pode estar associada a AVC e EAM.

Fenoldopam

O fenoldopam é um dilatador arteriolar periférico usado em emergências hipertensivas e na HTA pós-operatória.

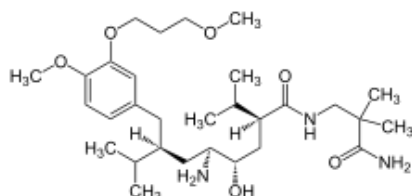
É rapidamente metabolizado, principalmente por conjugação e possui uma semi-vida de 5 minutos.

Tal como nos outros vasodilatadores, os principais efeitos adversos do fenoldopam são taquicardia reflexa, cefaleia e rubor. Pode ainda ocorrer hipocaliemia como efeito adverso deste fármaco [26-28].

19. OUTROS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSORES

Aliscireno

O aliscireno é um inibidor directo da renina humana (Figura 32).



Aliscireno

Figura 32 – Estrutura química do aliscireno ^[27].

O aliscireno tem-se mostrado eficaz na redução da PAS e da PAD em indivíduos hipertensos, quando administrado em monoterapia em dose única diária. É também eficaz em associação com um diurético tiazídico, um bloqueador dos canais de cálcio e um IECA ou um ARA. O aliscireno tem a capacidade de proteger contra os danos em órgãos quando combinado com um ARA.

Indicações:

O aliscireno é indicado no tratamento da HTA.

Efeitos adversos:

Pode causar hipercaliemia, hiperuricemia, gota, formação de cálculos renais, diarreia e outros sintomas gastrintestinais e algumas reacções alérgicas.

Interacções:

O aliscireno reduz as concentrações plasmáticas de furosemida. Podem ainda ocorrer interacções com ciclosporina e com atorvastatina e cetoconazol.

Contra-indicações:

É contra-indicado na gravidez e lactação ^[26,29].

Novos fármacos anti-hipertensores que estão actualmente em investigação incluem doadores de óxido nítrico, antagonistas da vasopressina, inibidores da endopeptidase neutra, ARA AT2 e antagonistas dos receptores de endotelina ^[27,28].

20. ALGORITMO DE TRATAMENTO DA HTA

Quando há suspeita de HTA ou esta é diagnosticada, devem ser dadas logo instruções para a modificação do estilo de vida.

O início do tratamento farmacológico vai depender do nível da PAS e PAD e do nível de risco cardiovascular (Figura 33) [8].

Pressão arterial (mmHg)					
Outros factores de risco ou doença	Normal PAS 120-129 ou PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 ou PAD 85-89	HTA estágio 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA estágio 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA estágio 3 PAS \geq 180 ou PAD \geq 110
Sem outros factores de risco	Sem intervenção na PA	Sem intervenção na PA	Alteração do estilo de vida por vários meses e tratamento farmacológico se a PA não for controlada	Alteração do estilo de vida por várias semanas e tratamento farmacológico se a PA não for controlada	Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico imediato
1-2 Factores de risco	Alteração do estilo de vida	Alteração do estilo de vida	Alteração do estilo de vida por várias semanas e tratamento farmacológico se a PA não for controlada	Alteração do estilo de vida por várias semanas e tratamento farmacológico se a PA não for controlada	Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico imediato
\geq 3 Factores de risco	Alteração do estilo de vida	Alteração do estilo de vida e considerar o tratamento farmacológico	Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico	Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico	Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico imediato
Diabetes	Alteração do estilo de vida	Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico			Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico imediato
DCV ou doença renal	Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico imediato	Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico imediato	Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico imediato	Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico imediato	Alteração do estilo de vida + Tratamento farmacológico imediato

Figura 33 – Início do tratamento anti-hipertensivo (Adaptado de [8]).

O tratamento farmacológico é recomendado em indivíduos com valores de PAS \geq 140 mmHg e/ou PAD \geq 90 mmHg. No caso de indivíduos com diabetes, histórico de DCV ou DR, recomenda-se o início do tratamento farmacológico numa faixa inferior de PA, isto é, uma PAS entre 130 e 139 mmHg e PAD entre 85 e 89 mmHg.

Em indivíduos com HTA de grau 1 e 2 recomenda-se o uso de tratamento anti-hipertensivo quando o tratamento não-farmacológico revela ser infrutífero. No caso de indivíduos com HTA de grau 1 (PAS entre 140 e 159 mmHg ou PAD entre 90 e 99 mmHg), recomenda-se o tratamento farmacológico com diuréticos (preferencialmente diuréticos tiazídicos), podendo ser também considerada a utilização de IECA, ARA,

bloqueadores β , bloqueadores dos canais de cálcio ou associação. No caso de indivíduos com HTA de grau 2 (PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg), recomenda-se o tratamento farmacológico com uma associação de dois fármacos, normalmente um diurético tiazídicos e um IECA, um ARA, um bloqueador β ou um bloqueador dos canais de cálcio.

O tratamento farmacológico em indivíduos com indicações preferenciais consiste na utilização de fármacos apropriados a essas indicações associados com fármacos anti-hipertensores como diuréticos, IECA, ARA, bloqueadores β e bloqueadores dos canais de cálcio.

No caso de ausência de controlo da PA deve-se proceder-se à optimização das dosagens ou adição de novos fármacos, até se obter o controlo adequado da PA e considerar a consulta com um especialista (Figura 34) [8,30].

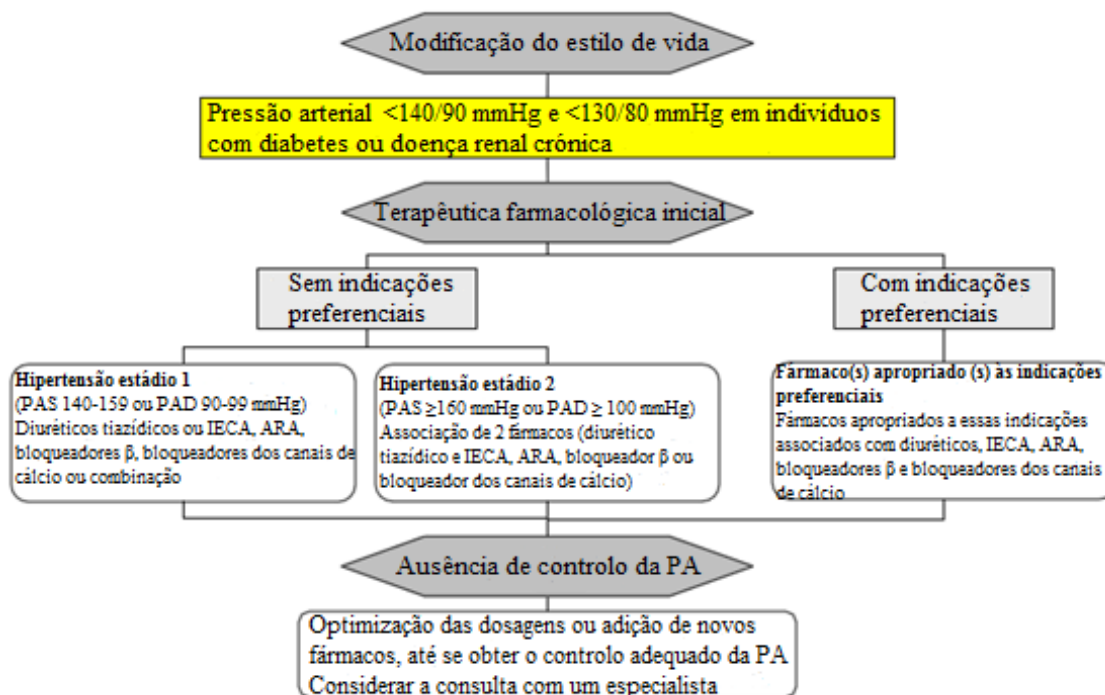


Figura 34 – Algoritmo de tratamento da HTA (Adaptado de [8]).

21. ESCOLHA DO ANTI-HIPERTENSOR

A escolha do anti-hipertensor está dependente da situação concreta do indivíduo (Figura 35) [26].

Classes de anti-hipertensores	Indicações preferenciais	Contra-indicações	Precauções
Bloqueadores da entrada do cálcio (BC) di-hidropiridinas	Doentes idosos Hipertensão sistólica isolada Angina Doença vascular periférica Aterosclerose das carótidas/coronárias Gravidez Hipertrofia ventricular esquerda		Taquiaritmias Insuficiência cardíaca (IC)
Bloqueadores da entrada do cálcio (BC) verapamil, diltiazem	Angina Aterosclerose das carótidas Taquicardia supraventricular	Bloqueio A-V (grau 2 ou 3) IC	
Antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA)	Nefropatia diabética de tipo 2 Microalbuminúria Doença renal Proteinúria Hipertrofia ventricular esquerda Insuficiência cardíaca Intolerância/Tosse induzida por IECA Diabetes Após EM Síndrome metabólica	Gravidez Hipercaliémia Estenose bilateral das artérias renais	Insuficiência renal Doença vascular periférica
Bloqueadores alfa (BA)	Hipertrofia prostática benigna	Incontinência urinária	Hipotensão postural IC (monoterapia)
Bloqueadores beta (BB)	Angina Após EM IC Gravidez Taquiaritmias Glaucoma	Asma Bloqueio A-V (grau 2 ou 3)	Doença vascular periférica Síndrome metabólica Intolerância à glucose Diabetes*(excepto com doença coronária) Atletas e doentes fisicamente activos DPOC IC
Diuréticos da ansa (DA)	Insuficiência renal terminal IC		
Diuréticos poupadores de potássio (DPP)	Insuficiência cardíaca congestiva Após EM	Insuficiência renal Hipercaliémia	
Diuréticos tiazídicos (DT)	Doentes idosos Hipertensão sistólica isolada Insuficiência cardíaca congestiva Prevenção secundária de AVC Negros	Gota	Gravidez Síndrome metabólica Intolerância à glucose
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)	IC Disfunção ventricular esquerda Após EM Nefropatia diabética de tipo 1 Nefropatia não diabética Doença renal Proteinúria Microalbuminúria Prevenção secundária de AVC Diabetes Hipertrofia ventricular esquerda Aterosclerose das carótidas Fibrilhação auricular Síndrome metabólica	Gravidez Hipercaliémia Estenose bilateral das artérias renais Edema angioneurótico	Insuficiência renal Doença vascular periférica

Figura 35 – Indicações preferenciais e contra-indicações das classes de anti-hipertensores [31].

A administração de bloqueadores β é benéfica em indivíduos com angina de peito, IC e EAM recente. Os bloqueadores β favorecem o aumento de peso, têm efeitos adversos sobre o metabolismo lipídico e aumentam a incidência de diabetes, não sendo por isso indicados para indivíduos com síndrome metabólico ou intolerância à glucose. O mesmo aplica-se também para os diuréticos tiazídicos. As tiazidas associadas com bloqueadores β mostram elevada incidência de diabetes.

Os IECA e os ARA são particularmente eficazes na redução da HVE. São também eficazes na redução da microalbuminúria e proteinúria e na preservação da

função renal. Os bloqueadores dos canais de cálcio, tal como os IECA e os ARA, são também eficazes na HVE.

Os agonistas α_2 centrais têm uma indicação específica para a presença de hipertrofia benigna da próstata [8,31].

O factor do custo deve igualmente ser tido em conta na escolha do anti-hipertensor, como em todas as terapêuticas, particularmente as de natureza crónica [26].

22. MONOTERAPIA E ASSOCIAÇÕES TERAPÊUTICAS

22.1 Monoterapia

Os fármacos anti-hipertensores utilizados em monoterapia permitem atingir o objectivo de fazer baixar a PA, no entanto, isto acontece apenas num número limitado de hipertensos.

A monoterapia deve ser utilizada como tratamento inicial para fazer baixar a PA no caso de HTA ligeira, com risco cardiovascular moderado ^[8].

Existem três classes de fármacos que são utilizados na monoterapia inicial, os diuréticos tiazídicos, os bloqueadores dos canais de cálcio e os IECA ou os ARA ^[10].

22.2 Associações terapêuticas

A associação de dois ou mais fármacos é o regime de tratamento mais amplamente utilizado para reduzir a PA.

A associação de dois fármacos anti-hipertensores em doses baixas é preferível como tratamento no caso de HTA moderada ou grave, sendo que neste caso o risco cardiovascular é elevado ou muito elevado. A associação de dois fármacos permite simplificar o tratamento e a adesão terapêutica por parte do doente.

Os fármacos anti-hipertensores de diferentes classes podem combinar-se se: têm mecanismos de acção diferentes e complementares, não há evidência de que o efeito anti-hipertensivo é menor do que o de qualquer componente da associação, a associação tem um perfil de tolerância favorável e mecanismos de acção complementares dos componentes minimizando os seus efeitos colaterais individuais.

Existe uma vasta gama de associações eficazes e bem toleradas pela maioria dos hipertensos. Essas associações são as seguintes:

- Diurético tiazídico e IECA
- Diurético tiazídico e ARA
- Bloqueador dos canais de cálcio e IECA
- Bloqueador dos canais de cálcio e ARA
- Bloqueador dos canais de cálcio e diurético tiazídico

- Bloqueador β e bloqueador dos canais de cálcio

Outras possíveis associações:

- A associação de um diurético tiazídico e um bloqueador β é válida, no entanto, deve ser evitada em indivíduos com síndrome metabólica, uma vez que esses fármacos têm efeitos dismetabólicos que podem ser ainda mais pronunciados quando são administrados em associação;

- A associação de um diurético tiazídico e um diurético poupador de potássio é utilizada com a finalidade de evitar a perda de potássio associada aos diuréticos tiazídicos, reduzindo possivelmente a incidência de morte súbita, prevenindo a intolerância à glucose e diminuindo a incidência de diabetes associada à hipocaliemia induzida pelos diuréticos tiazídicos;

- A combinação de um IECA e um ARA provoca uma maior diminuição da PA e produz um efeito antiproteinúrico mais pronunciado do que qualquer um dos componentes, tanto em nefropatia diabética como não diabética [8,31,35].

Em vários indivíduos o controlo da PA não é conseguido pela associação de dois fármacos, pelo que, por vezes, é necessária a associação de três ou mais fármacos [8].

23. TERAPÊUTICA EM CONDIÇÕES ESPECIAIS

23.1 Tratamento anti-hipertensivo em idosos

Os idosos com HTA ou hipertensão sistólica isolada têm demonstrado uma redução acentuada na morbidade e mortalidade cardiovasculares com o tratamento anti-hipertensivo.

O objectivo do tratamento anti-hipertensivo nos idosos é o mesmo que em indivíduos mais jovens, ou seja, obter valores de PA inferiores a 140/90 mmHg. Muitos idosos necessitam de dois ou mais fármacos para controlar a PA.

O tratamento anti-hipertensivo pode ser iniciado com diuréticos tiazídicos, bloqueadores dos canais de cálcio, ARA, IECA e bloqueadores β .

As doses iniciais e o subsequente ajuste da dose deve ser feito de forma gradual por causa dos possíveis efeitos adversos, especialmente em indivíduos muito idosos e frágeis [8,30].

O tratamento farmacológico deve ser adaptado para os factores de risco, lesões dos órgãos-alvo e condições cardiovasculares e não-cardiovasculares associadas que são frequentes nos idosos. Devido ao aumento do risco de hipotensão ortostática (redução excessiva da PA ao adoptar-se a posição vertical), que é comum nos idosos, a PA deve ser sempre medida também na postura erecta [6,8,30].

Em indivíduos com 80 anos ou mais, o tratamento anti-hipertensivo é benéfico. Deste modo a terapêutica anti-hipertensiva deve ser mantida ou iniciada com monoterapia e se necessário deve adicionar-se um segundo fármaco [30].

23.2 Tratamento anti-hipertensivo em diabéticos

Existem duas formas distintas de diabetes, a diabetes tipo 1, que ocorre usualmente em indivíduos jovens e é caracterizada pela destruição das células β e deficiência de insulina, e a diabetes do tipo 2, que é mais frequente em indivíduos de idade mais avançada e é caracterizada pela redução da capacidade do organismo utilizar correctamente a insulina que produz [32].

O objectivo do tratamento anti-hipertensivo em diabéticos é a obtenção de valores de PA inferiores a 130/80 mmHg, sendo que este deve ser iniciado quando a PA apresenta valores de normal alta.

As estratégias de tratamento em diabéticos devem considerar a intervenção contra todos os factores de risco cardiovascular.

Sempre que aplicável, as medidas não farmacológicas devem ser adoptadas em indivíduos diabéticos para redução da PA, em especial a perda de peso e a redução da ingestão de sal, na diabetes do tipo 2. O excesso de peso e a obesidade são comuns na diabetes tipo 2, e a sua redução está associada com uma diminuição da PA e um aumento da tolerância à glicose [8,30].

Para baixar a PA, todos os fármacos efectivos e bem tolerados podem ser utilizados, sendo frequentemente necessária a combinação de dois ou mais fármacos. No entanto, os bloqueadores β e os diuréticos tiazídicos não devem ser escolhidos como tratamento de 1ª linha, porque podem aumentar a resistência à insulina e levar ao aumento da dose e do número de fármacos antidiabéticos [8,26].

Os fármacos modificadores do eixo renina-angiotensina devem fazer sempre parte da terapêutica combinada e devem ser os fármacos de escolha da monoterapia, quando esta é suficiente, devido ao seu efeito protector contra a nefropatia.

A co-existência de HTA e diabetes aumenta o risco de desenvolvimento de lesão renal e de outros órgãos. A redução da PA exerce então um efeito protector na progressão da lesão renal. Uma protecção adicional pode ser obtida pelo uso de um modificador do eixo renina-angiotensina (um IECA ou um ARA).

A presença de microalbuminúria é um indicador precoce da doença renal. Os IECA e os ARA têm um efeito marcado na prevenção e redução da microalbuminúria e proteinúria e por isso a sua utilização deve ser preferida.

Os indivíduos diabéticos apresentam também uma maior possibilidade de hipotensão ortostática pelo que, a PA também deve ser medida na postura erecta.

Os fármacos anti-hipertensores podem aumentar o risco de hipoglicemia, devendo por isso o controlo glicémico ser rigoroso nestes indivíduos [8,30].

23.3 Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos com disfunção renal

A disfunção e a IR estão associadas a um risco elevado de ocorrência de eventos cardiovasculares.

A protecção contra a progressão da disfunção renal tem dois requisitos principais: o controlo da PA para valores inferiores a 130/80 mmHg e valores ainda menores no caso da proteinúria ser superior a 1 g/dia.

Na redução da PA é normalmente utilizada uma combinação de vários fármacos anti-hipertensores, incluindo diuréticos da ansa.

Para reduzir a proteinúria para valores normais, é geralmente indicada a utilização de um ARA, um IECA ou a combinação de ambos.

Uma intervenção terapêutica integrada (anti-hipertensores, terapia com estatinas e antiagregantes plaquetares) deve ser considerada em indivíduos com lesão renal, pois nestes indivíduos o risco cardiovascular é extremamente elevado ^[8].

23.4 Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos com doença cerebrovascular

Em indivíduos com história de AVC ou ataques isquémicos transitórios, o tratamento anti-hipertensivo reduz a incidência de recorrência de AVC e diminui o risco de eventos cardíacos.

O tratamento anti-hipertensivo é benéfico em indivíduos hipertensos, bem como em indivíduos com PA considerada normal alta. O objectivo do tratamento anti-hipertensivo nestes indivíduos é obter valores de PA inferiores a 130/80 mmHg.

Os fármacos que devem ser utilizados em indivíduos com doença cardiovascular para reduzir a PA são os IECA e os ARA em associação com diuréticos.

Não existem evidências de que o tratamento anti-hipertensivo seja benéfico no AVC agudo. No caso de pós-AVC, o tratamento anti-hipertensivo deve começar quando as condições clínicas são estáveis.

A redução da PA está associada a uma diminuição do risco de AVC e formas mais subtis de doença cerebrovascular, tais como lesões da substância branca,

comprometimento cognitivo e progressão da demência. A disfunção cognitiva está presente em 15% e a demência em 5% dos indivíduos com idade superior a 65 anos.

O declínio cognitivo e a incidência de demência têm uma relação positiva com os valores de PA. Há alguma evidência de que ambos podem ser um pouco atrasados pelo tratamento anti-hipertensivo [8].

23.5 Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos com doença arterial coronária e insuficiência cardíaca

Indivíduos com DAC apresentam valores de PA elevados ou história de HTA. Depois de um EAM o risco de um evento coronário, fatal ou não, é muito maior quando a PA está elevada.

Em indivíduos que sofreram um EAM recentemente, o tratamento com bloqueadores β , IECA ou ARA reduz a incidência de EAM recorrente e morte. Os efeitos benéficos podem ser atribuídos às propriedades protectoras destes fármacos e à redução da PA a eles associada.

O tratamento anti-hipertensivo é também benéfico em indivíduos hipertensos com DC crónica. O benefício pode ser obtido com diferentes fármacos (incluindo bloqueadores dos canais de cálcio) e parece estar relacionado com o grau de redução da PA. Um efeito benéfico tem sido demonstrado para valores iniciais de PA inferiores a 140/90 mmHg, atingindo valores de 130/80 mmHg ou inferiores.

Em indivíduos com IC é comum a ocorrência de HTA. Pelo contrário, valores de PA relativamente elevados são raros. Nestes indivíduos, o tratamento anti-hipertensivo utilizado faz uso de diuréticos da ansa e tiazídicos, bloqueadores β , IECA e ARA. Os bloqueadores dos canais de cálcio devem ser evitados nesta situação, a não ser que sejam necessários para controlar a PA e os sintomas da angina de peito [8].

23.6 Tratamento anti-hipertensivo na mulher

As mulheres apresentam tipicamente valores de PA mais baixos do que os homens em idades compreendidas entre os 30 e os 44 anos. Contudo, a PA tem tendência para aumentar mais com a idade nas mulheres do que nos homens, o que significa que por volta dos 60 anos de idade a mulher tem uma PA mais elevada e uma maior prevalência de HTA.

A resposta aos fármacos anti-hipertensores e efeitos benéficos da redução da PA parecem ser semelhantes nas mulheres e nos homens. No entanto, os IECA e ARA devem ser evitados em caso de gravidez devido ao seu potencial efeito teratogénico [8].

Contraceptivos orais

Os contraceptivos orais, mesmo os que contêm pequenas quantidades de estrogénio, fazem aumentar a PA contribuindo para um risco aumentado de HTA, AVC e EAM.

Os estrogénios são o principal factor responsável pela elevação da PA causada pelos contraceptivos orais, uma vez que estimulam a síntese hepática de angiotensinogénio.

A HTA induzida pelos contraceptivos orais é geralmente leve e retorna ao normal em 6 meses após suspensão do mesmo.

Contraceptivos orais apenas com progestagénio devem ser preferíveis em mulheres com PA elevada, quer devido ao uso de contraceptivos orais ou devido a outras causas [8].

Terapia hormonal de substituição

Após a menopausa, as mulheres mostram um acentuado aumento da PA, contudo não é evidente se esse aumento da PA está relacionado com a menopausa ou com a idade. Associado à menopausa está também o aumento do risco cardiovascular.

A terapêutica hormonal de substituição utilizada para reduzir o risco cardiovascular em mulheres pós-menopausa, está associada ao aumento do risco de eventos coronários, tromboembolismo, AVC, cancro da mama, doença da vesícula biliar e demência. Sendo que o único benefício da terapêutica hormonal de substituição é a diminuição do risco de incidência de fracturas ósseas e de cancro do cólon.

Deste modo esta terapêutica não é recomendada para cardioprotecção em mulheres pós-menopáusicas [8].

Hipertensão na gravidez

A HTA na gravidez corresponde a uma elevação da PA (PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg) durante o segundo trimestre.

O diagnóstico da HTA na gravidez deve ser baseado em, pelo menos, duas leituras da PA em ocasiões distintas.

Os distúrbios hipertensivos na gravidez, especialmente pré-eclampsia, podem afectar adversamente tanto o bebé como a mãe, sendo uma grande causa de morbilidade e mortalidade no mundo.

As medidas não farmacológicas devem ser consideradas em mulheres grávidas com PAS entre 140 e 149 mmHg ou PAD entre 90 e 95 mmHg.

A presença de HTA gestacional exige tratamento farmacológico para valores de PA $\geq 140/90$ mmHg. Valores de PAS ≥ 170 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg devem ser considerados uma emergência hipertensiva que requer hospitalização. Em casos de emergência hipertensiva, o labetalol por via intravenosa, a metildopa oral e a nifedipina oral são os fármacos indicados.

Na pré-eclampsia associada a edema pulmonar, a nitroglicerina é o fármaco de escolha. A terapêutica diurética é inadequada na pré-eclampsia, a menos que haja oligúria.

O sulfato de magnésio intravenoso é eficaz na prevenção da eclampsia e no tratamento das convulsões.

Em casos de HTA não-grave, os fármacos de escolha são a metildopa, o labetalol, os antagonistas do cálcio e, menos frequentemente, os bloqueadores β .

Os IECA e os ARA não devem ser utilizados durante a gravidez para redução da PA.

Todos os fármacos anti-hipertensores são excretados no leite materno em concentrações muito baixas, excepto o propranolol e a nifedipina cujas concentrações são semelhantes às do plasma materno [8].

23.7 Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos com síndrome metabólica

A síndrome metabólica consiste na junção, no mesmo indivíduo, de vários factores de risco cardiovasculares, nomeadamente obesidade e resistência à insulina, dislipidemia (sobretudo hipertrigliceridemia) e HTA [1,8].

Esta síndrome tem prevalência elevada em indivíduos de meia-idade e idosos. Indivíduos com síndrome metabólica apresentam uma maior prevalência de

microalbuminúria e reduzida TFG, HVE, disfunção diastólica e rigidez arterial quando comparados com indivíduos sem síndrome metabólica.

O objectivo do tratamento anti-hipertensivo é fazer baixar os valores de PA para valores normais, uma vez que o risco cardiovascular é elevado em indivíduos hipertensos com síndrome metabólica.

Os indivíduos com síndrome metabólica devem modificar o estilo de vida como medida protectora, uma vez que nestes indivíduos o risco cardiovascular e a possibilidade de desenvolvimento de diabetes são elevados. A redução do peso corporal através de uma dieta calórica baixa e o exercício físico, no mínimo 30 minutos diários, devem ser as primeiras e principais medidas de tratamento em indivíduos com síndrome metabólica. Para além de uma dieta calórica baixa, a ingestão de gorduras saturadas deve ser baixa, sendo preferível a ingestão de frutas e legumes.

O tratamento farmacológico anti-hipertensivo deve ser iniciado com um modificador do eixo renina-angiotensina seguido, se necessário, pela adição de um bloqueador dos canais de cálcio ou de um diurético tiazídico em doses baixas, pois este em doses elevadas pode causar alterações metabólicas como hiperglicemia e alterações do perfil lipídico. Por esta razão, os diuréticos tiazídicos não devem ser utilizados como tratamento de 1ª linha em indivíduos com síndrome metabólica.

Os modificadores do eixo renina-angiotensina (IECA e ARA) são os fármacos de escolha, pois estão associados a uma menor incidência de diabetes e danos em múltiplos órgãos, em comparação com outros fármacos anti-hipertensores.

A combinação de um modificador do eixo renina-angiotensina e um bloqueador dos canais de cálcio é preferível ao tratamento convencional com um diurético e um bloqueador β devido à menor incidência de diabetes ^[8].

Os bloqueadores β não devem ser utilizados em indivíduos com síndrome metabólica, pois alguns bloqueadores β podem provocar trigliceridemia e hiperglicemia [26].

Em indivíduos com síndrome metabólica, para além dos fármacos anti-hipertensores, devem ser também utilizados fármacos antilipídicos e antidiabéticos quando há a presença de dislipidemia e diabetes, respectivamente ^[8].

23.8 Tratamento anti-hipertensivo em indivíduos de raça negra

A HTA é um problema importante em indivíduos de raça negra, pois são mais propensos às complicações cardiovasculares associadas.

A modificação do estilo de vida deve ser iniciada em indivíduos de raça negra quando a PA é $\geq 115/75$ mmHg.

A escolha do fármaco ideal ou combinação de fármacos em indivíduos de raça negra depende principalmente da presença ou ausência de co-morbilidades e da eficácia específica do fármaco.

Em geral, três classes de fármacos são consideradas de 1ª linha para o tratamento da HTA em indivíduos de raça negra: os diuréticos tiazídicos, os bloqueadores dos canais de cálcio e IECA ou ARA.

Os indivíduos de raça negra respondem bem ao tratamento da HTA com diuréticos. Estes produzem uma queda da PA superior em comparação com um IECA ou um bloqueador β , utilizados como monoterapia.

Os bloqueadores dos canais de cálcio também têm eficácia comprovada em indivíduos de raça negra.

Os bloqueadores β , os IECA e os ARA são menos eficazes em indivíduos de raça negra quando administrados como monoterapia. No entanto, são eficazes quando administrados em combinação com um diurético tiazídico. Apesar dos IECA serem menos eficazes em indivíduos de raça negra, são úteis no caso de IR e IC [8,33].

23.9 Tratamento anti-hipertensivo nas crianças

O tratamento da HTA nas crianças consiste em identificar e corrigir qualquer causa curável de HTA, e quando indicado iniciar a terapêutica farmacológica para reduzir a PA.

Quando a terapia anti-hipertensora é iniciada, deve começar com um único fármaco, aumentando a dose de forma gradual até à dose máxima até que a PA seja controlada. Se a HTA persistir deve ser adicionado um segundo fármaco.

A escolha do anti-hipertensor é dependente da gravidade da HTA. Para crianças com HTA grave, a administração intravenosa contínua de anti-hipertensores, como a

nicardipina e o labetalol, é o tratamento preferido. Agentes orais podem ser usados em casos de HTA menos grave.

Tal como nos adultos, os fármacos anti-hipertensores utilizados são os IECA, os ARA, os bloqueadores dos canais de cálcio, os bloqueadores β e os diuréticos.

Como muitas das crianças que requerem tratamento anti-hipertensivo têm algum grau de DR, os fármacos mais utilizados são os IECA ou ARA no caso de intolerância aos primeiros. Os diuréticos da ansa, como a furosemida, são essenciais em crianças com IR ou com IC.

Em crianças com DR, a monoterapia não é frequentemente suficiente para alcançar o controlo da PA. A combinação de agentes anti-hipertensores é mais eficiente, resultando num maior grau de redução da PA e uma menor taxa de reacções adversas em comparação com doses elevadas de um único fármaco ^[34].

24. CONCLUSÃO

A HTA é uma doença que afecta um grande número de pessoas e tem uma elevada taxa de mortalidade, devendo por isso ser tratada.

O tratamento da HTA deve iniciar-se com medidas não farmacológicas, através da alteração do estilo de vida. Medidas como a restrição de sal, a redução do peso corporal, a moderação no consumo de álcool, uma dieta rica em frutas e vegetais e pobre em gorduras e a prática de exercício físico, devem ser aplicadas. Quando estas medidas, por si só, não são suficientes para permitirem o controlo da PA, deve recorrer-se aos fármacos anti-hipertensores.

Os principais grupos de fármacos anti-hipertensores que podem ser utilizados no tratamento da HTA são os modificadores do eixo renina-angiotensina (IECA e ARA), os bloqueadores dos canais de cálcio, os vasodilatadores, os diuréticos (principalmente tiazidas e análogos, diuréticos da ansa e diuréticos poupadores de potássio) e os bloqueadores β . A escolha do fármaco deve depender sempre da situação concreta do indivíduo.

O tratamento farmacológico deve iniciar-se com monoterapia e caso necessário deve adicionar-se outro fármaco, de um grupo diferente, chegando por vezes as associações utilizadas a serem compostas por dois ou mais fármacos.

As associações de fármacos devem permitir o controlo adequado da PA e a adesão à terapêutica por parte do indivíduo. O factor custo também deve ser tido em conta, pois trata-se de uma doença crónica.

25. BIBLIOGRAFIA

- [1] Pinto, A. M. (Coord.); *Fisiopatologia – Fundamentos e Aplicações*; Ed. LIDEL; 2007; Cap. 22: 355-386.
- [2] Queiroz, M. J. T.; Saúde em Mapas e Números; Boletim Informativo nº30 – Doenças Cardiovasculares; Eurotrials; Junho 2010.
- [3] Direcção Geral de Saúde; Actualização do Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares; Ministério da Saúde; Circular Normativa Nº: 03/DSPCS de 06 de Fevereiro de 2006.
- [4] Instituto Nacional de Estatística: <http://www.ine.pt> (acedido a 31/08/2011).
- [5] Medipédia: <http://www.medipedia.pt> (acedido a 17/04/2011).
- [6] Manual Merck: <http://www.manualmerck.net> (acedido a 17/04/2011).
- [7] Medlineplus:<http://www.nlm.nih.gov> (acedido a 02/08/2011).
- [8] Mancia, G.; Backer, G.; Dominiczak, A.; Citkova, R.; Fagard, R.; Germano, G.; Grassi, G.; Heagerty, A. M.; Kjeldsen, S. E.; Laurent, S.; Narkiewicz, K.; Ruilope, L.; Rynkiewicz, A.; Schmieder, R. E.; Boudier, H. A. J. S.; Zanchetti, A.; *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension*; Journal of Hypertension 2007; Vol. 25 Nº: 6.
- [9] Bortolotto, L. A.; *Hypertensive Urgencies and Emergencies*; Rev. Bras. Hipertens.; Vol. 15(3): 152-155; 2008.
- [10] UpToDate: <http://www.uptodate.com> (acedido a 29/08/2011).
- [11] Queiroz, M. J. T.; Saúde em Mapas e Números; Boletim Informativo nº19 – Hipertensão; Eurotrials; Dezembro 2005.
- [12] Feldman, A.; Freitas, L.Z.F.; Collet, C.A.; Mota, A.R.; Pimenta, E.; Sousa, M.; Cordeiro, A.; Junior, O.P.; Borelli, F.A.O.; Amodeo, C.; *A relação entre estenose de artéria renal, hipertensão arterial e insuficiência renal crónica*; Rev. Bras. Hipertens. Vol. 15 (3):181-184; 2008.
- [13] Endocardio – clinica médica: <http://www.endocardio.med.br> (acedido a 01/09/2011).
- [14] Jacomini, C.Z.; Hannouche, R.Z.; *Retinopatia hipertensiva*; Rev. Bras. Hipertens. Vol. 8 (3): Julho/Setembro; 2001.
- [15] Armenian Medical Network: <http://www.health.am> (acedido a 18/08/2011).

- [16] Kater, C. E.; *Diagnóstico do Hiperaldosteronismo Primário*; Arq. Bras. Endocrinol. Metab. Vol. 46 nº.1; Fevereiro 2002.
- [17] Young, W. F. Jr.; *Adrenal causes of hypertension: Pheochromocytoma and primary aldosteronism*; Rev. Endocr. Metab. Disord. 8:309–320; 2007.
- [18] Witlin, A.G.; Sibai, B.M.; *Hypertension in Pregnancy: Current Concepts of Preeclampsia*; Annu. Rev. Med. 48:115–27; 1997.
- [19] Falkner, B.; Lurbe, E.; Schaefer, F.; *High Blood Pressure in Children: Clinical and Health Policy Implications*; The Journal of Clinical Hypertension; Vol. 12; Nº: 4; Abril 2010.
- [20] Direcção Geral de Saúde; *Diagnóstico, Tratamento e Controlo da Hipertensão Arterial*; Ministério da Saúde; Circular Normativa Nº: 2/DGCG de 31 de Março de 2004.
- [21] Seeley, R.R.; Stephens, T.D.; Tate, P.; *Anatomia & Fisiologia*; 6ª edição; McGraw-Hill; 2003; págs.763-775.
- [22] Medscape: <http://www.medcenter.com> (acedido a 01/09/2011)
- [23] Batlouni, M.; *Endotélio e hipertensão arterial*; Rev. Bras. Hipertens. 8: 328-38; 2001.
- [24] Soares, M.A.; *Medicamentos não Prescritos*; 2ª Edição; Associação Nacional das Farmácias; 2002.
- [25] Guia Prático - Checksaúde; Risco Cardiovascular; 2ª edição.
- [26] Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., / Ministério da Saúde; *Prontuário Terapêutico*; Ed. 2010; págs. 164-206.
- [27] Hardman, J. G.; Limbird, L.E.; Gilman, A. G.; *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*; 10ª edição; McGraw-Hill; 2001.
- [28] Katzung, B. G.; *Farmacologia básica e clínica*; 10ª edição; McGraw-Hill; 2007.
- [29] Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular - nº15; Janeiro/Fevereiro 2010.
- [30] Mancia, G.; Laurent, S.; Agabiti-Rosei, E.; Ambrosioni, E.; Burnier, M.; Caulfield, M. J.; Cifkova, R.; Clément, D.; Coca, A.; Dominiczak, A.; Erdine, S.; Fagard, R.; Farsang, C.; Grassi, G.; Haller, H.; Heagerty, A.; Kjeldsen, S. E.; Kiowski, W.; Mallion, J. M.; Manolis, A.; Narkiewicz, K.; Nilsson, P.; Olsen, M. H.; Rahn, K. H.; Redon, J.; Rodicio, J.; Ruilope, L.; Schmieder, R. E.; Struijker-Boudier, H. A. J.; Zwieter, P. A.; Viigimaa, M.; Zanchetti, A.; *Reappraisal of European guidelines on hypertension*

management: a European Society of Hypertension Task Force document; Journal of Hypertension; 2009; Vol. 27 Nº: 00.

[31] Simón, A. (Coord.); Boletim do CIM – Novidades no tratamento da hipertensão; Ordem dos Farmacêuticos; Setembro/Outubro 2008.

[32] Gomez, J.; *Tudo Sobre a Diabetes*; 1ª edição; Arte plural edições; 2010; Cap. 1: 33-42.

[33] Flack, J. M.; Sica, D. A.; Bakris, G.; Brown, A. L.; Ferdinand, K. C.; Grimm, R. H.; Hall, W. D.; Jones, W. E.; Kountz, D. S.; Lea, J. P.; Nesbitt, S. D.; Saunders, E.; Scisney-Matlock, M.; Jamerson, K. A.; *Management of high blood pressure in blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement*; International Society on Hypertension in Blacks; 2010.

[34] Lurbe, E.; Cifkova, R.; Cruickshank, J. K.; Dillon, M. J.; Ferreira, I.; Invitti, C.; Kuzentsova, T.; Laurent, S.; Mancia, G.; Morales-Olivas, F.; Rascher, W.; Redon, J.; Schaefer, F.; Seeman, T.; Stergiou, G.; Wühl, E.; Zanchetti, A.; *Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension*; Journal of Hypertension; 2009; 27:1719–1742.

[35] Tocci, G.; Volpe, M.; *Modern clinical management of arterial hypertension: fixed or free combination therapies?*; High Blood Press Cardiovasc Prev.; 2011.

[36] Sander, G. E.; Giles, T. D.; *Resistant Hypertension: Concepts and Approach to Management*; Curr Hypertens Rep.; 2011.