



Universidade Do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Farmacoterapia da Hipertensão

Sheila Elisabeth Carvalho Silva Mendes

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2014



Universidade Do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Farmacoterapia da Hipertensão

Sheila Elisabeth Carvalho Silva Mendes

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2014

Agradecimentos

Antes de mais, agradeço profundamente á minha família, principalmente aos meus pais, por todo o esforço, apoio e dedicação incondicional. São sem dúvida os responsáveis pela minha vitória e persistência.

Agradeço a Deus pela força de vontade de continuar e nunca pensar em desistir, mesmo nos piores momentos.

Aos meus amigos, principalmente as minhas eternas WELLAS, a Rita, ao meu Bucha e ao Sillas que sempre me incentivaram e apoiaram nos momentos mais difíceis.

A todos vós agradeço profundamente por me lembrarem sempre das minhas capacidades e me incentivarem dia após dia até hoje.

Á maravilhosa equipa da Farmácia Flama que me acolheram de forma tão carinhosa e me proporcionaram momentos verdadeiramente magníficos.

Agradeço ao Professor/Orientador Rui Pinto pelas magníficas aulas na UALG e por ter aceitado o meu convite para orientar a minha tese.

Muito Obrigada!

Resumo

O aumento da prevalência das doenças cardiovasculares constitui atualmente um grave problema de saúde pública e são a principal causa de morte a nível mundial.

Os fatores de risco como as dietas ricas em gorduras e sal, sedentarismo, stress, tabagismo, excesso de consumo de álcool, dislipidémias ou hipertensão arterial, aumentam significativamente o risco de desenvolver este tipo de doenças.

A hipertensão arterial, condição em que a pressão sanguínea arterial se encontra permanentemente elevada, constitui o fator de risco quantitativamente mais influente no desenvolvimento de insuficiência cardíaca, enfarte de miocárdio, insuficiência renal e acidente vascular cerebral. Deste modo o seu tratamento e controlo assume importância central nas estratégias preventivas de doenças cardiovasculares.

A hipertensão arterial é normalmente dividida em duas categorias, a hipertensão arterial primária e secundária. A hipertensão primária ocorre em 90% a 95% dos casos sendo de origem multifatorial. A Secundária constitui apenas 5% a 10% dos casos de hipertensão e deve-se a uma doença subjacente.

Na maioria dos casos, o tratamento desta patologia exige o uso de fármacos antihipertensores, bem como a combinação entre esses para melhor eficácia terapêutica. Os principais grupos de fármacos anti-hipertensores são os inibidores do enzima de conversão da angiotensina, os antagonistas dos recetores da angiotensina, os bloqueadores dos canais de cálcio, os vasodilatadores, os diuréticos e os bloqueadores β . No entanto, mudanças no estilo de vida, como exercício físico, diminuição no consumo de sal, álcool e alimentos ricos em gorduras, cessação tabágica, Controlo da dislipidemia e da diabetes Mellitus etc, são essenciais para que o objetivo terapêutico seja alcançado.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares, Hipertensão arterial, Fármacos antihipertensores, Pressão arterial, Fatores de risco

Abstrat

The increased prevalence of cardiovascular disease is currently a major public health problem and is the leading cause of death worldwide.

Risk factors such as diets high in fat and salt, sedentary lifestyle, stress, smoking, excessive alcohol consumption, dyslipidaemia or hypertension, significantly increase the risk of developing such diseases.

A condition in which the arterial blood pressure is continuously raised, hypertension is the most influential factor of developing heart failure, acute myocardial infarction, renal failure and stroke. Thus their processing and control assumes central importance in cardiovascular disease prevention strategies.

Hypertension is usually divided into two categories, primary and secondary hypertension. Primary hypertension occurring in 90-95% of the cases and it's based on multifactorial origins. The secondary hypertension corresponds to 5-10% and is related with subjacent diseases

In most cases, treatment of this condition requires the use of Antihypertensors drugs, as well as the combination of these for better therapeutic efficacy. The main groups of antihypertensive agents are inhibitors of angiotensin converting enzyme, the angiotensin receptor antagonists, the calcium channel blockers, vasodilators, diuretics and β -blockers. However, changes in lifestyle, such as exercise, reduced salt intake, alcohol and foods high in fats, smoking cessation, control of dyslipidaemia and diabetes mellitus etc., are essential to achieve the desired therapeutic results.

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

Índice

1. Introdução	12
1.2. A HTA	12
1.2.1. HTA Primária.....	13
1.2.2. HTA Secundária	13
2. Classificação da HTA	14
3. Epidemiologia	19
3.1. Prevalência da HTA em Portugal	19
4. A raça negra.....	22
4.1 Prevalência da hipertensão na raça negra	22
5. Regulação da pressão arterial	23
5.1 Mecanismos de ação rápida.....	23
5.1.1. Baroreceptores.....	23
5.1.2. Quimiorreceptores	25
5.1.3. Hipotálamo e córtex cerebral.....	25
5.2. Mecanismos de ação lenta.....	26
5.2.1. Hormona antidiurética (ADH) ou vasopressina.....	27
5.2.2. Fatores que desencadeiam o mecanismo da sede	27
5.2.3 Resistência insulina/ Hiperinsulinémia	28
5.2.4. Péptido natriurético	28
5.2.5. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	29
5.2.6. Aldosterona	32
6. Patofisiologias associadas a ativação do SRAA.....	33
7. Sinais e Sintomas	34
8. Diagnóstico	35
8.1 Aconselhamento para uma medição correta da PA.....	36
8.2 Aparelhos de medição da PA no consultório e em Auto-medicação	37
9. Avaliação clínica do doente hipertenso	39
10. Tratamento da HTA	42
10.1 Tratamento não farmacológico da HTA	42
10.2 Tratamento farmacológica da HTA	44
10.2.1 Diuréticos	46

10.2.2	Diuréticos Inibidores da anidrase carbónica	47
10.2.3.	Diuréticos Osmóticos	50
10.2.4.	Tiazidas e seus derivados ou homólogos	52
10.2.5.	Diuréticos Pouparadores de potássio.....	56
10.2.6	Diuréticos da Ansa.....	59
10.2.7	Associação de Diuréticos.....	62
10.3.1	Modificadores do Eixo Renina-Angiotensina	63
10.3.2.	O Aliscireno	63
10.3.3.	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	65
10.3.4.	Antagonistas dos recetores AT-I da angiotensina II	69
10.3.5.	Bloqueadores dos canais cálcio.....	72
10.3.6.	Depressores da atividade Adrenérgica	75
10.3.6.1	Bloqueadores Alfa (α).....	75
10.3.6.2.	Bloqueadores Beta (β).....	77
10.3.6.3.	Fármacos de ação central - Agonistas α 2 centrais.....	81
10.2.4.	Vasodilatadores Diretos	83
10.2.3.5.	Outros medicamentos Anti-Hipertensores em estudo	88
11.	Monoterapia e associações Terapêuticas no tratamento da HTA	89
12.	Algoritmo de Tratamento da HTA	92
13.	Escolha do anti-hipertensor	95
14.	Indicações terapêuticas específicas	96
14.1.	Terapêutica nos idosos.....	96
14.2.	Terapêutica em indivíduos de raça negra	97
14.3.	Terapêutica na Mulher	97
14.3.1.	Contracetivos Orais	98
14.3.2.	Grávidas.....	98
15.	Hipertensão resistente á terapêutica.....	100
16.	Contributo do Farmacêutico na prevenção e tratamento da HTA.....	101
17.	Conclusão	103
	Bibliografia.....	104

Índice de Tabelas

Tabela 1 Classificação da pressão sanguínea segundo a JNC VII para adultos	15
Tabela 2 Classificações dos níveis da PA no consultório (mmHg)	15
Tabela 3. Fatores de Risco Cardiovascular.....	40
Tabela 4. Principais causas da HTA secundária.....	40
Tabela 5. Medicamentos a preferir em condições específicas.....	95

índice de Imagens

.Figura 1. Taxa de mortalidade em Portugal (% total, todas as idade e sexo).....	19
Figura 2. Valores médios da PAS, em mmHg de indivíduos maiores de 25 anos.....	22
.Figura 1. Taxa de mortalidade em Portugal (% total, todas as idade e sexo).....	19
Figura 2valores médios da PAS, em mmHg de indivíduos maiores de 25 anos.....	22
Figura 3. Anatomia do rim	26
Figura 4 Angiotensina (1-7) e recetor Mas.....	30
Figura 5. Sistema renina-Angiotensina-Aldosterona	Erro! Marcador não definido.
Figura 6. Principais órgãos-alvo da HTA.....	34
Figura 7. Diagnóstico da HTA	35
Figura 8. Medição correta da pressão arterial	37
Figura 9 Principais lesões órgão-alvo da HTA.....	39
Figura 10. Teste de rotina antes de iniciar-se a terapêutica anti-hipertensiva.....	41
Figura 11. Modificação do estilo de vida no controlo da HTA.....	43
Figura 12. Estrutura química dos diuréticos inibidores da anidrase carbónica	47
Figura 13. Estrutura química dos diuréticos osmóticos Manitol e Glicerol	50
Figura 14. Estruturas químicas de algumas tiazidas e seus análogos.....	52
Figura 15 Estrutura química dos diuréticos poupadores de potássio.....	56
Figura 16. Estrutura química dos diuréticos da Ansa.....	59
Figura 17. Estrutura química do fármaco inibidor da renina Aliscireno	63
Figura 18. Estrutura química dos Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	66
Figura 19. Estrutura química dos fármacos Antagonistas dos receptores AT-I da angiotensina II.....	69
Figura 20. Estrutura química dos bloqueadores α não seletivos	75
Figura 21. Estrutura química de alguns bloqueadores α_1 seletivos.....	75
Figura 22. Estrutura química dos fármacos antihipertensores bloqueadores β	78
Figura 23. Estrutura química dos fármacos Agonistas α_2 centrais	81
Figura 24. Estrutura química dos fármacos anti-hipertensores vasodilatadores.....	84
Figura 25. Monoterapia vs estratégia de combinação de medicamentos para manter a PA ideal	90
Figura 26. Possíveis combinações de medicamentos anti-hipertensivos	91
Figura 27. Início de mudanças de estilo de vida e tratamento anti.-hipertensor	92
Figura 28. Estratificação do risco CV total em categoriasde risco baixo, moderado, alto e muito alto	93
Figura 29Algoritmo de tratamento da HTA.	94

Lista de Abreviaturas

ADH – Hormona Anti-Diurética

AINE – Anti – Inflamatórios Não Esteroides

ANG I – Angiotensina I

ANG II – Angiotensina

ARA - Antagonistas dos Recetores da Angiotensina

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BCC – Bloqueadores dos Canais de Cálcio

CSP - Cuidados de Saúde Primários

CV – Cardiovascular

ECA – Enzima Conversora da Angiotensina

ESC – Sociedade de Cardiologia

ESH- Sociedade Europeia da Hipertensão

FR – Fatores de Risco

HTA – Hipertensão Arterial

HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda

IECA – Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

IM – Intra Muscular

IV – Intra venosa

JNC –Joint National Committee

LOA- Lesão Órgão Alvo

MAPA - Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

mmHg – Milímetros de Mercúrio

MRPA - Monitorização residencial da pressão arterial

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica Arterial

PAP - Prevalência, Conhecimento e Controlo da HTA em Portugal

PAS – Pressão Arterial Sistólica

pH – Potencial de Hidrogénio

RAM – Região Autónoma da Madeira

SM – Síndrome Metabólica

SNC – Sistema Nervoso Central

TFG- Taxa de Filtração Glomerular

1. Introdução

Vivemos atualmente num ambiente de rápida mudança e em todo o mundo a saúde humana tem sofrido severas consequências devido a importantes fatores como o envelhecimento demográfico, a rápida urbanização e a globalização de estilos de vida cada vez menos saudável. Cada vez mais vemos que os países desenvolvidos e com recursos enfrentam os mesmos problemas de saúde que os menos favorecidos. É notável o aumento das doenças não transmissíveis em todos os países, independentemente das condições económicas, como as doenças cardiovasculares, o cancro, a diabetes, doenças crónicas renais e pulmonares, em comparação com as doenças infecciosas que já não são as principais causas de mortalidade no mundo.

Uma das principais e mais importantes causas de doenças cardiovascular é a hipertensão arterial (HTA) ou também conhecida como pressão arterial elevada.

1.2. A HTA

A HTA é a condição em que a pressão sanguínea encontra-se permanentemente elevada. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), afeta atualmente um bilião de pessoas no mundo sendo o fator de risco (FR) quantitativamente mais influente no desenvolvimento de insuficiência cardíaca, enfarte de miocárdio, insuficiência renal (IR) e acidente vascular cerebral (AVC). Estudos estimam que a pressão sanguínea elevada é responsável pela morte de 9,4 milhões de pessoas todos os anos¹.

A prevalência da HTA aumenta progressivamente com a idade e está fortemente relacionada com os comportamentos de risco, tais como maus hábitos alimentares, excesso de peso, pouca atividade física, stress, consumo excessivo de álcool, bem como outros fatores como a etnia ou a genética.

Deste modo quando falamos da etiologia desta patologia classificamo-la em hipertensão primária e hipertensão secundária.

1.2.1. HTA Primária

Na hipertensão primária (ou essencial), que ocorre em 90% a 95% dos casos, a causa é de origem multifatorial (incluindo mecanismos hemodinâmicos, neuronais, renais e hormonais) e deste modo o tratamento consiste na normalização dos valores da pressão arterial com medidas farmacológicas e não farmacológicas (mudanças do estilo de vida).

1.2.2. HTA Secundária

A Hipertensão secundária, proveniente de uma doença subjacente, ocupa cerca de 5% a 10% dos casos de pressão sanguínea elevada. Ao contrário da hipertensão essencial alguns fatores que desencadearam a secundária podem ser tratados ou pelo menos corrigidos. Entre as causas mais comuns que desencadeiam este tipo de hipertensão encontra-se a constrição da artéria renal a coartação da aorta, o feocromocitoma e o hiperaldosterismo primário. Alguns medicamentos podem também levar ao aumento da pressão sanguínea como o caso dos glucocorticoides, alguns AINE's, vasoconstritores, ciclosporinas, contraceptivos orais, entre outros, podendo desencadear a hipertensão secundária ou agravar a hipertensão primária pré-existente^{2,3}.

Mudanças no estilo de vida, tais como, realização de exercícios físicos, alteração de hábitos alimentares como por exemplo a redução do consumo de sal e álcool, etc, contribuem consideravelmente para diminuição dos níveis de HTA.

Nas ultimas décadas, a melhoria da informação às populações e um maior numero de indivíduos submetidos a tratamento e controlo da HTA levaram a uma diminuição das mortes hospitalares por insuficiência cardíaca nos países desenvolvidos. No entanto os níveis de controlo da doença nos países subdesenvolvidos são abaixo dos desejáveis certamente devido às condições nos sistemas de saúde. Cerca de 30% dos adultos desconhecem que têm hipertensão arterial, mais de 40% dos indivíduos hipertensos não estão a ser tratados e dois terços dos hipertensos tratados não estão a receber tratamento adequado⁴.

Deste modo, é cada vez mais importante enfatizar a importância da adesão à terapêutica, de forma adequada, a fim de aumentar os níveis de controlo, tratamento e qualidade de vida dos doentes hipertensos.

Pretendo deste modo abordar no presente documento as diferentes farmacoterapias utilizadas atualmente no tratamento da HTA nos diferentes grupos, descrevendo os diferentes fármacos bem como as principais situações em que são empregues.

2. Classificação da HTA

As entidades responsáveis pela classificação de um indivíduo hipertenso, em geral, são ditados pela série do The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Partindo do JNC V, publicado em 1992, a Hipertensão Arterial Sistólica (HAS) baixou para pressão sistólica igual ou acima de 140 mmHg e/ou pressão diastólica igual ou superior a 90 mmHg e a OMS também orientou os mesmos valores a partir de 1999⁵.

Em 2003 foi publicado o VII JNC apresentando uma proposta de classificação tendo em vista estudos que demonstraram que indivíduos com pressão sistólica entre 120 e 139 mmHg e/ou pressão diastólica entre os 80 e 89 mmHG apresentavam maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, sendo classificados como pré-hipertensas. No quadro 1, apresentado a seguir, temos as diferentes categorias descritas pela JNC VII e para além da nova classificação, através de extensivas revisões da literatura, os autores chegaram a 3 conclusões mais importantes: 1) indivíduos com 55 anos de idade, que são considerados normotensos, têm cerca de 90% qde probabilidade de desenvolver hipertensão ao longo da vida; 2) indivíduos com idade entre os 40 e 70 anos, a cada aumento de 20 mmHg na pressão sistólica e 10 mmHg na diastólica, para pressões iniciais de 115/75 mmHg duplicava-se o risco de doenças cardiovasculares e 3) indivíduos com 50 anos ou mais a pressão sistólica assume um papel mais importante no risco de doenças cardiovasculares do que a pressão diastólica⁶.

Tabela 1 Classificação da pressão sanguínea segundo a JNC VII para adultos⁶.

Categoria	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	<120	<80
Pré-hipertensão	120-139	80-89
Hipertensão - Fase1	140-159	90-99
Hipertensão - Fase2	≥160	≥100

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio

Novas orientações foram apresentadas recentemente no JNC 8, publicado em Dezembro de 2013, para o tratamento da hipertensão no adulto.

Nesta nova análise, o grupo de especialistas estabelece alvos menos agressivos no controle da hipertensão arterial do que o JNC VII e faz algumas alterações na farmacoterapia inicial da maioria dos pacientes diagnosticados com hipertensão.

O controlo da Hipertensão Arterial faz-se levando em conta a idade do individuo tendo diferenças, em relação ao JNC VII, nos pacientes com diabetes e insuficiente renal crónica onde os valores ideais máximos de pressão sanguínea passaram dos 130/80 mmHg para 140/90 mmHg.

Tabela 2 Classificações dos níveis da PA no consultório (mmHg)⁷

Categoria	Sistólica	--	Diastólica
Ótima	<120	E	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
HT de grau 1	140-159	e/ou	90-99
HT de grau 2	160-179	e/ou	100-109
HT de grau 3	≥180	e/ou	≥110
HT sistólica isolada	≥140	E	<90

O JNC 8, segundo o Dr. Paul A. James (University of Iowa, Iowa City), um dos autores das novas recomendações, baseia-se em:

“Tratar os níveis pressóricos para 150/90 mmHg em pacientes acima de 60 anos de idade e para 140/90 mmHg para todos os outros pacientes; simplificando o regime de medicamentos usados. O importante mesmo é alcançar essas metas, monitorar e controlar os níveis pressóricos dos pacientes”⁷.

A linha segundo a qual foi orientada o JNC 8 baseou-se em torno de três fatores, o início da terapia, o tratamento medicamentoso e a diferença entre os diferentes medicamentos, salientando seus benefícios e seus efeitos colaterais.

Partindo destes pontos formaram-se a base para as nove recomendações discutidas em profundidade no JNC VIII e atribuídas a uma pontuação tanto para a força da recomendação, quanto para as evidências que suportam essas orientações. São elas:

Recomendação 1

Pacientes com 60 anos ou mais, iniciar o tratamento farmacológico a fim de diminuir a pressão arterial sistólica ≥ 150 mmHg ou a pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg para uma meta de PAS < 150 mmHg e uma meta de PAD < 90 mmHg.

Recomendação 2

Pacientes com < 60 anos, iniciar tratamento farmacológico para reduzir a pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg para uma meta < 90 mmHg;

Recomendação 3

Pacientes com < 60 anos, iniciar tratamento farmacológico para reduzir a pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg para uma meta < 140 mmHg.

Recomendação 4

Pacientes a partir dos 18 anos com doença renal crônica (DRC), iniciar o tratamento farmacológico para reduzir a pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg para uma meta de PAS < 140 mmHg e uma meta de PAD < 90 mmHg.

Recomendação 5

Pacientes a partir dos 18 anos com diabetes, iniciar o tratamento farmacológico para reduzir a PAS ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg para uma meta de PAS < 140 mmHg e uma meta de PAD < 90 mmHg;

Recomendação 6

Pacientes não-negros, incluindo os com diabetes, o tratamento anti-hipertensivo inicial deve ser com um diurético tiazídico, um bloqueador dos canais de cálcio (CCB), um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou um antagonista dos recetores da AT1 da angiotensina II (ARAs);

Recomendação 7

Pacientes negros, incluindo os com diabetes, o tratamento anti-hipertensivo inicial deve ser com um diurético tiazídico ou com um BCC;

Recomendação 8

Pacientes a partir dos 18 anos, com DRC, inicial ou em terapia, o tratamento anti-hipertensivo deve incluir um inibidor da ECA ou um BRA, para melhorar as condições renais, independentemente de raça ou do status da diabetes.

Recomendação 9

O principal objetivo do tratamento da hipertensão é atingir e manter as metas estabelecidas da pressão arterial. Se o objetivo não é alcançado dentro de um mês de tratamento, aumentar a dose do fármaco inicial ou adicionar uma segunda medicação entre uma daquelas citadas na recomendação 6. O médico deve continuar a avaliar a PA do paciente

e ajustar o regime de tratamento até que o objetivo seja alcançado. Se o objetivo não pode ser alcançado com duas medicações, adicionar e titular uma terceira medicação a partir da lista fornecida. Não usar um IECA e um BRA num mesmo paciente. Se o objetivo da pressão arterial não for alcançado apenas com os medicamentos citados na recomendação 6, devido a uma contraindicação ou à necessidade de usar mais de três medicamentos, deve-se usar anti-hipertensivos de outras classes (por exemplo, betabloqueadores, antagonistas da aldosterona, etc.). O encaminhamento para um especialista em hipertensão arterial pode ser indicado para pacientes nos quais a meta da pressão arterial não pode ser alcançada usando a estratégia acima ou para o tratamento de pacientes complicados para os quais é necessária uma consulta clínica adicional⁷ (Figura 29).

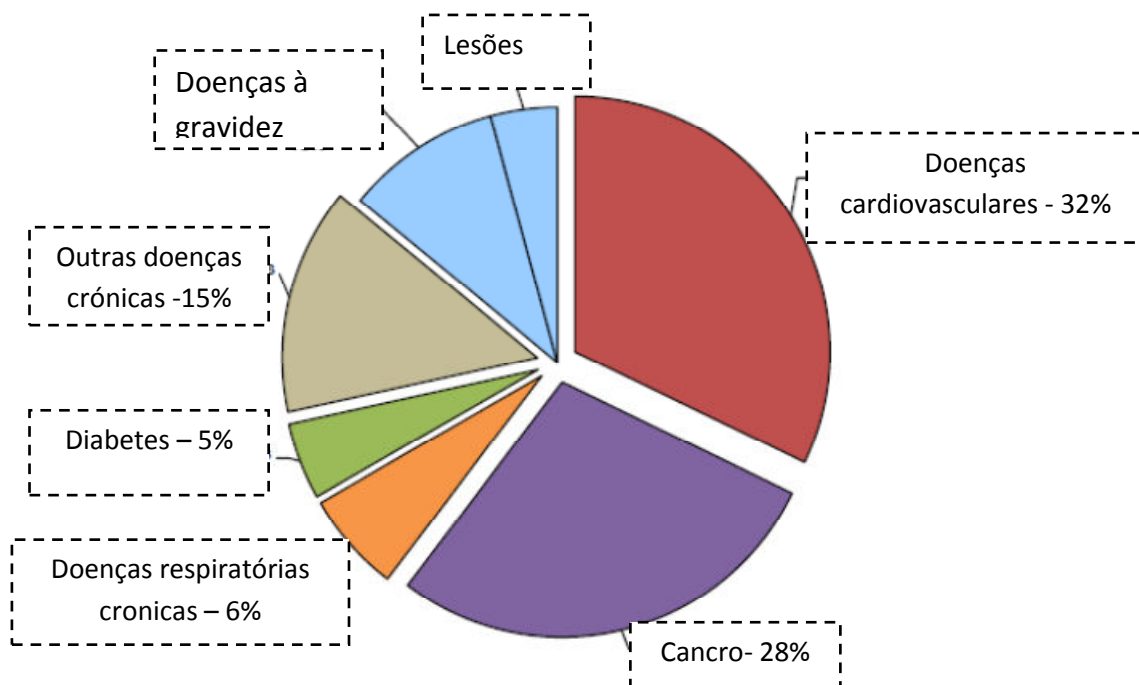
Serão abordados, mais adiante, os diferentes fármacos utilizados no tratamento da hipertensão bem como as diferentes situações em que devem e/ou podem ser usadas.

3. Epidemiologia

3.1. Prevalência da HTA em Portugal

A HTA constitui atualmente o problema de saúde pública mais relevante em Portugal, sendo responsável por um elevado número de complicações cerebrais e cardiovasculares, destacando-se estas como as principais causas de morte no país.

Sendo considerada uma doença comum, que vem aumentando ao longo dos anos, é extremamente necessário sensibilizar a população para os riscos que advêm desta epidemia.



.Figura 1. Taxa de mortalidade em Portugal (% total, todas as idade e sexo) ⁸

Existem, em Portugal, estudos que analisaram a prevalência da hipertensão arterial no país, no entanto segundo o Prof. Luis Martins, Diretor da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e anterior presidente da SPH, “é ainda necessário atualizar melhor os dados que existem, pois a HTA é uma situação evolutiva”⁹.

O estudo sobre a prevalência, conhecimento e controlo da HTA em Portugal (PAP), realizado no ano 2003, com uma amostra significativa da população de Portugal continental, revelou uma prevalência de HTA de 42,1%. A proporção de homens hipertensos foi significativamente superior a de mulheres, 49,5% versus 38,9%, respectivamente. Constatou-se assim um aumento da prevalência da HTA ao longo dos grupos etários, com um valor mínimo de 11,1% no grupo etário dos 18 aos 24 anos e um valor máximo de 84,1% nos participantes com mais de 74 anos, apurando-se que as discrepâncias registadas entre sexos se atenuaram com o avançar da idade.

Os resultados obtidos deste estudo foram:

- 45,7% dos hipertensos desconhecia sê-lo;
- Apenas 39,1% estava a ser tratado;
- Apenas 11,2% tinha a hipertensão controlada;
- 50% dos participantes apresentavam excesso de peso ou obesidade.

Outro estudo foi realizado em 2008, de forma a actualizar os dados do PAP, tendo obtido os seguintes resultados:

- Houve um incremento na prevalência da HTA a nível nacional para os 45,6%;
- Aumento da proporção de hipertensos que desconheciam sê-lo para 64%;
- A percentagem de doentes em tratamento decresceu para 33,9%
- Apenas 7,6% tinha a doença controlada⁹.

No ano 2006/2007, a região autónoma dos Açores (RAA) fez parte de um novo estudo, realizado a nível nacional, cujo objetivo foi estimar a prevalência de HTA nos utentes adultos dos Cuidados de Saúde Primários (CSP). Foram assumidos, como valores de referência nacionais, os encontrados no estudo *PAP* já mencionados.

Os açores registaram, em relação a Portugal continental (44,7%) e a Região Autónoma da Madeira (RAM) (48,1%) os seguintes resultados:

- Menos prevalência de HTA (35,2%) sendo 80,9% do sexo masculino e 89,7% do sexo feminino;
- 61% dos hipertensos açorianos conheciam o diagnóstico;
- 57,9% dos utentes hipertensos dos CSP, da RAA, estavam a ser medicados:
- 35% dos pacientes hipertensos tinha a HTA controlada.

A partir dos dados obtidos foi possível concluir que existe uma proximidade entre o sistema de saúde e a população de RAA contribuindo de forma favorável no diagnóstico, prevenção e tratamento da HTA, considerando o contexto nacional.

.Apesar das inúmeras campanhas e alertas á população para a prevenção desta patologia, a HTA continua a constituir um importante problema de saúde publica em Portugal, sendo expetável que o panorama socio-económico atual promova o aumento do numero de doentes não controlados, devido a falta de capacidade para adquirir medicação e as escolhas alimentares serem cada vez mais baseadas no preço dos alimentos e menos na sua qualidade.

O primeiro e principal passo no combate desta patologia é certamente a sua deteção, no entanto é de extrema importância referir que existe um conjunto de medidas preventivas que devem ser levadas em conta no âmbito das intervenções de combate á patologia e suas consequências. Tais medidas e consequências serão citadas noutra capítulo deste documento.

4. A raça negra

4.1 Prevalência da hipertensão na raça negra

Vários dados publicados sugerem que a prevalência e gravidade da HTA é mais elevada nos indivíduos de raça negra, comparativamente aos caucasianos, apontando os negros como os mais propensos a desenvolver doenças cardiovasculares.

Uma vasta lista de possíveis razões para esta diferença acabam por sugerir que o real motivo é ainda desconhecido, no entanto a HTA sensível á ingestão de sal parece ser mais frequente nos doentes de raça negra e há dados que sugerem uma maior eficácia de um determinado grupo de anti-hipertensores, diuréticos e os bloqueadores dos canais de cálcio, em comparação com outros fármacos anti-hipertensores.

Estudos publicados relatam que indivíduos de etnia negra parecem apresentar um defeito hereditário na captação celular de sódio e cálcio, assim como seu transporte renal, o que pode ser atribuído à presença de “um gene poupador de sódio” que leva ao influxo celular de sódio e ao efluxo celular de cálcio, facilitando deste modo o aparecimento da HTA. No entanto outros estudos focam na diferença hábitos alimentares, *status* socio-económico, oportunidades educacionais, visões culturais de saúde e doença etc...como fatores que contribuem em larga escala para a diferença nos valores de PA.

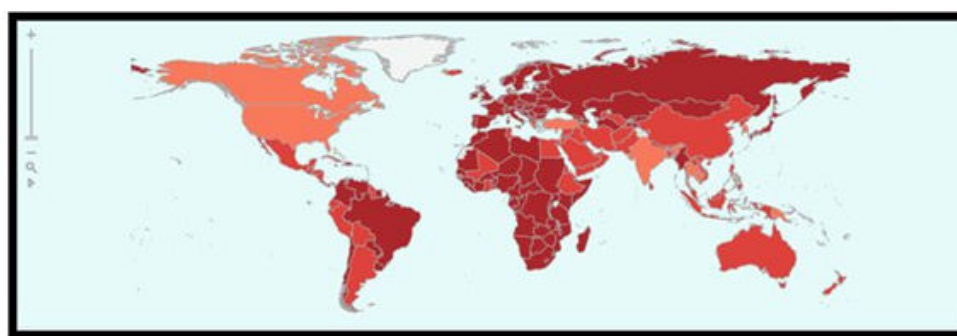


Figura 2 valores médios da PAS, em mmHg de indivíduos maiores de 25 anos

5. Regulação da pressão arterial

A função global do sistema cardiovascular é entregar sangue aos tecidos, de modo que o oxigênio e nutrientes possam ser fornecidos e os dejetos metabólicos removidos. O fluxo sanguíneo aos tecidos é impulsionado pela diferença de pressão entre as circulações arterial e venosa. A pressão arterial é a força impulsora do fluxo sanguíneo e deve ser mantida em um nível alto e constante. A pressão arterial depende diretamente do débito cardíaco, quantidade de sangue bombeada pelo coração por minuto, e da resistência periférica total, dada pelos vasos sanguíneos.

A regulação da pressão arterial é mediada por dois mecanismos principais: os de ação rápida (Neurais) e os de ação lenta (hormonais)¹⁰.

5.1 Mecanismos de ação rápida

Os mecanismos de ação rápida estão diretamente ligados a reflexos neurais, que modificam as variáveis hemodinâmicas determinando assim a pressão arterial. O órgão alvo neste caso é o próprio coração.

Os principais mecanismos de curta ação da regulação da pressão sanguínea são:

- Barorreceptores
- Quimiorreceptores
- Centros encefálicos superiores: O hipotálamo e o córtex cerebral

5.1.1. Barorreceptores

O centro de controle cardiovascular, localizado no tronco encefálico, mantém o fluxo sanguíneo adequado ao encéfalo e ao coração. As informações provêm de recetores sensitivos periféricos. Os principais recetores envolvidos na regulação da pressão arterial são mecanorreceptores sensíveis ao estiramento, conhecidos como barorreceptores, localizados em vasos do sistema arterial, que apresentam as mais altas propriedades elásticas, ou seja, o arco aórtico e o seio carotídeo¹¹.

A função primordial dos barorreceptores é manter a pressão arterial estável, dentro de uma estreita faixa de variação, esteja o indivíduo em movimento ou em repouso. Deste modo, exercem uma importante regulação reflexa da frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), da contratilidade miocárdica, da resistência vascular periférica (RVP) e, conseqüentemente, da distribuição regional do fluxo sanguíneo. Estes recetores estão tonicamente ativos e disparam potenciais de ação continuamente nas pressões arteriais normais. Quando a pressão arterial aumenta ocorre o estiramento da membrana dos barorreceptores e a taxa de disparo dos potenciais aumenta, do mesmo modo, quando há uma diminuição da pressão a taxa de disparo dos potenciais também diminui¹¹.

Os potenciais de ação dos barorreceptores viajam até o centro de controle cardiovascular localizado no bulbo via neurónios sensitivos. O centro interpreta as informações recebidas e programa uma resposta. A resposta é muito rápida, uma vez que se utiliza as vias neurais, provocando alterações no DC e na resistência periférica total para normalizar a PA.

A resposta eferente é transmitida via neurónios do sistema nervoso autónomo simpático e parassimpático. O sistema nervoso simpático (SNS) aumenta sua atividade em resposta da diminuição da pressão arterial desencadeando um aumento da FC no nóculo sinoatrial, uma diminuição no tempo de condução do impulso no nóculo atrioventricular, um aumento da contratilidade cardíaca aumentando assim o DC, além disso, a atividade simpática atua nas arteríolas e veias originando um aumento da resistência periférica total e do retorno venoso. Simultaneamente haverá efeito da atividade do SNS na macula densa nas paredes das células justaglomerulares que estimula a secreção de renina. Mais adiante será abordado o papel desta importante enzima na regulação da pressão arterial¹².

No que diz respeito ao sistema nervoso parassimpático (SNP), este é estimulado por aumento da pressão arterial sanguínea. O aumento da sua atividade aumenta a FC ao atuar sob o nóculo sinoatrial, bem como a força de contração. Assim sendo há uma diminuição do débito cardíaco e conseqüentemente da pressão arterial.

5.1.2. Quimiorreceptores

Outros recetores periféricos, além dos barorreceptores, podem modular a pressão arterial. Os quimiorreceptores arteriais respondem a alterações como a diminuição do pH (acidose), valores baixos de níveis de oxigênio etc. Este conjunto de alterações aumentam a pressão arterial e em resposta os quimiorreceptores diminuem o ritmo cardíaco (bradicardia), aumentam a RVP (transportam oxigênio sob alta pressão para uma maior troca tecidual) e promovem a vasodilatação pulmonar a fim de diminuir a PA¹³.

5.1.3. Hipotálamo e córtex cerebral

Os centros encefálicos superiores, como o hipotálamo e o córtex cerebral também participam na regulação da pressão sanguínea. O hipotálamo promove as respostas vasculares envolvidas no processo de regulação da temperatura corporal e outras respostas como o da resposta pela fuga-ou-luta, gerando stress. As respostas emocionais e adquiridas ao longo da vida pelo indivíduo, podem originar-se no córtex cerebral e serem expressas por respostas circulatórias, como o desmaio ou o rubor.

A síncope vasovagal (fraqueza) é um dos reflexos na qual pode ser desencadeada quando por exemplo um indivíduo vê sangue ou uma agulha. Nestas situações ocorre um aumento da atividade parassimpática e uma diminuição da atividade simpática, a frequência cardíaca diminui e ocorre a vasodilatação generalizada. O DC e a RVP diminuem, provocando uma quebra abrupta de da pressão sanguínea. Sem sangue suficiente para o encéfalo o indivíduo desmaia¹¹.

A regulação da PA está intimamente ligada à regulação do equilíbrio de líquidos corporais pelos rins, mas esta é uma resposta humoral bem mais lenta às alterações da PA.

5.2. Mecanismos de ação lenta

Os mecanismos de ação lenta são mecanismos hormonais e fundamentalmente ligados à volêmia. Quando não ocorre adaptação da pressão arterial de forma rápida, desenvolve-se um predomínio do sistema renal. Sempre que ocorre um aumento no volume de líquido extracelular e a pressão arterial sanguínea aumenta, os rins atuam por meio de um mecanismo que aumenta a diurese (eliminação de água através da urina) e a natriurese (eliminação de sal através da urina) com a finalidade de controlar a pressão para valores normais. Do mesmo modo, quando a pressão arterial cai abaixo dos valores normais, os rins atuam de forma a reter água e sal a fim de elevar o seu valor.

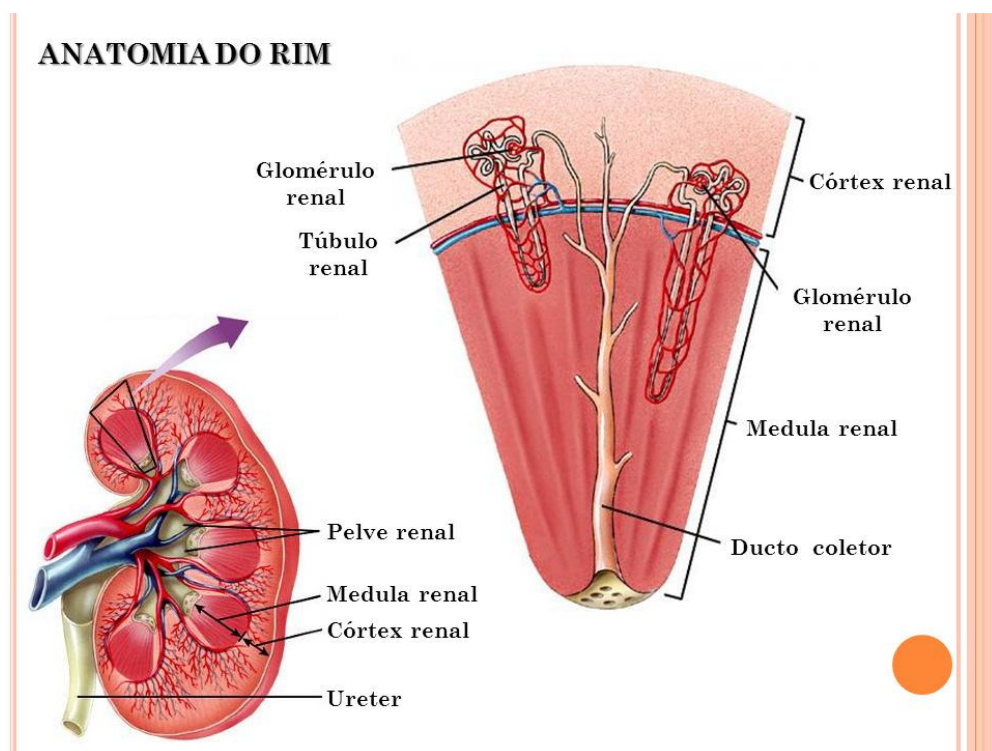


Figura 3. Anatomia do rim ¹⁴

Os principais mecanismos de regulação a longo prazo da PA são:

- A hormona antidiurética (ADH) ou vasopressina
- Fatores que desencadeiam o mecanismo da sede
- Resistência insulina/ Hiperinsulinémia
- Péptido natriurético
- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- Aldosterona

5.2.1. Hormona antidiurética (ADH) ou vasopressina

A hormona ADH é libertada pelo lóbulo posterior da hipófise e tem como principais funções a regulação da osmolaridade dos líquidos corporais e da pressão arterial. No organismo, existem dois tipos de recetores para a ADH, os recetores v1, presente nos vasos sanguíneos, e os recetores v2, presente nas células principais dos ductos coletores renais. O recetor V1, quando ativo, produz constrição das artérias e aumento da resistência periférica total enquanto o v2 aumenta a expressão de aquaporinas, canais de água, no tubo contornado distal e no tubo coletor, estimulando a reabsorção de água livre, tendendo a diluir o plasma e reequilibrar a osmolaridade, favorecendo o aumento da pressão arterial¹⁵.

5.2.2. Fatores que desencadeiam o mecanismo da sede

O único mecanismo natural capaz de reverter a volémia é o mecanismo da sede. A sede é uma expressão comportamental do mecanismo de regulação volémica e, portanto do controle da pressão arterial a longo prazo, do controle da osmolaridade e intrinsecamente ligado ao controle da volémia.

A presença de sódio na circulação sanguínea produz aumento da volémia por aumento da osmolalidade, estimulando o centro da sede no hipotálamo aumentando a produção da hormona antidiurética.

A estimulação do centro da sede leva a que um individuo ingira água em quantidade suficiente para diluir o sal a concentrações normais. Considerando esses fatores e acrescentando o fato de que a eliminação renal de sódio é mais lenta do que a eliminação de

água, será fácil compreender o porquê da ingestão excessiva de sal aumentar mais a pressão sanguínea do que a ingestão de grandes quantidades de água.

5.2.3 Resistência insulina/ Hiperinsulinemia

A resistência a insulina é um fenômeno de reconhecida importância na patogênese da diabetes Mellitus tipo 2, estando ainda associada a diversas entidades patológicas de que se destaca a hipertensão arterial bem como a obesidade e outros fatores de risco vascular.

A resistência á insulina leva a uma disfunção do endotélio da artéria, que é a camada mais interna de um vaso sanguíneo. O endotélio produz uma serie de substâncias que atuam localmente ou á distancia. Uma das mais importantes substâncias produzidas pelo endotélio é óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador. A insulina é também um potente vasodilatador pois induz a produção de óxido nítrico contribuindo para a vasodilatação. Numa situação de resistência á insulina essa indução está comprometida, causando uma diminuição da produção e libertação do óxido favorecendo deste modo a hipertensão arterial. Além do mais, outras substancias como a endotelina, produzidas pelo próprio endotélio, são vasoconstritoras, ou seja, contribuem ativamente para a constrição da artéria. De forma clara conclui-se que o desequilíbrio entre a produção de NO e a endotelina irá contribuir para o desenvolvimento da hipertensão num individuo

Para além dos distúrbios causados no endotélio, numa situação de hiperinsulinemia, a insulina atua sobre diferentes sistemas afetando a pressão arterial. Sua ação passará pelo sistema nervoso simpático causando a vasoconstrição e aumento do débito cardíaco, influenciará na retenção de água/sódio nos túbulos renais distais, contribuindo para a expansão de volume e irá, também, estimular a proliferação da musculatura lisa da parede arterial, diminuindo o lúmen do vaso. Todos esses mecanismos contribuem ativamente para o aumento da pressão arterial¹⁶.

5.2.4. Péptido natriurético

Em condições normais, a libertação 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 ativo de sódio e potássio na musculatura lisa arterial provocando o aumento do volume plasmático e HTA¹⁷.

5.2.5. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Muitos estudos experimentais efetuados ao longo dos anos demonstraram a grande importância do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na fisiopatologia de doenças cardiovasculares, nomeadamente a hipertensão e a insuficiência cardíaca, contribuindo para o desenvolvimento de um conjunto de novos fármacos utilizados atualmente no tratamento destas patologias.

O SRAA constitui uma cascata hormonal envolvida no controlo da pressão arterial, volémia e equilíbrio hidroelectrolítico. A desregulação do SRAA desempenha um papel muito importante na patogénese de doenças renais, cardiovasculares, como acima referido.

Os principais elementos da cascata englobam o angiotensinogénio, a renina, a angiotensina I (ANG I), a enzima conversora da angiotensina (ECA) e a angiotensina II (ANG II).

A produção do angiotensinogénio é estimulada em resposta aos glucocorticoides, estrogénios e citocinas inflamatórias, circulando no plasma como um péptido biologicamente inativo, servindo de substrato à renina.

A renina regula a etapa limitante do SRAA ao clivar a porção N-terminal do angiotensinogénio para formar o decapeptido inativo Ang.I e é sintetizada por células justaglomerulares como uma prohormona. A renina ativa forma-se a partir da remoção proteolítica de um segmento péptido na região N-terminal da prorenina, o precursor da renina. A secreção da renina ativa é regulada principalmente pelos seguintes fatores:

1) Alterações na concentração de cloreto de sódio (NaCl) detetadas pela mácula densa do tubo distal (que juntamente com as células justaglomerulares formam o aparelho justaglomerular);

2) Mecanismo baroreceptor renal na arteríola aferente sensível a alterações da pressão de perfusão renal;

3) Estimulação nervosa simpática via recetores adrenérgicos β -1;

4) Feedback negativo por ação direta da Ang.I nas células justaglomerulares.

A secreção de renina é estimulada por reduções da pressão de perfusão ou do conteúdo de NaCl e por aumento da atividade simpática.

A enzima conversora de angiotensina (ECA) ativa um vasoconstritor potente ao converter a Ang.I em Ang.II. Exerce ainda um efeito antivasodilatador ao inativar o sistema das cininas (bradicinina, substância P).

A angiotensina II (Ang.II) tem origem no pulmão e localmente em vários tecidos (rins, coração, cérebro, adrenais e vasos). O seu tempo de semivida é curto (~ 2 min) devido à rápida clivagem em Ang.III e IV, através da remoção de aminoácidos da porção N-terminal pelas aminopeptidases. Existe ainda um heptapéptido [Ang.(1-7)] formado a partir da Ang.I ou da clivagem da porção C-terminal da Ang.II, por ação de carboxipeptidases, uma das quais possui homologia estrutural com a ECA, designando-se ECA2. Ao contrário da ECA, esta enzima leva à formação de péptidos com efeitos predominantemente vasodilatadores, nomeadamente, a Ang.(1-7), que atua em recetores específicos (recetor Mas) que exercem uma ação vasodilatadora e cardioprotectora.

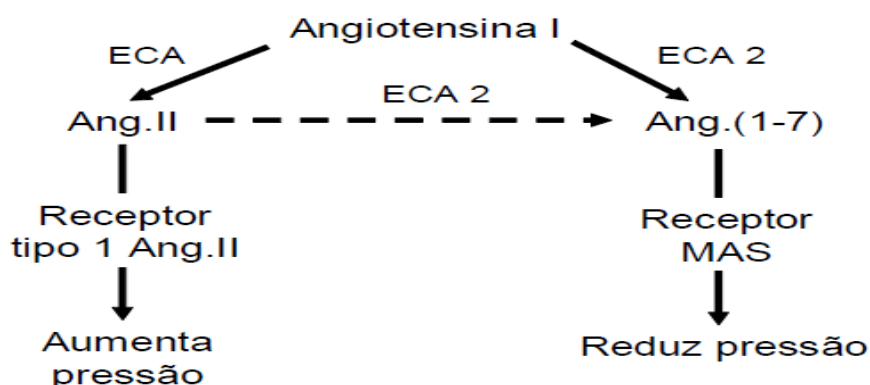


Figura 4 Angiotensina (1-7) e recetor MAS ¹⁸

Os efeitos vasoconstritores da Ang.II devem-se à sua ligação aos recetores tipo 1, porém, já foram identificados até à data quatro tipos diferentes de recetores de angiotensina.

Os recetores tipo 1 (AT1-R) medeiam a maioria dos efeitos fisiológicos e patofisiológicos atribuídos à Ang.II. A ligação a estes recetores, amplamente distribuídos pelo organismo, resultam em vasoconstrição, inflamação, stress oxidativo, transcrição de fatores de crescimento responsáveis pela proliferação celular, efeitos cardiovasculares, estimulação da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), efeitos renais (aumento da reabsorção de sódio no tubo proximal; inibição da libertação da renina; vasoconstrição arteriolar renal, preferencialmente da arteríola eferente, com consequente aumento da taxa de filtração glomerular e redução do fluxo sanguíneo renal), libertação da hormona antidiurética (ADH) na hipófise posterior, efeitos no córtex da suprarenal com libertação de aldosterona na zona glomerulosa e retenção de sódio e água a nível do tubo distal.

Os recetores tipo 2 (AT2-R) são abundantes em vários tecidos durante o período fetal, mas o seu número diminui após o nascimento. A ativação destes recetores produz efeitos benéficos, como vasodilatação, anti-proliferação (fibroblastos, endotélio, miócitos), melhoria da função cardíaca e diminuição da reabsorção de sódio no tubo proximal.

Em relação aos recetores tipo 3 (AT3-R), sua função não está bem documentada, mas os recetores tipo 4 (AT4-R) induzem a libertação do inibidor do ativador de plasminogénio 1 (IAP-1) através da ligação da Ang.II e seus péptidos N-terminais (Ang. III e IV).

A Ang. II pode ainda interferir com toda a sinalização intracelular dos recetores de insulina, impedindo a deslocação dos recetores de glicose, sendo assim uma das bases fisiopatológicas da insulinoresistência¹⁸.

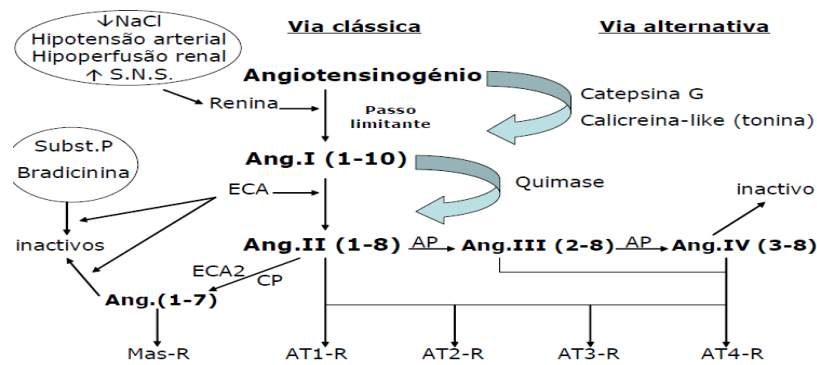


Figura 5 Sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona¹⁸

5.2.6. Aldosterona

A Hormona aldosterona é segregada pelo córtex supra-renal e atua no metabolismo mineral (excreção de potássio e retenção de sódio) e assegura um volume constante de líquidos no organismo.

A ativação do SRAA é um importante mecanismo de defesa contra situações de hipotensão de origem hipovolémica, como ocorre na hemorragia ou na diminuição de sódio no organismo. Quando se liga ao receptor mineralocorticoide, nas células epiteliais do ducto coletor renal, a aldosterona recruta canais de sódio do citosol para a superfície das células epiteliais renais, promovendo assim aumento na reabsorção de sódio, excreção tubular de potássio e expansão do volume plasmático.

O clássico conceito do envolvimento da aldosterona na fisiopatologia da HTA e das doenças cardíacas se restringia à capacidade regulatória de excreção de sódio e potássio, no entanto, nos últimos anos este conceito modificou-se significativamente. Os receptores da aldosterona são expressos em diversos tecidos além dos renais, isso induz o comprometimento da saúde vascular pela aldosterona através de inúmeros mecanismos extrarenais. A aldosterona amplifica as ações da Ang II induzindo a remodelação e inflamação vascular, assim como a estimulação de receptores mineralocorticoides no coração, rins e cérebro pela aldosterona circulante induzindo, respetivamente, a fibrose cardíaca e renal e aumentando a atividade do SNS¹⁹.

6. Patofisiologias associadas a ativação do SRAA

A progressão de lesões de órgãos-alvo (LOA), como a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipertrofia vascular(HV), remodeling ventricular após infarto do miocárdio e doenças renais, tem sido largamente associado a excessiva ativação do SRAA.

A Síndrome Metabólica, uma constelação de fatores CV de origem metabólica como a obesidade abdominal, dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridémia e/ou redução dos níveis de colesterol-HDL), elevação da PA e anomalias do metabolismo glicídico (pré-diabetes e DM), está também relacionada com a estimulação do SRAA. Estes componentes clínicos vão induzir um estado de stress oxidativo com disfunção endotelial, induzindo a ativação da ANG II localmente que por sua vez, através da ligação aos diferentes recetores vai gerar um estado pró-inflamatório, pró-trombótico e pró-fibrótico, contribuindo para o desenvolvimento de lesões cardiovasculares e renais.

A patogénese de várias doenças hipertensas está também relacionada com a desregulação do SRAA. A relação entre HTA, SRAA e órgãos-alvo é explicada pelo papel da SRAA na homeostase hidroelectrolítica e na resposta vascular á lesão. O aumento da tensão de cisalhamento provocado pelo aumento da PA causa lesão no endotélio e ativação do SRAA. Esta ativação levará ao aumento da PA e estimulação de uma resposta inflamatória local para reparar a dita lesão. A repetida agressão leva a uma disfunção endotelial e doença microvascular. Essas progressivas alterações patofisiológicas resultam nas manifestações clínicas das lesões dos órgão-alvo, incluindo a trombose, a doença arterial periférica, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca e doença renal^{18,20}.

7. Sinais e Sintomas

Um dos principais problemas da HTA é o fato desta ser assintomática, não havendo um sintoma típico que possa servir de alarme para estimular a procura por um médico.

Não existe nenhuma forma de avaliar a PA sem que se faça a aferição da mesma através de aparelhos específicos, chamados popularmente de “aparelhos de pressão”.

Ao longo dos anos, HTA acaba por provocar lesões nos vasos sanguíneos e principais órgãos vitais do organismo, como, o cérebro, o coração, os rins e os olhos, provocando, conseqüentemente, sinais e sintomas (Fig 4).

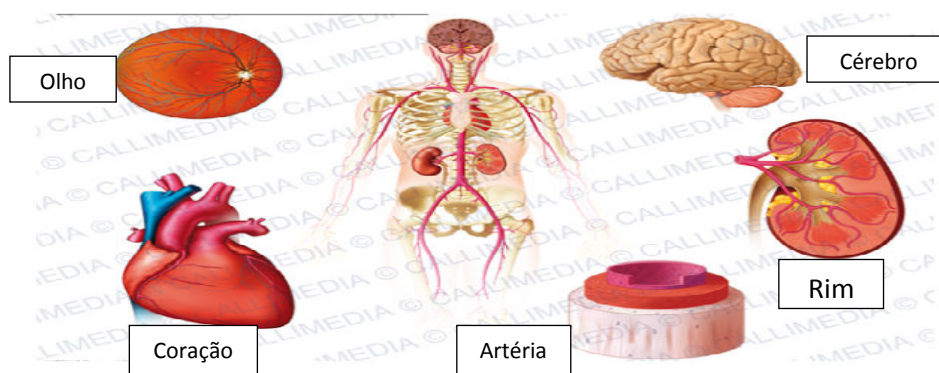


Figura 5. Principais órgãos-alvo da HTA²¹

Por vezes aparecem sintomas como dor de cabeça, distúrbios visuais, vertigens, náuseas ou vômitos, confusão mental e até mesmo hemorragias nasais. Estes sintomas são mais raros e considera-se uma forma grave de HTA ou mesmo 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 e surge com maior frequência em indivíduos de raça negra, nos homens e em indivíduos fumadores.

A principal causa da HTA 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 elevada²².

8. Diagnóstico

Por sabermos atualmente que pequenas diferenças na PA, por exemplo de 5 mmHg, são responsáveis por 20% da mortalidades, 35% dos AVC, 20% dos enfartes agudos do miocárdio e 30% da progressão para IR, a medição da PA deve ser feita o mais rigoroso possível⁶. A medição da PA é a única forma de, na clínica, se diagnosticar a hipertensão, já que a maioria dos hipertensos estão assintomáticos. O principal objetivo da medição regular da PA é prevenir ou a atrasar as complicações da doença bem como avaliar a resposta à terapêutica e consequentemente o seu ajuste.

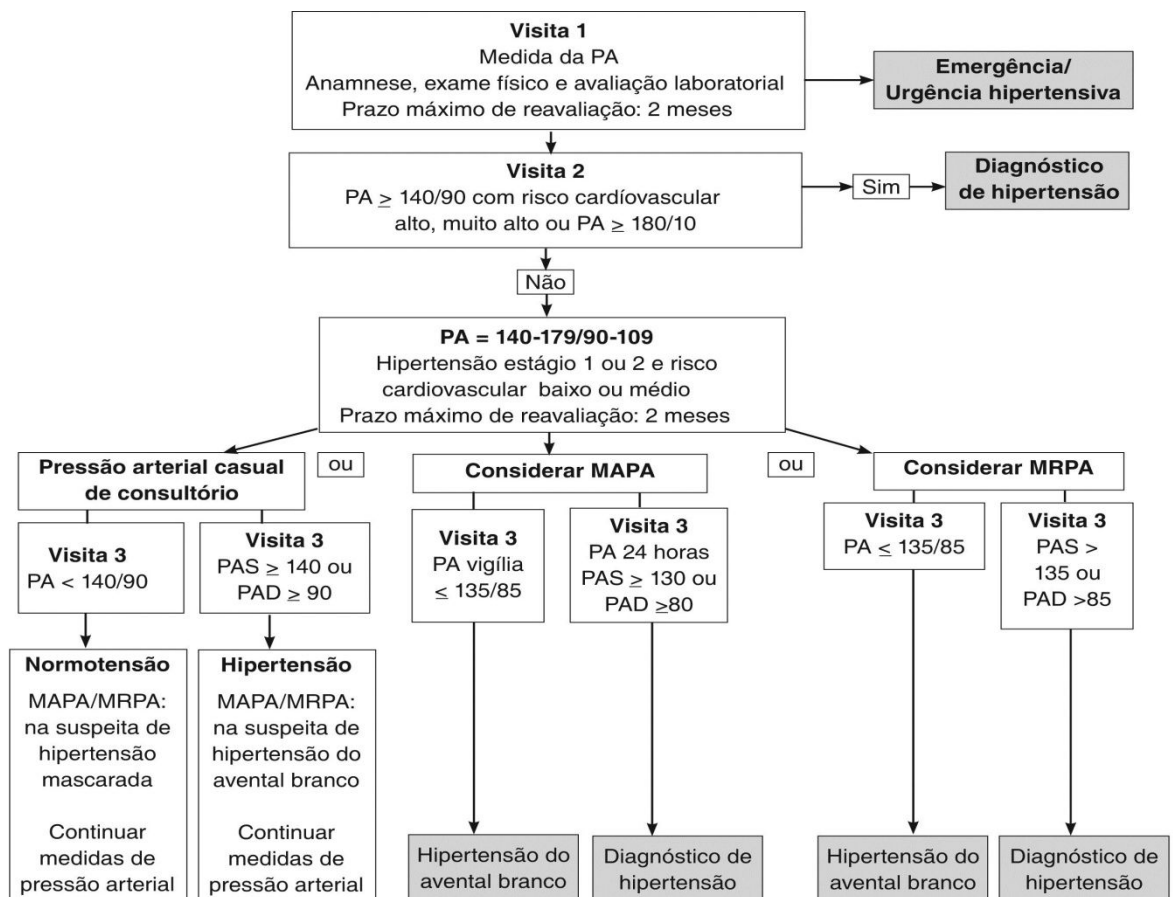


Figura 6. Diagnóstico da HTA

MAPA: Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial; MRPA: Monitorização residencial da pressão²³

8.1 Aconselhamento para uma medição correta da PA

A medição da pressão arterial deve levar em conta os seguintes cuidados especiais:

- Doente deve estar em repouso, pelo menos 5 minutos, sem fumar ou bebido café uma hora antes, não ter feito exercícios físicos intenso e deve ter a bexiga esvaziada. Todos estes fatores podem sobrestimar os valores da PA;
- Doente deve estar sentado comodamente, encostado e com o antebraço apoiado sobre a mesa, evitando assim esforços isométricos responsáveis por aumento significativo dos níveis tensionais (figura 6);
- O doente não deve falar enquanto se procede a medição, porque tal condiciona aumento da PA;
- A medição deve ser feita no braço direito (ou se for superior a 10 mmHg num dos braços, medida desse lado, pelo que a primeira vez deve ser medida nos dois braços);
- 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;
- Não se deve insuflar a braçadeira mais do que 30mmHg acima da PAS verificada simultaneamente pela palpação do pulso radial, pode condicionar erros de avaliação superiores a 40mmHg (erro inexistente nos aparelhos digitais); deve-se desinsuflar-se lentamente, cerca de 10mmHg por segundo;
- O diagrama do estetoscópio deve ser colocado sobre a artéria humeral, na fossa antecubital;
- A PA deve ser medida pelo menos 2 vezes, com um intervalo de pelo menos 2 minutos, entre cada medição, avisando antecipadamente o doente para que não haja subida momentânea da PA.



Figura 7. Medição correta da pressão arterial²⁴

8.2 Aparelhos de medição da PA no consultório e em Auto-medicação

Esfigmomanómetro convencional de Mercúrio

É o aparelho não invasivo “padrão” para a medição da PA e quando utilizado de forma adequada e de acordo com a técnica correta de medição apresenta os valores mais fiáveis e precisos. No entanto, pelo perigo de toxicidade ambiental provocado pelo mercúrio, que não é biodegradável, estes aparelhos tem vindo a ser, na Europa, progressivamente substituídos por aparelhos aneroides ou digitais, sendo mesmo proibidos em países como a Suécia e Holanda²⁴.

Aparelhos aneroides e digitais

São dispositivos mais leves, facilmente portátil, menos dispendiosos e sem risco de intoxicação por mercúrio sendo, a seguir ao esfigmomanómetro de mercúrio, o dispositivo de medição da PA mais fiável. A sua calibração periódica é indispensável (pelo menos anual) e exigem boas capacidades visuais e auditivas, domínio da técnica e boa coordenação motora. Por outro lado algum destes aparelhos apresentam memória sólida o que permite o registo

sucessivo das PA, sendo uma vantagem para uma avaliação geral dos níveis da PA numa consulta médica. É importante referir que em presença de uma fibrilhação auricular, deve preferir-se um aparelho aneróide a um digital²⁴.

Dispositivos eletrónicos de medição no pulso/dedo

Os dispositivos eletrónicos de medição no pulso e no dedo, por não medirem a pressão arterial no braço, não estão certificados. A PA tem valores diferentes se medida a nível da artéria humeral ou da radial. Por outro lado os valores da normalidade foram determinados com base na artéria humeral. A artéria radial também tem um comportamento diferente da humeral em relação ao envelhecimento arterial.

Quando se faz uso destes dispositivos, 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 dos valores obtidos nas medições^{25, 26}.

9. Avaliação clínica do doente hipertenso

A avaliação do doente hipertenso tem 3 objetivos:

1. Avaliar o estilo de vida e identificar outros fatores de risco CV ou patologias concomitantes que possam afetar o prognóstico ou condicionar o tratamento (tabela 2);
2. Identificar causas tratáveis de HTA. Apesar de a maioria dos casos de HTA ser de natureza idopática, existem vários casos em que a HTA é uma manifestação de outra doença, nessas situações é essencial identificar a patologia primária, pois só o seu tratamento levará à cura da HTA, que neste caso é dita secundária (tabela 3);
3. Avaliar a presença ou ausência de lesão órgão-alvo e doenças CV.

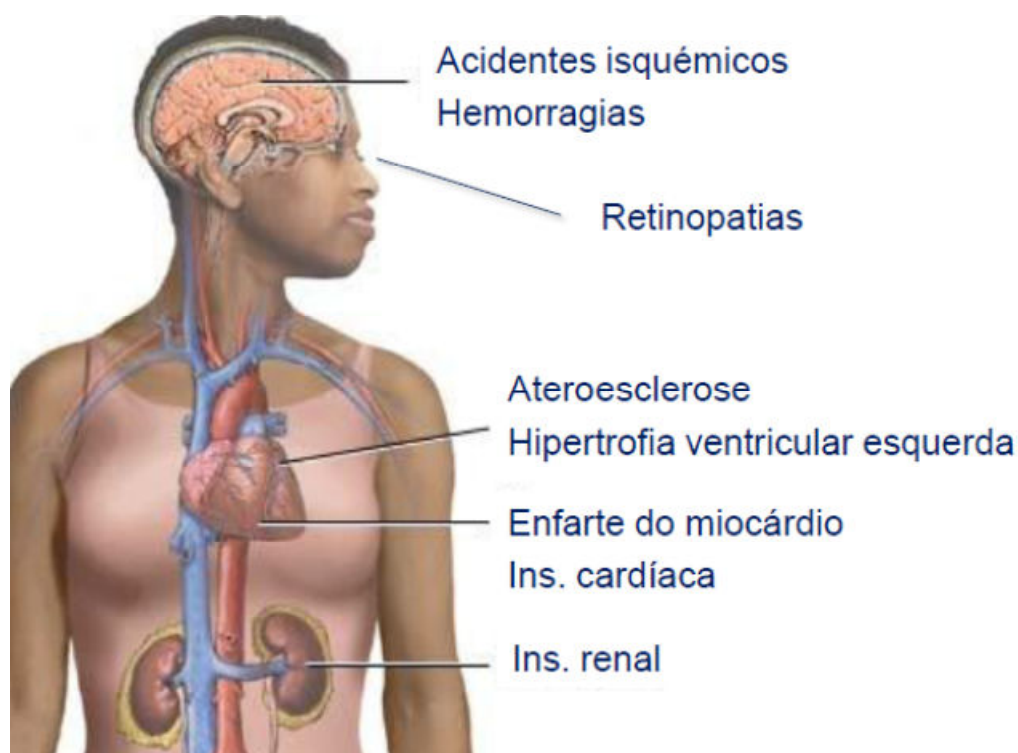


Figura 8 Principais lesões órgão-alvo da HTA¹⁷

Tabela 3 Fatores de Risco Cardiovascular¹⁷

-
- Hipertensão
 - Idade (superior a 55 anos para o homem e 65 anos na mulher)
 - Diabetes mellitus
 - Aumento do colesterol total ou LDL, ou diminuição do colesterol HDL
 - Historial familiar de DCV prematura (antes 55 anos no homem ou dos 65 anos na mulher)
 - Obesidade (índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$)
 - Inatividade física
 - Tabagismo
-

Tabela 4 Principais causas da HTA secundária²⁷

-
- Doença renal crónica
 - Coartação da aorta
 - Síndrome de Cushing ou outros estados de excesso de glicocorticoide induzida ou relacionada com fármacos
 - Uropatia obstrutiva
 - Feocromocitoma
 - Hiperaldosteronismo primário e outros excessos de mineralocorticóides
 - Hipertensão renovascular
 - Apneia do sono
 - Doença da tiroideia ou paratiroideias
-

A avaliação do doente hipertenso é feita com recurso á historia clinica, exame físico, testes laboratoriais de rotina e outros procedimentos diagnósticos.

Deve-se fazer um exame físico rigoroso de forma a detetar possíveis causas de HTA secundária. Deve incluir, no mínimo, medição da PA com verificação no braço contralateral, exame do fundo ocular, cálculo do IMC, auscultação em busca de sopros carotídeos,

abdominais ou femorais, palpação da glândula tiroideia, exame do coração e pulmões, exame do abdómen no sentido de detetar aumento das dimensões renais ou massas ou massas abdominais, palpação dos membros inferiores (avaliar edema e pulsos) e avaliação neurológica.

São recomendados teste de rotina antes de iniciar-se a terapêutica. Incluem um eletrocardiograma, hemograma completo, urina II, glicémia, ureia, creatinina, ionograma, cálcio sérico, colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos. Exames mais complexos poderão ser necessários, caso haja suspeita de HTA secundária.

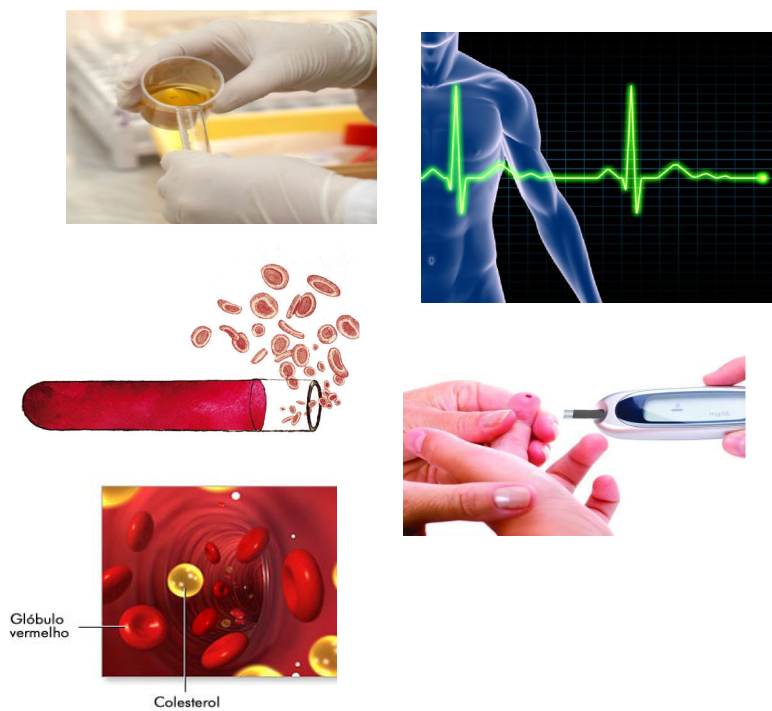


Figura 9. Teste de rotina antes de iniciar-se a terapêutica anti-hipertensiva ²⁸

10. Tratamento da HTA

Como já referido, no início deste documento, os níveis de controlo da PA na população estão ainda muito longe do aceitável pelo que é necessário um enorme esforço e empenho por partes dos profissionais de saúde no sentido de aumentar o diagnóstico de novos casos de PA e controlá-los adequadamente.

10.1 Tratamento não farmacológico da HTA

Quando falamos da terapêutica na HTA, por um lado, o principal objetivo, é baixar a PA a fim de obter-se uma máxima redução do risco CV total, não só a curto mas, sobretudo a longo prazo e, por outro lado, o tratamento de todos os fatores de risco reversíveis, como a obesidade, o tabagismo, a diabetes e a dislipidemia.

Sabe-se atualmente que uma pequena diminuição, por exemplo 3 mmHg, na tensão arterial diminui em 8% a mortalidade por AVC e em 5% a mortalidade por doença coronária. Deste modo, podemos concluir que mesmo baixas pequenas dos valores tensionais contribuem em larga escala para a diminuição do risco CV global e que essa diminuição de risco é tanto maior, quanto mais risco existir, tendo como exemplo o doente diabético.

A Sociedade Europeia da Hipertensão, bem como as mais recentes guidelines, preconizam que o tratamento da PA, mesmo quando esses são normais-altos, deve começar por modificações do estilo de vida do indivíduo, as chamadas medidas não farmacológicas para o tratamento da HTA, que embora sejam de grande importância, é importante ressaltar que, por si só, previnem as complicações CV nos doentes hipertensos. Por isso nunca se deverá atrasar o tratamento farmacológico, quando indicado, á espera dos resultados da implementação dessas medidas, pois constituem apenas uma adjuvante do tratamento anti-hipertensor.

Num doente hipertenso, as modificações do estilo de vida que a implementar são:

- Redução do peso em indivíduos obesos ou com excesso ponderal, idealmente para valores de IMC de 18.5 a 24.9 Kg/m²;
- Dieta hipocalórica, com aumento da ingestão de frutas e vegetais, diminuindo gorduras saturadas e consumo de sal

- Exercício físico regular, como, por exemplo, exercício aeróbio, como caminhar 30 min/dia, 5-7 dias/semana;
- Moderação no consumo de álcool, com um máximo 30 ml etanol/dia nos homens e 15 ml/dia para as mulheres;
- Deixar de fumar, que é, sobretudo, importante numa perspetiva de redução global do risco cardiovascular.
- Controlo da dislipidemia e da diabetes Mellitus pela restrição de alimentos ricos em colesterol, gordura e açúcares;
- Medidas anti-stress como técnicas de relaxamento, tais como a ioga, meditação etc.^{29, 30}



Figura 10. Modificação do estilo de vida no controlo da HTA³¹

10.2 Tratamento farmacológica da HTA

Como já referido acima, a adoção 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 habitualmente necessário.

Os fármacos anti-hipertensores atuam por interferirem com diversos mecanismos de regulação da PA, ao nível dos vasos de resistência (arteríolos), dos vasos de capacitância (veias), do coração, do SNC, do rim etc. Uma grande variedade de anti-hipertensores interfere com os adenoceptores alfa e beta, estruturas ganglionares autonómica, SRAA, canais de cálcio, produção de monóxido de azoto balanço hidroeletrólítico, etc.

Existem 6 grupos de fármacos anti-hipertensores, classificados, face ao seu principal mecanismo de ação. São esses:

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

Dos grupos apresentado, os diuréticos, BCC, IECAs, ARAs, Bloqueadores β e inibidores da renina constituem os anti-hipertensores de 1ª linha por serem fármacos que conjugam critérios de comodidade de administração, eficácia comprovada na redução de eventos cardiovasculares e boa tolerabilidade em utilização prolongada e que devem ser preferidos na maioria dos doentes quer em regime de monoterapia quer de associação.

Se houver necessidade de associar dois anti-hipertensores, a associação deverá recair em dois fármacos de 1ª linha. No caso de ser necessário juntar um terceiro, deve-se optar então por um de 2ª linha de eficácia comprovada³²

10.2.1 Diuréticos

São os anti-hipertensores mais prescritos devido ao seu baixo custo, serem facilmente manuseáveis, de baixa toxicidade e de elevada eficácia.

As diferenças na estrutura química e seu local de ação, ao nível do nefrônio, são as características principais que classificam os diferentes diuréticos e que determinam a sua eficácia, expressa pela percentagem máxima de cloreto de sódio excretado, relativamente à quantidade de cloreto de sódio filtrada. Dos diferentes grupos de diuréticos existentes, os direcionados para o tratamento de HTA são:

- As Benzotiadiazinas (tiazidas) e seus derivados ou homólogos;
- Os diuréticos da ansa (furosemida, ácido etacrínico),
- Os poupadores de potássio (espironolactona, eplerenona, amilorido e triamtereno).

Para além da HTA existem outros diuréticos indicados para a remoção de edemas:

- Os inibidores da anidrase carbónica (ex: acetazolamida) são diuréticos fracos, usados na profilaxia da doença de altitude e, principalmente, no tratamento do glaucoma.

- Os diuréticos osmóticos são fármacos que 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 IR aguda. São exemplos o Manitol e o Isossorbido.

Indicações

Os benefícios dos diuréticos estão sobejamente provados na redução dos eventos cardiovasculares, e são particularmente indicados na hipertensão arterial sistólica isolada, no idoso e quando há tendência para retenção hidrossalina^{24, 32}.

10.2.2 Diuréticos Inibidores da anidrase carbónica

Incluem-se neste grupo a acetazolamida, a brinzolamida e a dorzolamida. A acetazolamida é administrada por via oral ou intra venosa (IV) (a via intra muscular deve ser evitada por ser bastante dolorosa devido ao pH alcalino da solução). A brinzolamida e a dorzolamida são usadas exclusivamente em administração tópica, no glaucoma.

Quando se fez a introdução da sulfanilamida como agente quimioterapeutico, verificou-se que a acidose metabólica era um efeito colateral. Esta observação levou á demonstração de que a sulfanilamida é um inibidor da anidrase carbónica e na sequencia foram sintetizadas um vasco numero de sulfonamidas e testadas quento á capacidade para inibir a anidrase carbónica, dentre estas, a acetazolamida foi estudada extensivamente. Apesar de se tratar de diuréticos os diuréticos inibidores da anidrase carbónica são usados exclusivamente no tratamento do glaucoma, como já referido.

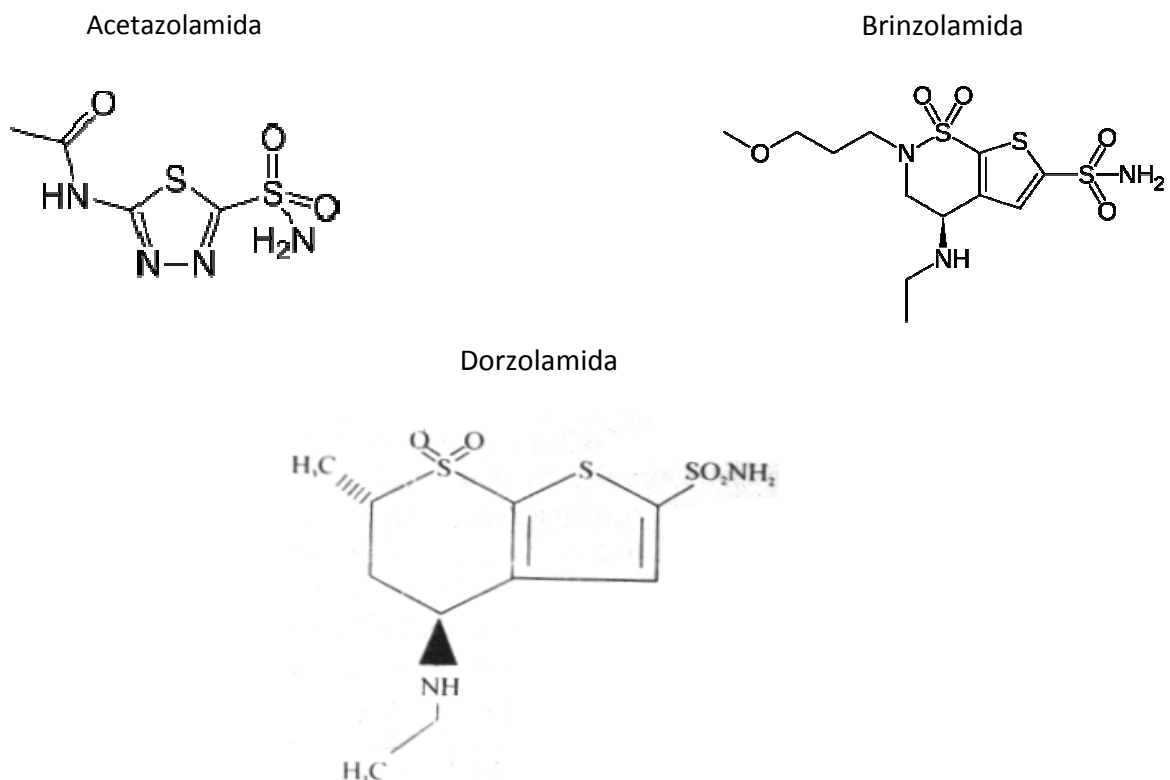


Figura 11. Estrutura química dos diuréticos inibidores da anidrase carbónica²⁸

Mecanismo de ação

Os inibidores da anidrase carbónica bloqueiam a reabsorção do bicarbonato de sódio (NaHCO_3) no túbulo proximal, causando diurese de NaHCO_3 e diminuição das reservas corporais totais de bicarbonato. Embora o túbulo proximal seja o principal local de ação de inibidores da anidrase carbónica, esta está também envolvida na secreção de prótons no ducto coletor e, portanto, o ducto coletor é um local de ação secundário para esta classe de fármacos.

Farmacocinética

Todos os inibidores da anidrase carbónica são bem absorvidos após a administração oral. Um aumento no pH urinário pela diurese de bicarbonato ocorre no final de 30 minutos, atinge o máximo em 2 horas e persiste por 12 horas após uma dose única. A excreção do fármaco é por secreção tubular no segmento S₂ do túbulo proximal, devendo por esta razão reduzir-se a dose em doentes com IR^{24, 32}.

Indicações

A baixa eficácia diurética dos inibidores da anidrase carbónica faz com que sejam escassamente utilizados nos diferentes tipos de situações edematosas. No entanto, em quadros de edema acompanhados de alcalose metabólica, estes diuréticos podem ser altamente benéficos^{24, 32}.

Mesmo não sendo um fármaco de larga utilização, estes diuréticos são usados na prevenção e tratamento da doença aguda das montanhas, condicionando as alterações de pH sanguíneo, impedindo assim, a instalação de um quadro de alcalose, que parece ser um dos fatores determinantes para a hipoxia e, secundariamente, o edema pulmonar que caracteriza esta situação. Por outro lado, a alcalinização urinária, decorrente do efeito bicarbonatúrico e inibidor da excreção de acidez e de amónia, faz com que sejam úteis na prevenção e tratamento das situações de nefrolitíase, quer pelo ácido úrico, quer pela cistina.

A acetazolamida é utilizada em situações de epilepsia do tipo ausência, embora o rápido desenvolvimento de tolerância possa limitar a utilidade deste fármaco para esta doença-

A principal indicação da utilização dos inibidores da anidrase carbônica é no tratamento do glaucoma de ângulo aberto e são ainda aplicados no tratamento do glaucoma secundário e no pré-operatório do glaucoma agudo de ângulo fechado, dado o efeito inibidor destes diuréticos na produção de humor aquoso.

Efeitos Adversos

Estes fármacos causam raras reações tóxicas graves, no entanto, por serem fármacos derivados de sulfonamidas, podem provocar depressão da medula óssea, toxicidade cutânea e lesões renais semelhantes às provocadas pelas sulfonamidas. Podem ainda causar reações alérgicas em pacientes hipersensíveis às sulfonamidas. Em altas doses podem provocar sonolência e parestesias^{24, 32}.

Contra- indicações

Estão contra indicados em doentes alérgicos a sulfonamidas, com hipocaliemia, hiponatremia, e acidose hiperclóremica, em doentes com IR ou hepática grave. O seu uso durante a gravidez e amamentação deve ser evitado^{24, 32}.

Interações Farmacológicas

A acetazolamida por alcalinizar a urina reduz a excreção e potencia a ação 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^{24, 32}.

10.2.3. Diuréticos Osmóticos

Os principais representantes deste sub-grupo são o manitol e o glicerol, que podem ter utilidade terapêutica em situações de glaucoma, não se encontrando disponíveis em farmácia comunitária. As estruturas desses fármacos estão apresentados abaixo.

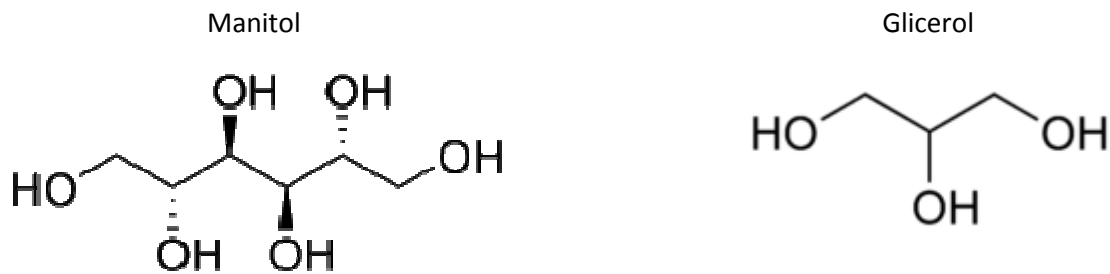


Figura 12. Estrutura química dos diuréticos osmóticos Manitol e Glicerol²⁸

Mecanismo de ação

Tratando-se de substâncias osmoticamente ativas, promove de uma forma significativa, uma diminuição da reabsorção de fluido tubular. A reabsorção de sódio é secundariamente afetada. A diminuição da concentração de sódio no fluido intraluminal não só prejudica a sua reabsorção a nível da porção fina da ansa de Henle, mas também cria condições que permitem um movimento de sódio inverso ao habitual, verificando-se a sua passagem do líquido peritubular para o lúmen tubular.

Outra vertente do mecanismo de ação dos diuréticos osmóticos decorre da chamada de água que promovem, a nível intracelular, uma hemodiluição com uma conseqüente diminuição da pressão colóide-osmótica plasmática, bem como uma diminuição da viscosidade sanguínea. Estas ações condicionam um aumento, ainda que pouco, da TFG e um aumento do fluxo sanguíneo renal, acompanhado de aumento do fluxo a nível da medula renal. Esta última ação é responsável pela diminuição do gradiente de solutos gerado a nível medular, e conseqüente redução da tonicidade medular^{24, 32}.

Farmacocinética

O manitol não é significativamente metabolizado e é excretado principalmente por filtração glomerular, em qualquer reabsorção ou secreção tubular importante. O glicerol sofre metabolização e pode ser administrado por via oral, ao contrario do manitol que tem de ser por via intravenosa. O manitol, se for administrado por via oral, causa diarreia osmótica, podendo este efeito ser usado para potenciar os efeitos de resinas fixadoras de potássio ou eliminar substancias toxicas do TGI em conjunto com o carvão ativado^{24, 32}.

Indicações

Estes diuréticos são utilizados para aumentar a excreção da água, reduzir a pressão intracraniana e a pressão intra-ocular^{24, 32}.

Efeitos Adversos

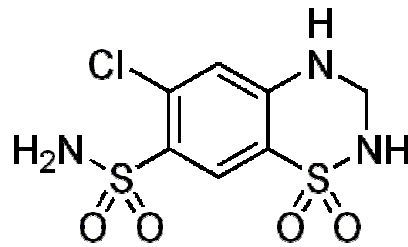
Os diuréticos osmóticos distribuem-se no fluido extracelular e contribuem para a osmolalidade extracelular, o que conduz a uma retirada de água do compartimento intracelular e expansão do volume de líquido extracelular. A hiponatremia resultante pode provocar efeitos adversos comuns como as cefaleias, náuseas e vômitos. Por outro lado, a perda de água superior á dos eletrólitos pode causar desidratação e hipernatremia^{24, 32}.

Contra indicações

Estão contra indicados em pacientes anúricos, devido a doença renal grave, ou que não respondem a doses-teste dos fármacos. O manitol está contra indicado em doentes com sangramento craniano ativo.^{24, 32}.

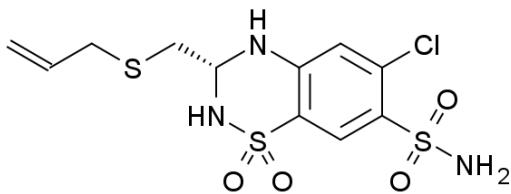
10.2.4. Tiazidas e seus derivados ou homólogos

Estão incluídos neste grupo, um conjunto de fármacos caracterizados pela estrutura tiazídica (hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, altizida, bendrofluazida, clorotiazida, ciclopentiazida, politiazida) e por outros fármacos (clorotalidona, indapamida, metolazona, e xipamida) que partilham o mesmo mecanismo de ação das tiazidas.

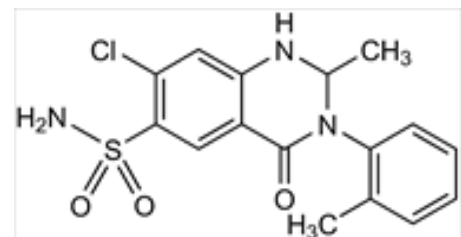


Hidroclorotiazida

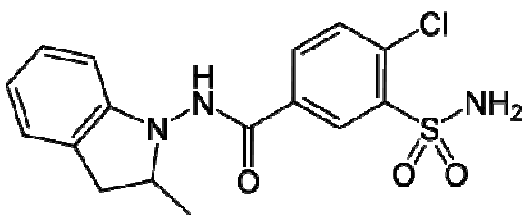
altizida



metolazona



Indapamida



Clorotalidona

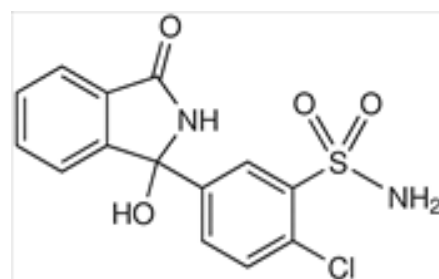


Figura 13. Estruturas químicas de algumas tiazidas e seus análogos²⁸

Os diuréticos tiazídicos têm uma potência moderada. O efeito diurético inicia-se 1 a 2 horas após a administração oral, mantendo-se por 12 a 24 horas. Na maioria dos doentes hipertensos, o tratamento pode ser iniciado com diuréticos tiazidicos ou homólogos (hidroclorotiazida, clorotalidona). A clorotalidona, por exemplo, exibe uma longa duração de ação (cerca de 36 horas) e efeito antihipertensor mais potente do que as tiazidas.

A resposta antihipertensora máxima das tiazidas surge às 2-4 semanas de tratamento sendo que as doses recomendadas têm vindo a ser reduzidas, caindo atualmente para 12,5mg/dia de hidroclorotiazida. Cerca de 65% dos doentes com HTA moderada obtêm, com essa dose de hidroclorotiazida, uma redução da PA em cerca de 8-10mmHg (descida maior para PAS em relação á PAD). Atendendo ao fato de a curva dose-efeito destes compostos ser achatada, o aumento das doses não produz acréscimos proporcionais de eficácia antihipertensora. Do mesmo modo, quando os diuréticos são associados com outros anti-hipertensores, com o objetivos de reforçar o efeito antihipertensor, devem utilizar-se em doses baixas uma vez que o benefício não é significativamente aumentado quando se empregam doses mais elevadas.

Uma das vantagens de usar estes diuréticos em doses mínimas é que raramente correm efeitos adversos importantes, incluindo as alterações metabólicas. É importante referir que os alimentos interferem com a absorção oral de todos os diuréticos, pelo que devem ser administrados de manhã, antes das refeições, e no caso das tiazidas para que a diurese não interfira com o sono.

Mecanismo de ação

Estes fármacos atuam pela inibição do co-transporte de sódio e cloro através da membrana luminal do segmento proximal do tubo contornado distal. Neste sentido, em doentes com IR verifica-se uma redução da eficácia das tiazidas, uma vez que estas têm de ter acesso ao lado luminal dos túbulos e, na IR, o excesso de produção de ácidos orgânicos endógenos compete com o transporte das tiazidas para o túbulo proximal.

O mecanismo de transporte do NaCl no túbulo contornado distal consiste no co-transporte eletricamente neutro de Na^+ e Cl^- o transportador de NaCl é bloqueado pelos

diuréticos tiazídicos, resultando na diminuição do Na^+ intracelular. A menor concentração intracelular de Na^+ aumenta a troca de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, aumentando a reabsorção de Ca^{2+} (Figura 8).

Indicações

As principais indicações dos diuréticos tiazídicos e seus homólogos são a HTA, IC ligeira a moderada, nefrolitíase causada por hipercalcúria idiopática e diabetes insípida nefrogénica. Possuem efeitos antihipertensor mais intenso em doentes com renina plasmática baixa, menor ativação reflexa do SRAA e resposta secretora de aldosterona mais atenuada^{24, 32}.

Reações Adversas

Este grupo de fármacos provocam reações adversas como alterações metabólicas (hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, alterações do perfil lipídico), desequilíbrio eletrolíticos (alcalose hipoclorémica, hiponatremia, hipocaliemia, hipomagnesemia, hipercalcemia), alterações hematológicas, diversos tipos de reações adversas gastrintestinais, anorexia, cefaleias, tonturas, reações de fotossensibilidade, hipotensão postural, parestesias, impotência e alterações da visão.

Muitas das reações adversas são dependentes da dose e, nas posologias habitualmente usadas na clínica, têm uma incidência e gravidade modesta.

Contra indicações e Precauções

Em doentes com hipercalcemia, história de ataques de gota, cirrose hepática, IR, diabetes e em casos de hiperaldosteronismo, devem ser usados com precaução e são contraindicados em casos em que a função hepática ou renal muito comprometida, em doentes que tenham sofrido um AVC recente e na gravidez (em doses elevadas pode inibir a lactação)^{24, 32}.

Interações Farmacológicas

As tiazidas e seus análogos podem interagir com os 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 os IECA (aumento do efeito hipotensor)^{24, 32}.

10.2.5. Diuréticos Poupadores de potássio

Os diuréticos poupadores de potássio são considerados diuréticos fracos e estão incluídos neste grupo os antagonistas da aldosterona (espironolactona, eplerenona e o canrenoato de potássio) e fármacos que inibem a excreção de potássio a nível terminal do túbulo contornado distal e no túbulo coletor (a amilorida e o triantereno).

Embora por si só sejam de relativa baixa eficácia como antihipertensores, os poupadores de potássio poderão ser úteis associados a outros diuréticos (tiazidas, homólogos e da ansa) com o objetivo de minimizar os efeitos espoliadores de potássio e magnésio.

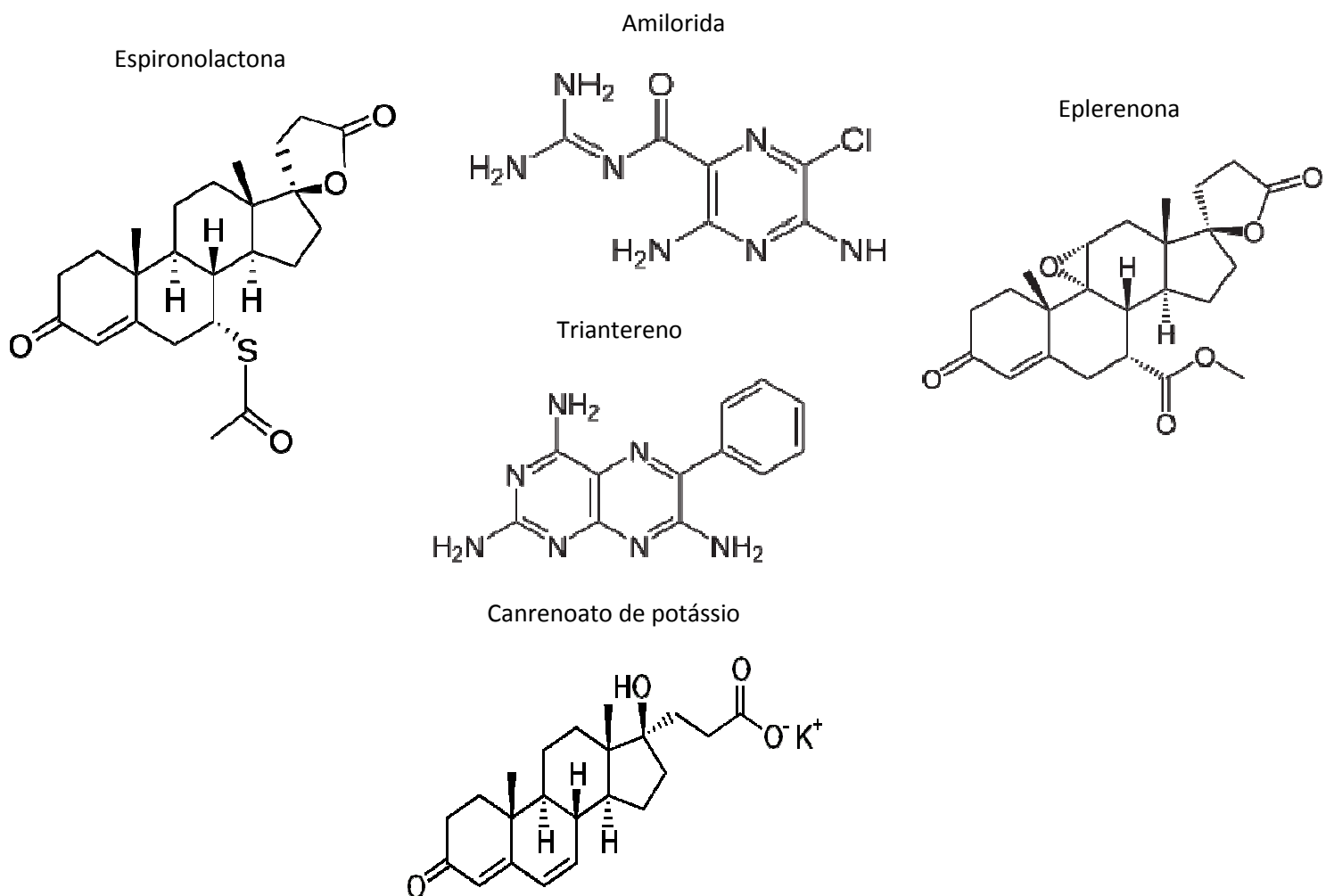


Figura 14 Estrutura química dos diuréticos poupadores de potássio²⁸

Mecanismo de ação

Como já referido anteriormente, o amilorido e o triantereno promovem a inibição da excreção de potássio a nível dos túbulos distal e coletor. A espironolactona e a eplerenona, para além de bloquearem os recetores mineralcorticoides no tubo coletor renal (provocando retenção de potássio e excreção de sódio), exibem efeitos adicionais antifibróticos cardíacos e vasculares. O amilorido (que bloqueia a bomba sódio/potássio numa zona celular diversa do recetor da aldosterona) atenua as respostas contráteis e o crescimento das células musculares lisas vasculares por mecanismo independentes da excreção renal de sódio.

Farmacocinética

O triantereno sofre metabolização no fígado, porém a excreção renal é uma importante via de eliminação para a forma ativa e dos 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.

A espironolactona é um esteróide sintético que atua como antagonista competitivo da aldosterona. Por conseguinte, o seu início e duração de ação são determinados pela cinética da resposta à aldosterona no tecido-alvo. A espironolactona sofre inativação considerável no fígado. O resultado global consiste num início de ação bastante lento, levando vários dias para a obtenção do efeito terapêutico integral^{24, 32}.

Indicações

Estes fármacos estão particularmente indicados em doentes hipertensos propensos a espoliações de potássio e arritmias (IC, sob terapêutica digitálica, anorexia grave ou com hipocalémia). Isoladamente, os antagonistas do recetor mineralocorticoide como a espironolactona ou a eplerenona, bem como o amilorido ou o triantereno usam-se sobretudo nas situações de hiperaldosteronismo, perante risco elevado de hipocalémia e são frequentemente associados a outros anti-hipertensores na HTA resistente^{24, 32}.

Efeitos Adversos

Podem causar efeitos como hipercaliemia, sobretudo nos idosos, nos diabéticos e insuficientes renais e hepáticos, hipotensão, tonturas, diarreia, aumento da creatinina, reações gastrintestinais, hiponatremia, etc^{24, 32}.

Contra Indicações e Precauções

Está contra indicado em IR grave e situações de hipercaliemia, insuficiência hepática grave e devem ser evitados na gravidez^{24, 32}.

Interações Farmacológicas

As interações mais relevantes são com os digitálicos (aumento da toxicidade dos digitálicos), com os IECA ou com suplementos de potássio (hipercaliemia)^{24, 32}.

10.2.6 Diuréticos da Ansa

Neste grupo de fármacos, estão incluídos a furosemida, a bumetanida, o ácido etacrínico e a torasemida. Estes diuréticos são mais potentes e têm um início de acção mais rápido do que as tiazidas.

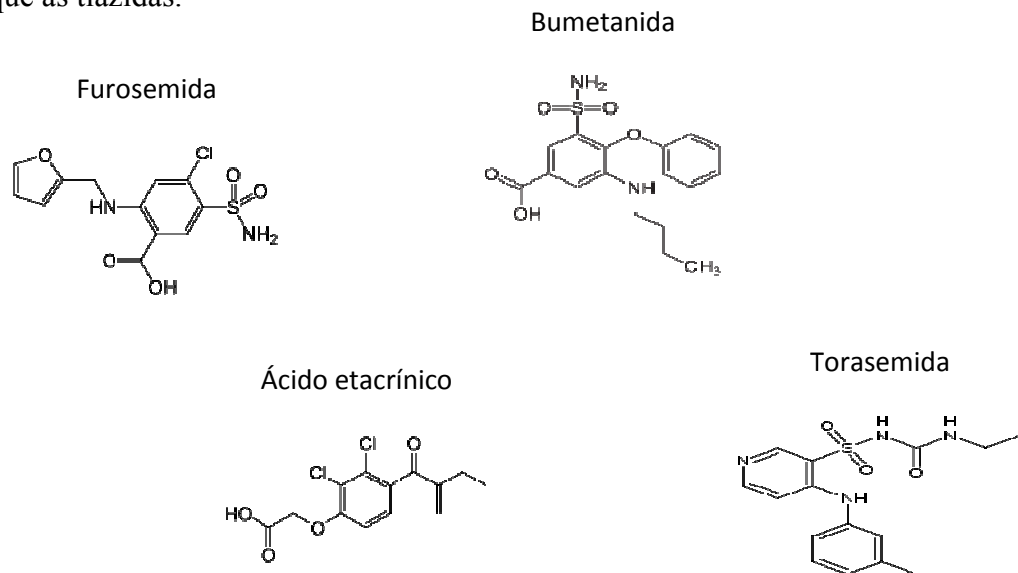


Figura 15. Estrutura química dos diuréticos da Ansa²⁸

Mecanismo de ação

Estes fármacos bloqueiam a reabsorção de sódio pela inibição do sistema co-transporte $Na^+/H^+/2Cl^-$ ao nível do ramo ascendente da ansa de Henle. Como já referidos, são mais potentes que as tiazidas mas em ambos os casos parte do Na^+ filtrado mobilizado para bombas de troca Na^+/H^+ conduzindo a alcalose metabólica.

Os diuréticos da ansa exercem também efeitos diretos sobre o fluxo sanguíneo, originando vasodilatação e redução da resistência vascular renal. No entanto, os seus mecanismos de acção não estão bem documentados. A furosemida aumenta o fluxo sanguíneo renal e produz uma redistribuição do fluxo sanguíneo no córtex renal^{24, 32}.

Indicações

Estão indicados na remoção do edema causado por IC (nomeadamente edema pulmonar) e por doenças hepáticas ou renais. É utilizado no tratamento da HTA, em situações de oligúria (IR crónica ou aguda) e no tratamento urgente de hipercalemia (excreção urinária de cálcio)^{24, 32}.

Farmacocinética:

Os diuréticos da ansa são rapidamente absorvidos e sofrem eliminação renal e 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 furosemida sofre uma metabolização parcial (cerca de 30 a 40%). O local onde esse processo ocorre, permanece ainda pouco esclarecido. Há evidências, embora pouco exactas, indicativas de que a biotransformação da furosemida ocorre primariamente a nível renal. O fígado parece ter um papel menos significativo no processo. A principal via de metabolização da furosemida é a glucuronidação dando origem a um metabolito glucurónico. Isto ocorre tanto a nível hepático como renal, devido à presença de enzimas envolvidas na metabolização, particularmente enzimas implicadas em reacções de conjugação, como a uridina-difosfato-glucuronil-transferase (UDGT). A nível do fígado, a furosemida, sob acção do citocromo P450, é também oxidada, o que activa o seu núcleo furano, originando um epóxido, metabolito quimicamente activo (reacção de fase I).

Em situações normais, a furosemida apresenta uma semi-vida curta (cerca de 90 minutos), estando este valor aumentado em caso de comprometimento renal, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial, em idosos, prematuros e neonatos. A sua acção, quando administrada por via oral, dura entre 3 a 6 horas; na administração intravenosa, esse efeito dura cerca de 2 horas. É eliminada maioritariamente na forma não conjugada, por via renal (cerca de 70%), A restante fracção sofre eliminação por via biliar e é excretada nas fezes. A eliminação biliar encontra-se significativamente aumentada em caso de insuficiência renal^{24, 32}.

A furosemida é também secretada no leite materno e possui a capacidade de atravessar a barreira placentária.

Reações Adversas

As reações adversas mais comuns resultam da depleção e dos desequilíbrios electrolíticos que causam hipocaliemia, aumento da excreção de cálcio e alcalose hipoclorémica, especialmente em doses elevadas e casos de administração prolongadas. Outros efeitos secundários são a hipotensão, cefaleias, sede, fadiga etc. Podem também causar hiperglicemia, glicosúria e hiperuricemia, com risco de precipitar ataques de gota. Estes diuréticos podem também causar perda auditiva (ototoxicidade).^{24, 32}

Contra Indicações e Precauções

Devem ser usados com precaução em doentes com hiperplasia da próstata, pelo risco de retenção urinária aguda, durante a gravidez, pelo aumento da excreção de cálcio e riscos de descalcificação e em prematuros, pelo risco de atrasarem a encerramento do *ductus arteriosus*.

São contra indicados em casos de IR causada por fármacos nefrotóxicos e hepatotóxicos e em casos de IR associada a coma hepático

Interações farmacológicas

Podem ocorrer interacções entre a furosemida e as cefalosporinas (aumento da nefrotoxicidade), interacções com os aminoglicosídeos e outros fármacos ototóxicos (aumento da ototoxicidade), com fármacos antiepilépticos (redução de efeito antiepiléptico) e com os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (diminuição do efeito diurético)^{24, 32}

10.2.7 Associação de Diuréticos

O uso de associações de dose fixa de diuréticos poupadores com espoliadores de potássio é uma prática que se vulgarizou mas que só se justifica quando há possibilidades de melhorar a adesão do doente é terapêutica. Além da falta de flexibilidade no ajuste da dose de cada diurético, a utilização de associações de dose fixa faz com que se possam tomar diuréticos poupadores de potássio em situações onde tal não se justifica. Alguns exemplos são³³:

- Hidroclorotiazida + Triamtereno

Dada a ação poupadora de potássio do triamtereno, este fármaco protege os doentes do efeito espoliador de potássio das tiazidas, particularmente perigoso, por exemplo, em doentes digitalizados.

Está também indicado na terapêutica do edema associado a ICC, cirrose hepática ou síndrome nefrótica, bem como na terapêutica do edema induzido por fármacos (corticosteroides e estrogénios)

- Hidroclorotiazida + Amilorida

Este fármaco une em si o marcante efeito de eliminação de sódio da hidroclorotiazida com a propriedade poupadora de potássio da amilorida.

Está indicado para o tratamento da HTA essencial e secundária e em edemas de origem cardíaca³⁴.

- Hidroclorotiazida + Espironolactona

Desta combinação resulta um efeito diurético e anti-hipertensivo aditivo e a manutenção do equilíbrio dos níveis séricos do potássio, uma vez que a espironolactona tem um efeito de retenção do potássio que antagoniza a eliminação provocada pela hidroclorotiazida.

Está indicado no tratamento do edema de origem cardíaca, na cirrose hepática com edema e/ou ascite, HTA e no síndrome nefrótica³⁵.

10.3.1 Modificadores do Eixo Renina-Angiotensina

Como já referido anteriormente, numa situação de diminuição da PA, estimulação diminuição do aporte de sódio ou aumento da sua concentração no tubulo renal distal, e na estimulação renal simpática, a renina é libertada pelo córtex renal e atua sobre o angiotensinogénio, originando originando angiotensina I, que posteriormente é convertida, pelo ECA, numa substância vasoconstritora, a angiotensina II. A angiotensina II estimula também a libertação de aldosterona.

Os modificados do eixo de renina-angiotensina são fármacos utilizados no tratamento da HTA da insuficiência cardíaca (quando o coração não consegue bombear sangue suficiente para o corpo todo). Por vezes são utilizados vários medicamentos modificadores do eixo renina-angiotensina para aumentar o efeito. No entanto, concluiu-se recentemente que na maioria dos doentes esta combinação não acrescenta qualquer benefício e pode aumentar o risco de hipotensão, aumentar a quantidade de potássio no sangue e por isso promover possíveis danos renais.

Até há pouco tempo, só era possível intervir eixo de renina-angiotensina através da inibição da enzima de conversão ou do antagonismo a nível dos receptores da angiotensina. Recentemente, porém, foi introduzido um medicamento, o aliscireno, que actua a montante dos outros, ou seja a nível da própria renina.

10.3.2. O Aliscireno

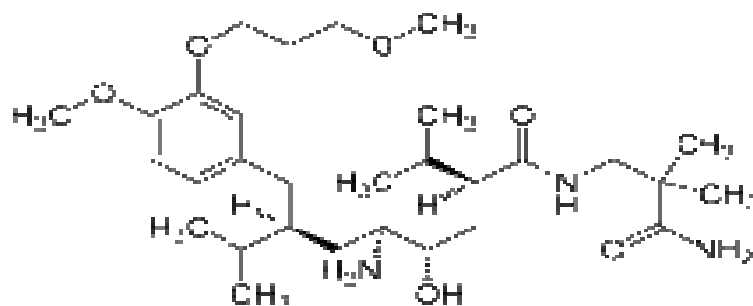


Figura 16. Estrutura química do fármaco inibidor da renina Aliscireno²⁸

O alisquireno pertence a uma nova classe de medicamentos designada por inibidores da renina que auxiliam na redução da pressão alta

Mecanismo de ação

Os inibidores da renina reduzem a quantidade de angiotensina II produzida pelo organismo. A angiotensina II causa um estreitamento dos vasos sanguíneos, o que aumenta a pressão sanguínea. A redução da quantidade de angiotensina II permite que os vasos sanguíneos relaxem, o que leva a uma redução da pressão sanguínea.

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.

Interações

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

Contra-indicações

É contra-indicado na gravidez e lactação

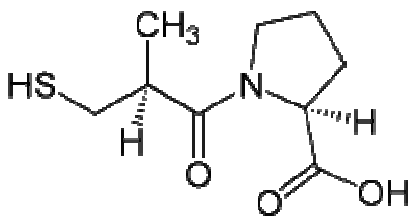
10.3.3. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Os IECAs são anti-hipertensivos de 1ª linha, sendo também capazes de modificar, favoravelmente, certos parâmetros como a resistência a insulina e hipertrofia ventricular esquerda.

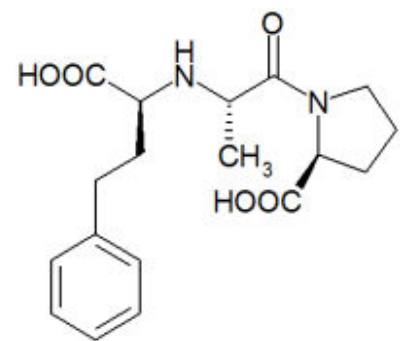
Este grupo inclui fármacos como o captopril que atuam sobre o SRAA inibindo o enzima que hidrolisa a angiotensina I em angiotensina II e impedindo a degradação de um potente vasodilatador, a bradicinina.

O primeiro IECA a ser comercializado foi o caotopril (1981). Existem três classes químicas diferentes de IECAS: 1) com radicais sulfidrílicos, por ex, captopril; 2) os carboxialquildipeptídeos, por ex, o enalapril, lisinopril e 3) os que apresentam iões de fosforo na molécula, como o fosinopril.

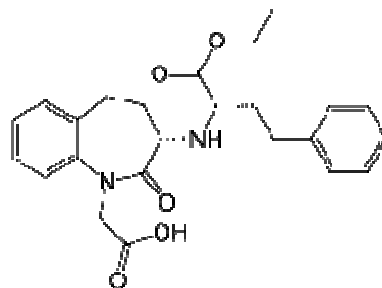
Captopril



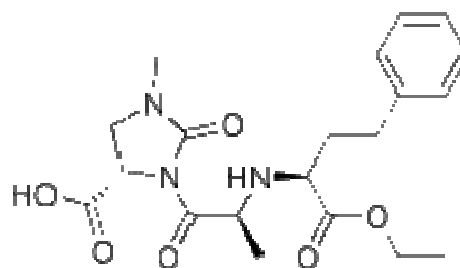
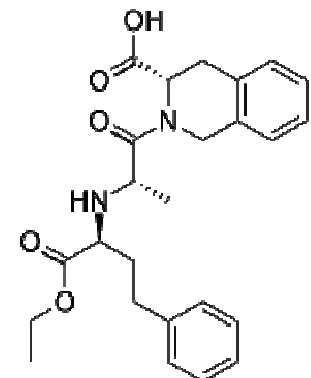
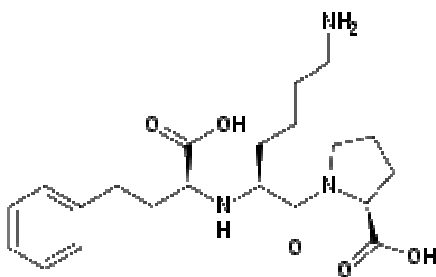
Enalapril



Benazepril



Lisinopril



Imidapril

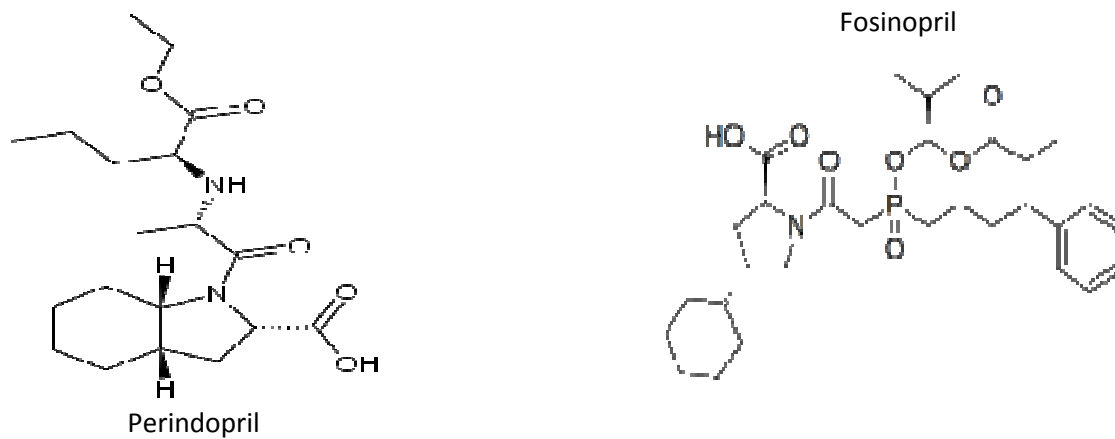


Figura 17. Estrutura química dos Inibidores da enzima de conversão da angiotensina²⁸

Mecanismo de ação

Os IECAs reduzem a produção da angiotensona II (AII), tanto a nível sistémico (feitos hormonais) como a nível da sua formação parácrina e autócrina (rins, coração, vasos e cérebro). Deste modo ocorre uma redução dos seus efeitos, sobretudo aqueles que resultam da estimulação dos recetores AT-1, nomeadamente, vasoconstrição, aumento da proliferação do musculo liso e do colagénio vasculares, retenção hidrossalina, libertação da vasopressina e estimulação da sede, efeitos pró-inflamatórios e pró-coagulantes etc. Assim os IECAs , pela redução da produção de AII, atenuam a atividade simpática e estimulam a do parassimpático. Estes efeitos, sobre o sistema autónomo, poderão explicar porque não ocorre um aumento reflexo da frequência cardíaca em resposta á redução da PA. Ao reduzir a secreção da aldosterona dependente da AII, estes fármacos aumentam a excreção hidrossalina e evitam a espoliação de potássio.

Outro efeito dos IECAs é o aumento da formação da bradicinina que estimulam a produção de NO e prostaciclina, isto é, de substâncias vasodilatadoras, antiagregantes, natriuréticas, estimulantes da síntese do ativador tecidual do plasminogénio.

Os IECAs atuam a nível cardiovascular como vasodilatadores mistos (arteriais e venosos). Reduzem a PA através da redução das RVP, com pequenas alterações do DC, da FC e da TFG. Melhoram as ondas arteriais refletidas, distensibilidade aórtica e a pressão aórtica central. A nível renal ocorre uma vasodilatação das arteríolas eferentes (a AII contrai

preferencialmente estas arteríolas). Este fato acarreta um aumento do fluxo sanguíneo renal com tendência para redução da pressão intraglomerular e vasodilatação mesangial. Este feito confere aos IECAs um papel especial na proteção renal e na redução da proteinúria em doentes mais susceptíveis a lesões decorrentes de hipertensão glomerular (por exemplo doentes diabéticos).

De uma forma particular, os IECAs promovem, independentemente da redução tensional, regressão da hipertrofia ventricular e vascular, aumentam a distensibilidade arterial e exibem um efeito nefroprotetor^{24, 32}.

Farmacocinética

As diferenças nas estruturas dos diferentes IECAs poderão influenciar sobretudo a distribuição e a seletividade tecidual desses fármacos, embora não esteja ainda determinada a relevância clínica destas diferenças. Com exceção do captopril e do lisinopril, todos os IECAs disponíveis (enalapril, benazepril, fosinopril, imidapril, peridonpril etc.) são pró-fármacos, sendo hidrolisados no fígado e convertidos nos respetivos produtos ativos. São totalmente excretados pelo rim, o que leva a uma necessidade de ajustamento das doses na IR, com exceção do fosinopril e do spirapril que sofrem eliminação parcial entero-hepático.

Para obter um efeito antihipertensivo ao longo de 24 horas é suficiente uma toma diária para a maioria dos IECAs exceto para o captopril (2-3- tomas/dia) e enalapril (1-2 tomas/dia).

Indicações

Os IECAs são utilizados na HTA e têm sido usados com sucesso, no tratamento da IC, na disfunção ventricular pós-enfarte e na prevenção da nefropatia e renopatia 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. Ao inibirem a

degradação da bradicinina, aumentando os níveis desta a nível pulmonar, originando tosse seca. Podem ainda ocorrer alterações no paladar, febre medicamentosa e erupções cutâneas alérgicas.

Contra-Indicações e Precauções

Os IECAS estão contra indicados em situações como: estenose da artéria renal (bilateral ou unilateral em indivíduos com rim único), a gravidez e a hipersensibilidade. Os IECA, especialmente os pró-fármacos, devem ser usados com precaução na insuficiência hepática e na IR^{24, 32}

Interações farmacológicas

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), diuréticos poupadores de potássio (hipercaliemia), lítio (aumento do risco de toxicidade por aumento das concentrações séricas), neurolépticos e antidepressivos (risco acrescido de hipotensão ortostática), a insulina e os antidiabéticos orais (possibilidade de diminuição dos valores de glicemia)^{24, 32}.

10.3.4. Antagonistas dos recetores AT-I da angiotensina II

Fazem parte deste grupo, fármacos como o losartan, o valsartan, o irbesartan, o candesartan, o olmesartan, telmisartan e o eprosartan. Tais fármacos são bloqueadores específicos dos recetores da angiotensina II.

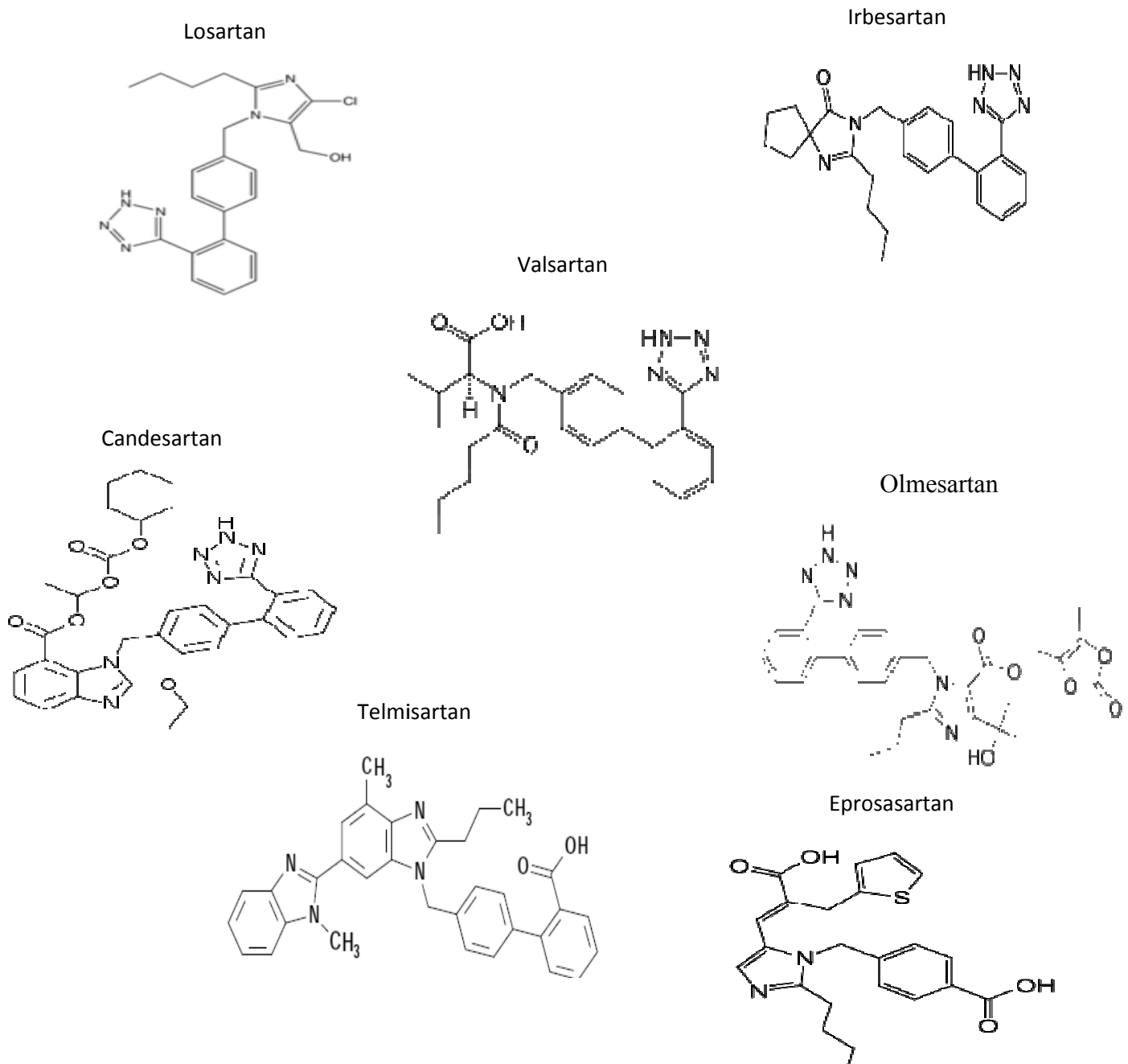


Figura 18. Estrutura química dos fármacos Antagonistas dos receptores AT-I da angiotensina II²⁸

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos ARAs reside no bloqueio dos recetores da AII do sub-tipo (AT-1) e conseqüentemente na inibição dos efeitos vasoconstritores, retensores de água e sódio etc, da AII. Em contraste com os IECAs, estes compostos não interferem com a metabolização da bradicinina, pelo que não parecem provocar tosse ou angioedema (existem raros casos). Os ARAs produzem um bloqueio potencialmente mais complexo do SRAA que os IECAs, uma vez que existem, a nível tecidual, vias enzimáticas alternativas da síntese da AII (quinases, toninas, etc) que não são sensíveis ao bloqueio pelos IECAs.

Diferentemente dos IECAs, os ARAs aumentam a concentração plasmática de AII que, impossibilitada de estimular os recetores AT-1, fica disponível para atuar noutros recetores (ex AT-2)

A grande vantagem dos ARAs no arsenal terapêutico antihipertensor é a excelente tolerabilidade e a eficácia sobreponível aos diuréticos, BCC, bloqueadores beta e IECAs. Este fato permite a utilização de doses elevadas dos ARAs com objetivos de cardio-vasculo-renoproteção adicional sem acréscimos de reações adversas. Provavelmente por este motivo, estes fármacos são, de todos os antihipertensivos, os que possuem maior taxa de adesão a longo prazo pelos doentes hipertensos.

Farmacocinética

Os ARAs apresentam várias semelhanças entre si: boa absorção oral, excreção dupla renal e hepática e intensa ligação às proteínas plasmáticas. No entanto existem estudos que sugerem que o losartan e o valsartan são menos potentes em monoterapia antihipertensiva, quando comparados a outros anti-hipertensores, sendo necessário duas administrações diárias.

O losartan é ativo por via oral e extensamente metabolizado, sendo que, o seu principal metabolito, o ácido-5-carboxílico, é ativo. A semi-vida do losartan é cerca de 2 horas, enquanto a semi-vida do metabolito é de 6 a 9 horas^{24, 32}.

Contra-Indicações e Precauções

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^{24, 32}

Interações medicamentosas

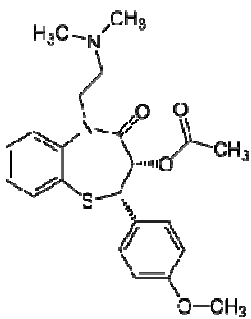
O uso concomitante destes fármacos com suplementos de potássio ou com fármacos poupadores de potássio pode agravar o risco de hipercalemia. Os AINES reduzem o efeito anti-hipertensor dos ARA e podem favorecer a ocorrência de IRA. À semelhança do que acontece com os IECA, pode haver aumento das concentrações do lítio, quando esta substância é utilizada concomitantemente com ARA^{24, 32}.

10.3.5. Bloqueadores dos canais cálcio

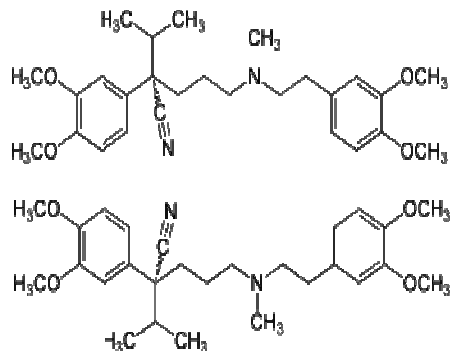
Os bloqueadores da entrada do cálcio continuam a ser considerados anti-hipertensores de primeira linha e não são de esperar com o seu uso efeitos metabólicos indesejáveis, especialmente no que diz respeito o perfil lipídico.

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

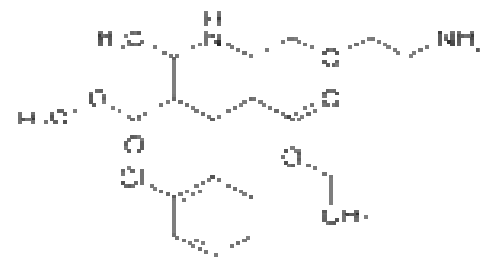
Diltiazem



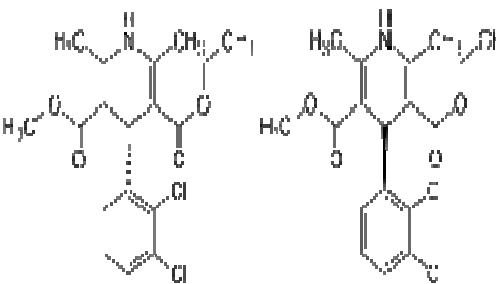
Verapamil



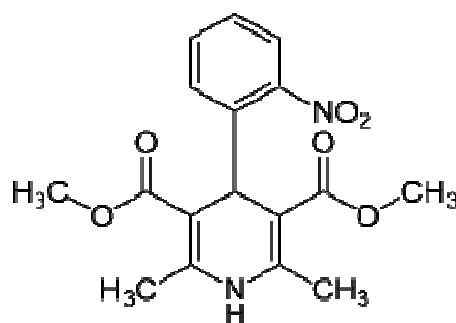
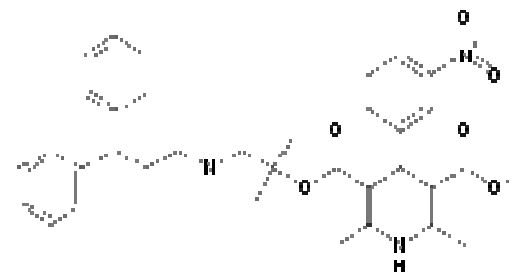
Amlodipina



Felodipina



Lercanidipina



Nifedipina

Figura 19. Estrutura química de alguns fármacos bloqueados dos canais de cálcio²⁸

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação anti-hipertensora dos BCC resulta da inibição da entrada de cálcio nas células musculares cardíacas e lisas vasculares através dos canais de lentos (L) de cálcio da membrana citoplasmática. Daqui decorrem efeitos inotrópicos negativos (para o diltiazem e verapamil) e vasodilatação arteriolar e redução das resistências vasculares periféricas (para todos os BCC). Estes fármacos reduzem a entrada de cálcio no músculo liso, quer através dos canais dependentes da voltagem, quer através dos canais de cálcio ativados por estimulação de recetores (alfa-adrenérgicos, AT-1 da AII, etc) o que leva a uma diminuição de cálcio extracelular levando deste modo a redução da PA.

Farmacocinética

Devido ao metabolismo hepático de primeira passagem, os BCC apresentam biodisponibilidade reduzida, apesar de terem uma absorção quase completa após administração oral. Os seus efeitos tornam-se evidentes 30 a 60 minutos após a administração oral, com exceção da amlodipina, da isradipina e da felodipina que são fármacos de absorção mais lenta e efeito prolongado. Os metabolitos das dihidropiridinas são inativos ou fracamente ativos.

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. Alguns estudos sugerem que os indivíduos idosos são mais sensíveis aos efeitos anti-hipertensores dos BCC, provavelmente porque a sua metabolização hepática está diminuída.

Indicações

Para além da HTA, estes fármacos são utilizados no tratamento da angina de peito. Têm também particular interesse na HTA na grávida e no idoso, doentes com uso crónico de AINEs etc^{24, 32}.

Efeitos Adversos

As reações adversas mais frequentes decorrem dos efeitos vasodilatadores, isto é, cefaleias, hipotensão, edemas periféricos, tonturas náuseas, vômitos etc. É de esperar a ocorrência de bradicardia com o uso do verapamilo. Pelo contrário, a nifedipina e outras dihidropiridinas podem provocar taquicardia.

Contra indicações e Precauções

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. Do mesmo modo, o uso das dihidropiridinas na IC tem sido alvo de controvérsia e, nesses doentes, estes fármacos não são a primeira opção. O verapamil e o diltiazem podem agravar quadros de IC preexistente e determinar diminuição da frequência cardíaca e da condução auriculoventricular. Em doentes com insuficiência hepática as doses devem ser ajustadas e reduzidas.

Interações Farmacológicas

O verapamil e o diltiazem reduzem o metabolismo da ciclosporina aumentando os seus níveis hepáticos. O efeito hipotensor dos bloqueadores dos canais de cálcio é potenciado pela ação de outros anti-hipertensores^{24, 32}.

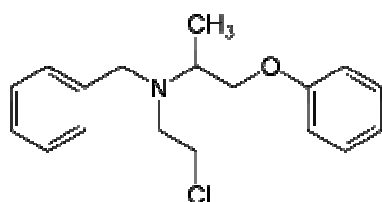
10.3.6. Depressores da atividade Adrenérgica

10.3.6.1 Bloqueadores Alfa (α)

Os bloqueadores α apresentam efeito hipotensor discreto, a longo prazo, em monoterapia, devendo, portanto, ser associados com outros anti-hipertensores. Podem induzir ao aparecimento de tolerância, o que exige o uso de doses gradualmente crescente. Têm a vantagem de proporcionar uma discreta melhoria no metabolismo lipídico e glicídico e dos sintomas de pacientes com Hipertrofia Benigna da Próstata.

Os bloqueadores α não seletivos (fenoxibenzamina e fentolamina) são particularmente úteis no diagnóstico e tratamento do feocromocitoma, assim como em outras situações clínicas associadas a uma libertação exagerada de catecolaminas. Os bloqueadores α seletivos dos recetores α_1 (prazosina, doxazosina, trimazosina e terazosina) provocam menor taquicardia reflexa do que os α não seletivos.

Fenoxibenzamina



Fentolamina

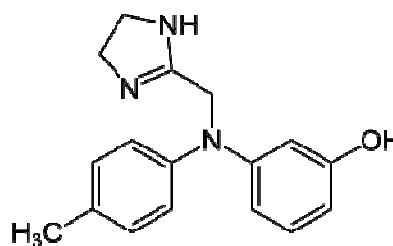
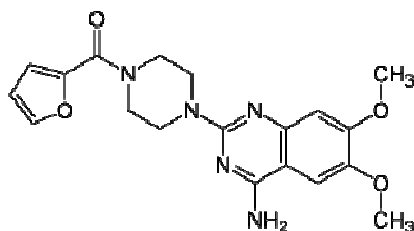


Figura 19. Estrutura química dos bloqueadores α não seletivos

Prazosina



Doxazosina

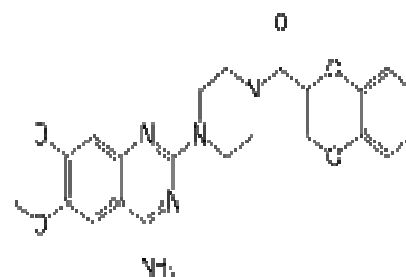


Figura 20. Estrutura química de alguns bloqueadores α_1 seletivos²⁸

Mecanismo de ação

Estes fármacos reduzem a PA e as resistências vasculares periféricas por dilatação das arteríolas de resistência e dos vasos de capacitância.

A prazosina, um dos principais bloqueadores α , inibe a ação vasoconstritora da norepinefrina sobre os receptores α das artérias, promovendo vasodilatação.

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.

A fenoxibenzamina bloqueia os receptores α , ligando-se covalentemente, por períodos de longa duração (48 horas ou mais) e seu mais importante é a sua capacidade de bloquear a vasoconstrição induzida pelas catecolaminas.

A doxazosina atua por bloqueio seletivo dos adrenoreceptores α_1 . Em indivíduos normais têm mostrado que a doxazosina antagoniza competitivamente os efeitos pressóricos da fenilefrina (um alfa-agonista) e da norepinefrina. A doxazosina e a prazosina atuam de forma semelhante para antagonizar a fenilefrina. Os efeitos anti-hipertensivos deste fármaco resultam da redução da resistência vascular sistêmica. Após a administração oral de doses terapêuticas, a doxazosina é bem absorvida e atinge o pico plasmático em cerca de 2 a 3 horas. A biodisponibilidade é de aproximadamente 64% e a eliminação plasmática é bifásica, com semi-vida de eliminação terminal de 22 horas, o que permite a administração em dose única diária.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos observados no uso destes fármacos foram Hipotensão postural, mais evidente com a primeira dose, sobretudo se a dose inicial for alta, palpitações e, eventualmente, astenia. Estudos efetuados comparando o bloqueador α doxazosina e a clorotalidona indicou a maior ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva, no grupo tratado com a doxazosina. A partir dessas conclusões, estabeleceu-se a ideia de que o bloqueador α testado nesse estudo não deve ser o medicamento de primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial.

10.3.6.2. Bloqueadores Beta (β)

Os bloqueadores β , antagonizam competitivamente as ações das catecolaminas sobre estes recetores. São particularmente benéficos na prevenção de taquicardia reflexa despertada pelo tratamento com vasodilatadores diretos e no tratamento da angina de esforço.

Os fármacos bloqueadores β podem ser sub-divididos em:

- Antagonistas β_1 seletivos que inibem os recetores β_1 cardíacos, não afetando os receptores β_2 dos brônquios. Esta ação seletiva é benéfica para asmáticos, pois nestes indivíduos os bloqueadores β não seletivos podem induzir broncoespasmo. Esta seletividade é apenas relativa, já que em grandes doses estes fármacos inibirão também os recetores β_2 . Não se conhecem ainda inibidores β_2 seletivos.

- Antagonistas não seletivos que têm afinidade igual para recetores β_1 e β_2 , tendo ação inibitória sobre ambos.

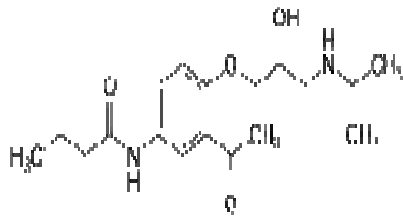
Deste modo as diferenças na seletividade, características lipofílicas e na atividade simpaticomimética intrínseca dos diferentes fármacos deste grupo, conferem a cada um, efeitos adversos e indicações terapêuticas distintas sendo cada vez mais prescritos pela sua elevada eficácia, mesmo quando utilizados em monoterapia.

Como exemplos paradigmáticos destas características são de referir:

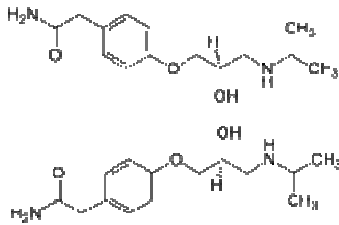
1. Os com cardioselectividade e atividade simpaticomimética intrínseca: acebutolol;
2. Os com cardioselectividade e sem atividade simpaticomimética intrínseca: atenolol, betaxolol, metoprolol, nebivolol, bisoprolol;
3. Os sem cardioselectividade e com atividade simpaticomimética intrínseca: pindolol;
4. Os sem cardioselectividade e sem atividade simpaticomimética intrínseca: propranolol, nadolol e timolol.

Alguns bloqueadores beta (ex: carvedilol, labetalol) têm também efeito bloqueador alfa, facto que condiciona a diminuição da resistência vascular periférica, sem a consequente taquicardia reflexa (bloqueio beta)^{24, 32}.

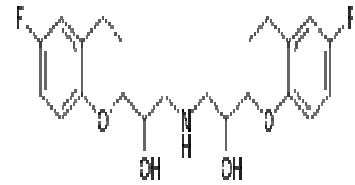
Acebutolol



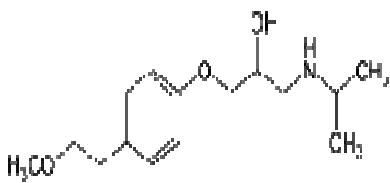
Atenolol



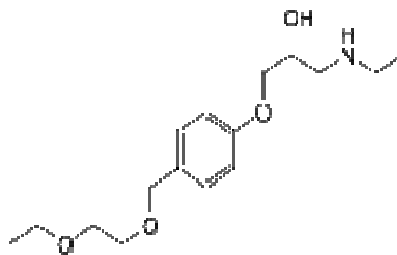
Nebivolol



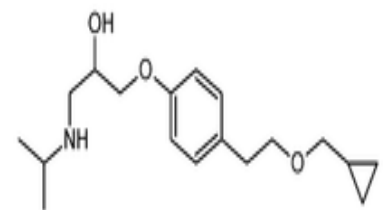
Metoprolol



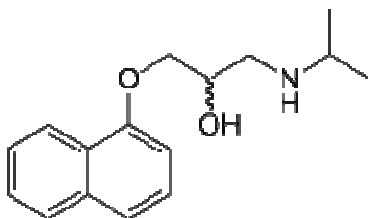
Bisoprolol



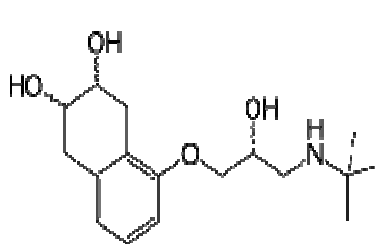
Betaxolol



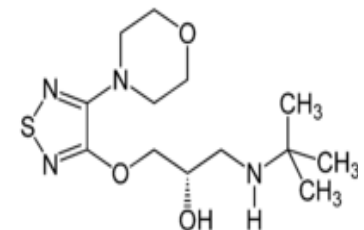
Propranolol



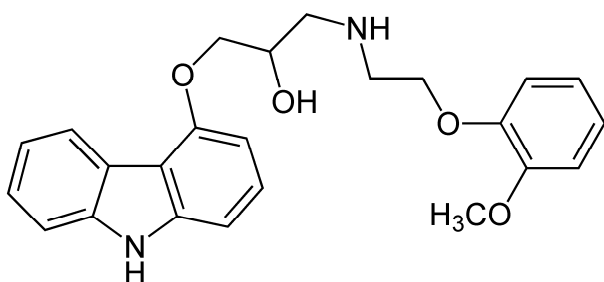
Nadolol



Timolol



Carvedilol



Labetalol

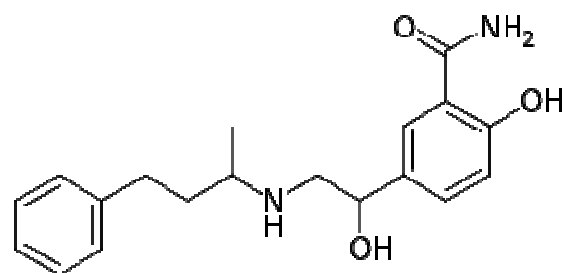


Figura 21. Estrutura química dos fármacos antihipertensores bloqueadores β^{28}

Mecanismo de ação

Genericamente os vários fármacos bloqueadores beta exibem um efeito anti-hipertensor semelhante (uma vez ajustadas as doses e frequências de administração). Os mecanismos de ação antihipertensora são a redução do DC e a inibição da secreção de renina a nível renal na dependência das catecolaminas (mediada por recetores β_1), redução da atividade do sistema simpático e redução da sensibilidade dos baroreceptores. Outros bloqueadores β podem adicionalmente reduzir as RVP.

O labetalol e o carvedilol são administrados sob forma de misturas racémicas assumindo efeitos bloqueadores beta e alfa. Por via oral o labetalol apresenta uma relação bloqueio beta/alfa de 3/1. O bloqueio alfa é mais evidente quando o labetalol é utilizado por via endovenosa. É particularmente útil no tratamento da HTA do feocromocitoma e das emergências hipertensivas.

Relativamente ao carvedilol, ambos os isómeros tem efeito bloqueador alfa semelhante, enquanto que só um deles bloqueia os bloqueadores beta (bloqueio não seletivo).

O nebivolol não exhibe efeito bloqueador alfa e os seus efeitos vasodilatadores parecem depender do aumento da disponibilidade vascular no monóxido de azoto^{24, 32}.

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^{24, 32}.

Indicações

Estão particularmente indicados no tratamento da HTA em doentes com angina de peito, em doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio (reduzem a mortalidade a longo prazo neste tipo de nestes doentes, sobretudo em não-fumadores), em doentes com IC (carvedilol, bisoprolol, nebivolol), enxaqueca (sobretudo os mais lipofílicos, propranolol), tremor intencional ou glaucoma^{24, 32}.

Reações Adversas

Algumas reações adversas que poderão ocorrer no uso destes fármacos são estados de 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^{24, 32}.

Contra indicações

As principais contraindicações destes fármacos são quadros de broncoespasmo (asma e doença pulmonar obstrutiva crônica) e agravamento de bloqueio áurico-ventricular do 2º e 3º grau³².

Interações Farmacológicas

De uma forma 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^{24, 32}.

10.3.6.3. Fármacos de ação central - Agonistas α_2 centrais

Fazem parte deste grupo de fármacos compostos como a clonidina, a metildopa e o moxonidina.

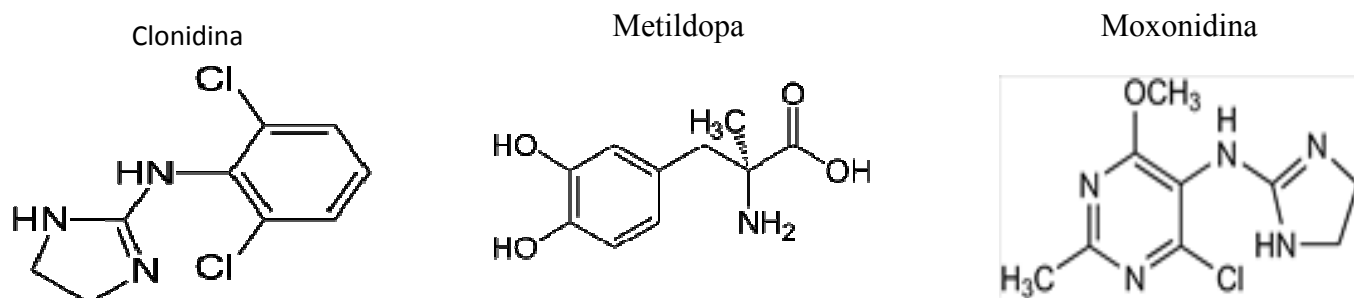


Figura 22. Estrutura química dos fármacos Agonistas α_2 centrais²⁸

Mecanismo de ação

Estes fármacos reduzem a atividade do sistema simpático por ação ao nível dos centros vasopressores do tronco cerebral relacionados com o núcleo do trato solitário.

A metildopa parece atuar a nível central sobre recetores de tipo α_2 pós-sinápticos com consequente redução da atividade simpática periférica e das resistências vasculares.

Os efeitos depressores simpáticos centrais da clonidina resultam quer de ações tipo metildopa, quer da sua fixação a recetores imidazolínicos, localizados na região ventrolateral rostral bulbo-medular. Possui maior afinidade por receptores α_2 que por α_1 e estimula seletivamente os recetores cerebrais que atuam como sensores dos níveis sanguíneos de catecolamina. Estes recetores encerram um ciclo de feedback negativo, que começam com as ordens dos nervos simpáticos que descendem do cérebro e que controlam a produção de catecolaminas, epinefrina e norepinefrina na medula das supra-renais^{24, 32}.

Farmacocinética

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. 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 clonidina, é bem absorvida e sofre um efeito de primeira passagem mínimo. As concentrações plasmáticas são atingidas 1-3h após administração oral. A ligação às proteínas plasmáticas é de 30-40 %. É rápida e largamente distribuída pelos tecidos e atravessa a barreira hematoencefálica, assim como a placentária. A clonidina é excretado no leite humano, no entanto, não há informação suficiente sobre o efeito em recém-nascidos.

A semi-vida terminal de eliminação encontrada para clonidina variou entre 5 a 25 horas, podendo ser prolongada até 41 horas nos doentes com insuficiência renal grave. Cerca de 70% da dose administrada é eliminada na urina e aproximadamente 20% da dose total é eliminada a nível das fezes.

Após administração oral, a moxonidina é rapidamente absorvida (cerca de 1 hora) e a absorção dá-se praticamente na sua totalidade no tracto gastro-intestinal superior. A biodisponibilidade absoluta é cerca de 88%, o que é indicativo que não há efeito de primeira passagem. A ingestão de alimentos não tem qualquer influência sobre a farmacocinética da moxonidina. Durante um período de 24 horas, 78% da dose total foi excretada na urina como moxonidina inalterada e 13% da dose é excretada como moxonidina dehidrogenada^{24, 32}.

Indicações

A clonidina exhibe efeitos sedativos e analgésicos, reduz a sintomatologia simpática das síndromas de abstenências aos opiáceos e tem efeitos redutores da pressão ocular. Usa-se na síndrome das “pernas inquietas” e na diarreia da neuropatia diabética^{24, 32}.

A metildopa permanece o fármaco de primeira escolha no tratamento da hipertensão durante a gravidez.

Efeitos Adversos

Alguns efeitos adversos resultantes do uso da clonidina são tonturas, depressão, pesadelos, retenção hidrossalina, hipotensão ortostática entre outros. A metildopa pode provocar sonolência, secura da boca, congestão nasal, anemia hemolítica, trombocitopenia, bradicardia etc. A moxonidina poderá causar astenia, cefaleias bem como outros efeitos já mencionados^{24, 32}

Contra- indicações e Precauções

A clonidina não deve ser administrada em indivíduos com risco de depressão mental, na doença do nó sinusal, na diminuição de perfusão cerebral e periférica etc.

A moxonidina está contra-indicada na IC grave, cardiopatia isquêmica, insuficiência hepática etc.

No caso da metildopa , está contra-indicada na insuficiência hepática

Interações farmacológicas

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

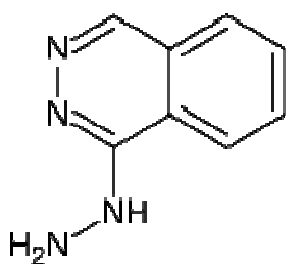
A moxonidina administrada conjuntamente com as benzodiazepinas o seu efeito sedativo.

A metildopa favorece a toxicidade do lítio

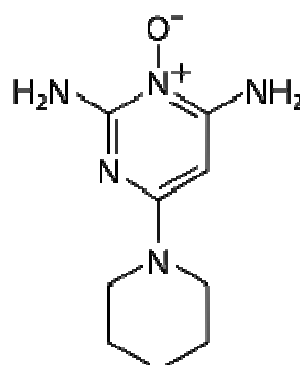
10.2.4. Vasodilatadores Diretos

Os vasodilatadores diretos dividem-se em: orais (hidralazina e minoxidil) que são usados na terapia hospitalar a longo prazo da Hipertensão Arterial Sistêmica e vasodilatadores parenterais (nitroprussiato de sódio e diazóxido) que são usados no tratamento das emergências hipertensivas.

Hidralazina



Minoxidil



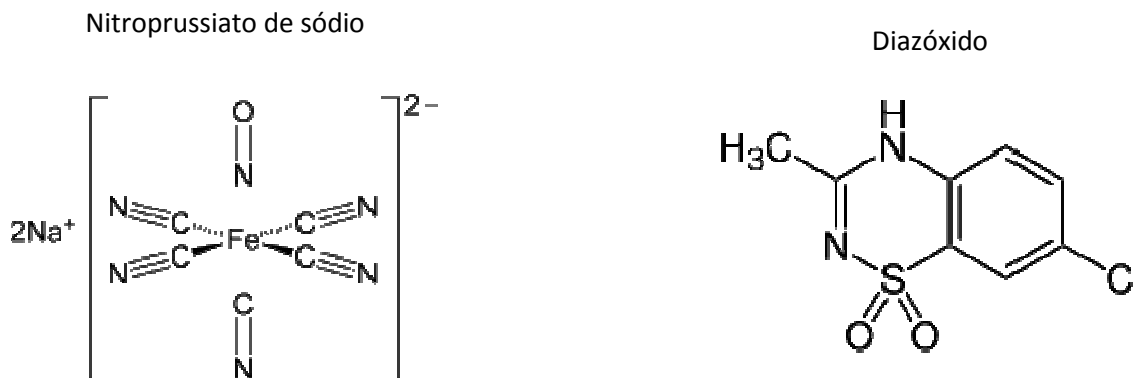


Figura 23. Estrutura química dos fármacos anti-hipertensores vasodilatadores²⁸

Mecanismo de ação

A ação anti-hipertensora dos vasodilatadores de ação direta de uso por via oral (hidralazina e minoxidil) deve-se à diminuição das resistências vasculares por relaxamento direto do músculo liso vascular mediado por aumento local dos níveis do Monofosfato cíclico de guanosina (GMP) cíclico e por hiperpolarização da membrana celular ao facilitarem a entrada de potássio através de canais de potássio ATP-sensíveis nas células musculares lisas. São predominantemente arterio-dilatadores. Contrariamente, os nitratos são predominantemente venodilatadores, atuando por libertação de NO. Existem estudos que sugerem que os nitratos poderão ser úteis no controlo da HTA sistólica isolada por reduzirem a rigidez arterial.

É importante ainda ressaltar que a terapia vasodilatadora não causa hipotensão postural nem disfunção sexual por que os reflexos simpáticos estão intactos. Estes fármacos funcionam em combinação com outros anti-hipertensores que se opõem às respostas cardiovasculares.

Farmacocinética

A hidralazina é bem absorvida e rapidamente metabolizada pelo fígado durante a primeira passagem, sendo assim, tem baixa biodisponibilidade variando de indivíduo para indivíduo. Em relação à sua semi-vida sabe-se que esta varia de 2 a 4 horas mas os efeitos vasculares persistem por mais tempo que as concentrações plasmáticas.

Após administração oral, pelo menos 95% de minoxidil é absorvida no trato gastrointestinal e detetado dentro de 15-30 minutos no plasma. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados 30-60 minutos após a administração. Este fármaco não se liga as proteínas plasmáticas e não atravessa a barreira hematoencefálica. No que diz respeito ao metabolismo, pelo menos 90% do minoxidil administrado é metabolizado no fígado.

As concentrações plasmáticas do minoxidil diminuem com uma semi-vida média de aproximadamente 4 horas. No entanto, a duração da ação é superior a 24 horas até 72 horas. O minoxidil e seus metabólitos são dialisável e a depuração renal deste fármaco corresponde à taxa de filtração glomerular.

O nitroprussiato de sódio é rapidamente metabolizado por captação das hemácias com liberação de cianeto, esta faz baixar rapidamente a PA e seus efeitos desaparecem no máximo de 10 minutos após a suspensão.

O Diazóxido é rapidamente metabolizado, 1min, tendo seu efeito máximo em 2 a 5 minutos. Sobre metabolização hepática e excreção renal. O tempo de semi-via deste fármaco vai de 21-25 horas e liga-se extensivamente à albumina sérica e aos tecidos vasculares.

Este fármaco é quimicamente semelhante aos diuréticos tiazídicos mas não possui atividade diurética^{24, 32}.

Indicações

A hidralazina dilata as arteríolas porém não tem essa acção nas veias. É usada eficazmente e especialmente na Hipertensão Arterial Sistémica grave.

O minoxidil, tal como a hidralazina, dilata arteríolas e não veias e deste modo substitui a hidralazina quando doses máximas desta não forem eficazes ou em pacientes com insuficiência renal e hipertensão grave que não respondem bem à hidralazina. Atualmente este

fármaco é também utilizado como estimulante de crescimento capilar para correção da calvície.

O nitroprussiato de sódio e o diazóxido são usados no tratamento de emergências hipertensivas, sendo a primeira também usada na IC grave.

Efeitos adversos e precauções

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. Seu uso deve ser evitado durante a gravidez (risco potencial de teratogenia).

São efeitos adversos relativamente comuns do minoxidil a cefaleia, a sudorese e o hirsutismo.

O nitroprussiato de sódio é um complexo de ferro, grupos cianeto e componente nitroso e sua toxicidade está relacionada com o acúmulo de cianeto, acidose metabólica, arritmias, hipotensão excessiva e morte têm ocorrido em consequência do uso inadequado.

O efeito adverso mais significativo do diazóxido é a hipotensão excessiva, que pode estar associada a AVC e enfarte agudo do miocárdio (EAM)^{24, 32}.

Contra-indicações

A hidralazina está contra-indicada em indivíduos hipersensibilidade à hidralazina.

O minoxidil é contra-indicado na angina de peito, feocromocitoma e em casos de hipersensibilidade.

O nitroprussiato de sódio deve ser evitado em indivíduos com hipersensibilidade ao fármaco. Não deve ser utilizado no tratamento da hipertensão compensatória. A relação risco-benefício deverá ser avaliada na presença de anemia, insuficiência cerebrovascular, encefalopatias ou outros estados de hipertensão endocraniana, hipotireoidismo, disfunção hepática ou renal e déficit de vitamina B 12.

O diazóxido está contra indicado em indivíduos com EAM, insuficiência coronária, diabetes descompensada, aneurisma dissecante de aorta, feocromocitoma e em indivíduos com hipersensibilidade ao fármaco e aos derivados triazídicos^{24, 32}.

10.2.3.5. Outros medicamentos Anti-Hipertensores em estudo

Com o intuito de melhorar a qualidade de vida do doente hipertenso, novas classes de medicamentos estão sendo introduzidas e algumas ainda em fase de ensaios clínicos trazem novas possibilidades para o melhor tratamento dos pacientes com hipertensão arterial.

São exemplos os seguintes fármacos:

- Inibidores das vasopectidases (ex. omapatrilato e sampatrilato) que bloqueiam simultaneamente a ECA e a neutroendopeptidase (que degrada vários peptídeos natriuréticos)
- Vacina anti-angiotensina I e anti-receptores AT1 da angiotensina
- Antagonistas da dos receptores da endotelina
- Inibidores da eca DO TIPO 2
- Antagonistas da vasopressina³⁶

11. Monoterapia e associações Terapêuticas no tratamento da HTA

Os Guidelines existentes referenciam que quaisquer que sejam os medicamentos empregues, a monoterapia pode efetivamente reduzir a PA em apenas um número limitado de doentes hipertensos e que a maioria dos doentes requerem a combinação de pelo menos dois medicamentos para conseguirem o controlo da pressão arterial.

A principal vantagem de iniciar o tratamento com monoterapia é a de se utilizar um único agente, atribuindo-se assim capaz de atribuir a eficácia e os efeitos adversos a esse agente. As desvantagens são que, quando a monoterapia com um agente não é eficaz ou não é suficientemente eficaz, encontrar uma monoterapia alternativa que seja mais eficaz ou mais bem tolerada pode ser um processo trabalhoso e desencoraja a adesão para o doente. Adicionalmente, uma meta-análise de mais de 40 estudos mostrou que, a combinação de dois agentes de quaisquer duas classes de medicamentos anti-hipertensivos amplia a redução da PA muito mais do que o aumento da dose de um agente.

Iniciar a terapêutica com combinações tem a vantagem de se poder obter numa resposta mais rápida num maior número de doentes (potencialmente benéfica em doentes de alto risco), numa maior probabilidade de alcançar a PA alvo em doentes com valores mais elevados da PA e uma menor probabilidade de desencorajar a adesão do doente com muitas mudanças do tratamento. Uma outra vantagem é que existem sinergias fisiológicas e farmacológicas entre diferentes classes de fármacos, que podem não só justificar uma maior redução da PA, mas também causar menos efeitos colaterais e poderem proporcionar benefícios maiores do que aqueles que são oferecidos por um único agente.

A desvantagem de se iniciar com uma combinação de medicamentos é que um deles pode ser ineficaz.

Em geral, a sugestão, dada nos *Guidelines* de 2007 da ESH/ESC, de considerar o início com uma combinação de medicamentos em doentes de alto risco ou com a PA acentuadamente elevada de base, pode ser reconfirmada.

Ao iniciar com monoterapia ou com uma combinação de dois medicamentos, as doses podem ser intensificadas, se necessário, para atingir o valor alvo da PA; se o alvo não for atingido com uma combinação de dois medicamentos em doses máximas, a mudança para

uma outra combinação de dois medicamentos pode ser considerada ou acrescentado um terceiro medicamento.

No entanto, em doentes com hipertensão resistente, a adição de medicamentos a outros medicamentos deve ser executada com atenção aos resultados e, qualquer composto claramente ineficaz ou minimamente eficaz deve ser substituído, em vez de conservado numa abordagem automática em sequência de múltiplos medicamentos^{22, 24}.

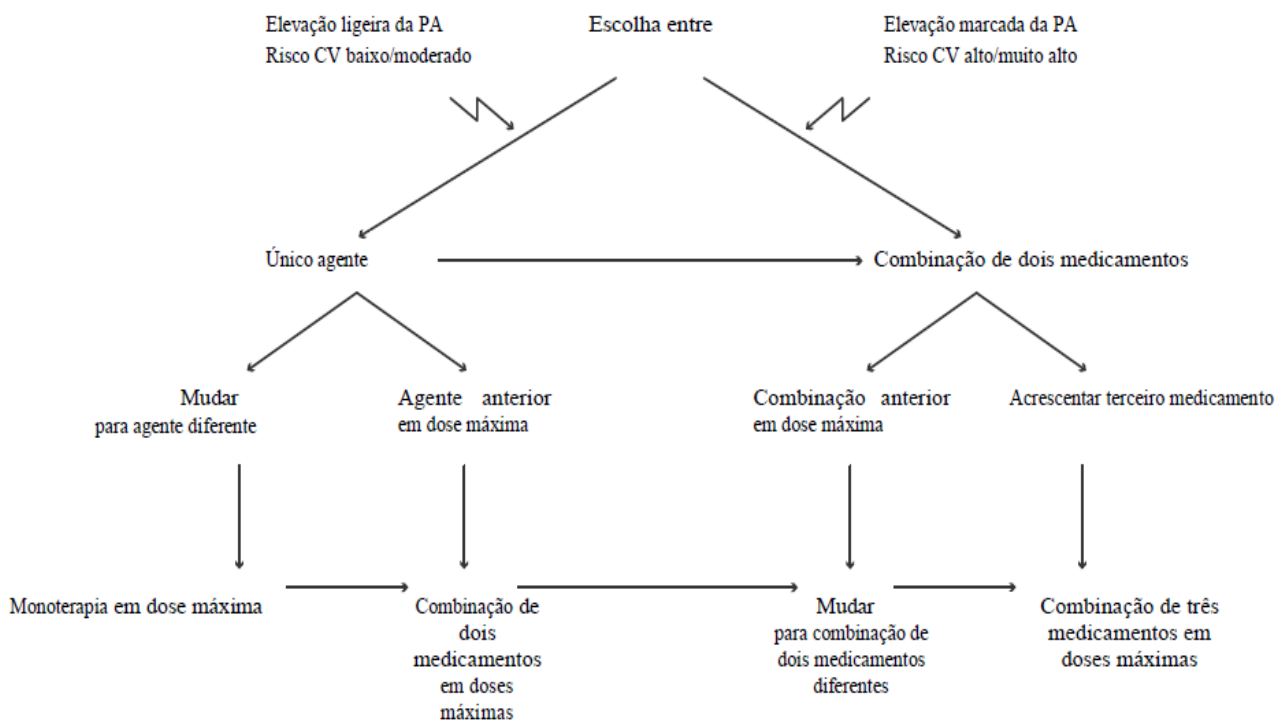


Figura 24. Monoterapia vs estratégia de combinação de medicamentos para manter a PA ideal³⁶

Estudos efetuados recentemente, indicam que as combinações entre dois bloqueadores diferentes do sistema reninina-angiotensina não são recomendadas por possivelmente potenciarem a DRT em doentes diabéticos. No entanto, estes dados não são ainda conclusivos. O verapamil e diltiazem, apesar de serem por vezes utilizados com um beta-bloqueador para melhorar o controlo da frequência ventricular permanente, apenas os antagonistas do cálcio diidropiridínicos, devem ser normalmente combinados com beta-bloqueadores.

As combinações de dois medicamentos mais amplamente utilizadas estão indicadas no esquema abaixo (figura 27)³⁶.

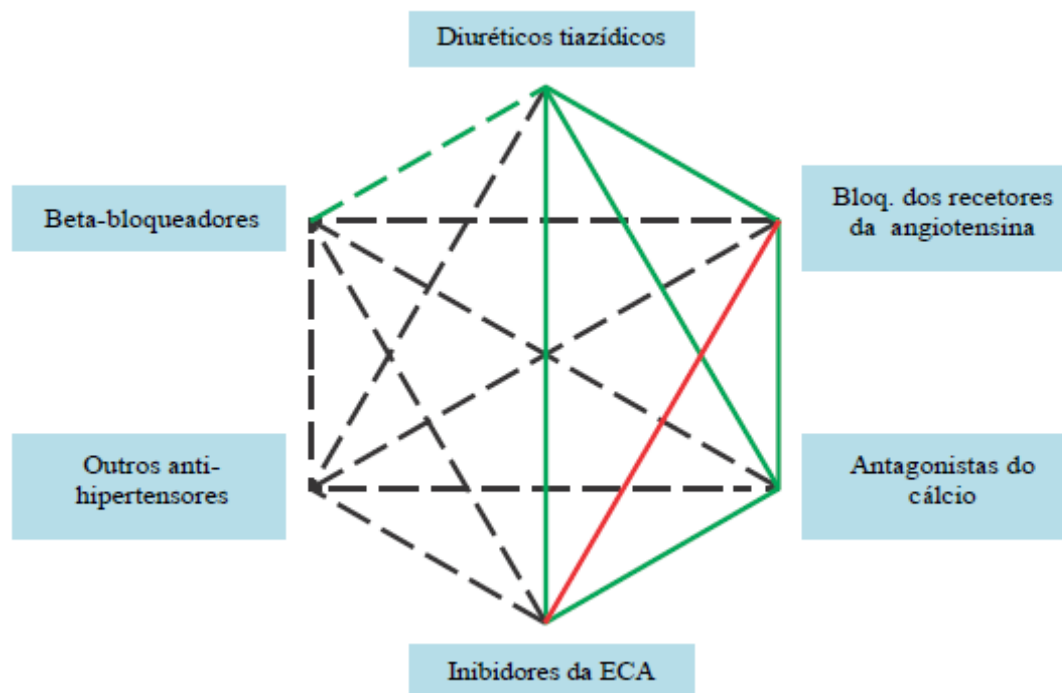


Figura 25. Possíveis combinações de medicamentos anti-hipertensivos³⁶

. Linhas verdes contínuas: combinações preferidas; linha verde tracejada: algumas limitações); linhas negras tracejadas: combinações possíveis, mas menos bem testadas; linha contínua vermelha: combinação não deve ser recomendada

12. Algoritmo de Tratamento da HTA

A escolha da terapêutica anti-hipertensora é influenciada por múltiplas variáveis que variam de indivíduo para indivíduo. Isto porque, na maioria dos casos, a HTA não tem tratamento causal, permanece silenciosa numa grande fase do percurso e obriga a um tratamento crónico, colocando especial problemas de adesão ao tratamento.

Quando há suspeita de HTA ou esta é diagnosticada, devem ser dadas logo reesinistrações 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 cardiovascular³⁶.

Outros fatores de risco, lesão assintomática de órgão ou doença	Pressão Arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130–139 ou PAD 85–89	HTA Grau 1 PAS 140–159 ou PAD 90–99	HTA Grau 2 PAS 160–179 ou PAD 100–109	HTA Grau 3 PAS ≥180 ou PAD ≥110
Sem outros FR	• Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida durante vários meses • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
1–2 FR	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
≥3 FR	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
LOA, DRC estágio 3 ou diabetes	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
DCV sintomática, DRC estágio ≥ 4 ou diabetes com LOA/FR	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90

Figura 26. Início de mudanças de estilo de vida e tratamento anti-hipertensor³⁶

O tratamento farmacológico é recomendado em indivíduos com valores de PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg tendo os mesmos valores para indivíduos diabéticos ou com IRC (JNC VIII). A escolha inicial da terapêutica farmacológica anti-hipertensiva deve ter em conta fatores:

- a) A recomendação, implementação e vigilância correta das medidas não farmacológicas;
- b) A idade;
- c) Lesões coexistentes nos órgãos-alvo;
- d) Fatores de risco CV concomitantes;
- e) Doenças e condições clínicas associadas;
- f) Indicações, contra-indicações relativas e absolutas os efeitos adversos dos fármacos;
- g) Condicionamentos da adesão à terapêutica;
- h) Fatores económicos associados.

Outros fatores de risco, lesão de órgãos assintomática	Pressão Arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130–139 ou PAD 85–89	HTA Grau 1 PAS 140–159 ou PAD 90–99	HTA Grau 2 PAS 160–179 ou PAD 100–109	HTA Grau 3 PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Sem fatores de risco		Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
1–2 fatores de risco	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado a alto	Risco alto
≥ 3 fatores de risco	Risco baixo a moderado	Risco moderado a alto	Risco alto	Risco alto
LOA, DRC em fase 3 ou diabetes	Risco moderado a alto	Risco alto	Risco alto	Risco alto a muito alto
DCV, DRC sintomática fase ≥ 4 ou diabetes com LOA/FR	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

Figura 27. Estratificação do risco CV total em categorias de risco baixo, moderado, alto e muito alto³⁶

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.

- Indivíduos com HTA de grau 1: diuréticos (preferencialmente diuréticos tiazídicos), podendo ser considerada a utilização de IECA, ARA, bloqueadores β , bloqueadores dos canais de cálcio ou associação.
- Indivíduos com HTA de grau 2: associação de dois fármacos, normalmente um diurético tiazídicos e um IECA, um ARA, um bloqueador β ou um bloqueador dos canais de cálcio.

Na ausência de resultados pretendidos deve-se proceder-se à optimização das dosagens ou adição de novos fármacos, até se obter o controlo adequado da PA e consultar um especialista³⁰.

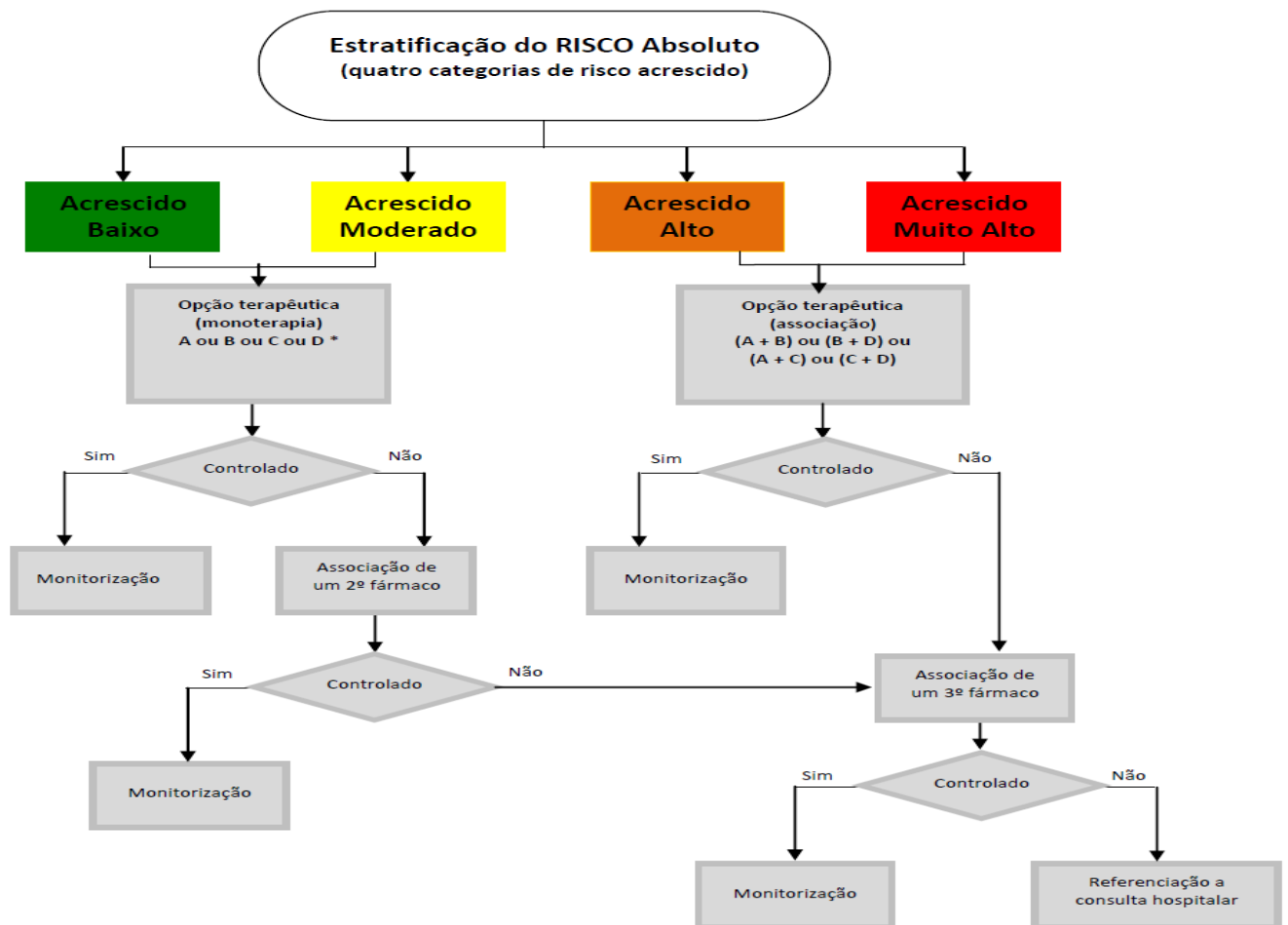


Figura 28 Algoritmo de tratamento da HTA.

A:Diuretico B:IECA C:ARA D:BCC³⁰

13. Escolha do anti-hipertensor

A escolha do anti-hipertensor deve ser cuidadosamente avaliada e está dependente da situação concreta de cada indivíduo

Tabela 5. Medicamentos a preferir em condições específicas³⁶

Condição	Medicamento
Lesões de órgão assintomáticas	
HVE	Inibidor da ECA , antagonista do cálcio, ARA
Aterosclerose assintomática	Antagonista do cálcio, inibidor da ECA
Microalbuminúria	Inibidor da ECA, ARA
Disfunção renal	Inibidor da ECA, ARA
Evento clínico CV	
AVC prévio	Qualquer agente que reduza efetivamente a PA
Enfarte do miocárdio prévio	BB, inibidor da ECA, ARA
Angina de peito	BB, antagonista do cálcio
Insuficiência cardíaca	Diurético, BB, inibidor da ECA, ARA, antagonista de recetores mineralocorticóides
Aneurisma da aorta	BB
Fibrilhação auricular, prevenção	Considere ARA, inibidor da ECA, BB ou antagonista de recetores mineralocorticóides
Fibrilhação auricular, controlo da frequência ventricular	BB, antagonista do cálcio não-hidropiridínico
DRT/proteinúria	Inibidor da ECA, ARA
Doença arterial periférica	Inibidor da ECA, antagonista do cálcio
Outras	
HSI (idosos)	Diurético, antagonista do cálcio
Síndrome metabólica	Inibidor da ECA, ARA, antagonista do cálcio
<i>Diabetes mellitus</i>	Inibidor da ECA, ARA
Gravidez	Metildopa, BB, antagonista do cálcio
Negros	Diurético, Antagonista do cálcio

14. Indicações terapêuticas específicas

14.1. Terapêutica nos idosos

Os idosos constituem um grupo que requer constante atenção da enfermagem, tanto por ser uma parcela populacional em crescimento demográfico intenso, como por suas características de saúde peculiares.

Segundo dados do Eurostat, Portugal será um dos países da União Europeia com maior percentagem de idosos e menor percentagem de população ativa em 2050.

O Instituto Nacional de Estatística prevê igualmente que no ano de 2050, um terço da população portuguesa seja idosa e quase um milhão de pessoas tenha mais de 80 anos. Estes cálculos são feitos com base na tendência de envelhecimento da população, resultante do aumento da esperança de vida e a diminuição dos níveis de fecundidade³⁷.

As Estratégias de tratamento anti-hipertensor em idosos, recomendadas pelo Guideline de 2013 da ESH/ESC, são as citadas abaixo:

- ✓ Em hipertensos idosos com PAS ≥ 160 mmHg há evidência sólida para recomendar a redução da PAS para entre 150 e 140 mmHg.
- ✓ Em doentes idosos, bem fisicamente, de idade < 80 anos, o tratamento anti-hipertensivo pode ser considerado para valores de PAS ≥ 140 mmHg com uma PAS alvo < 140 mmHg, se o tratamento for bem tolerado.
- ✓ Em indivíduos com mais de 80 anos com uma PAS inicial ≥ 160 mmHg é recomendado reduzir a PAS para entre 150 e 140 mmHg, desde que estejam em boas condições físicas e mentais.
- ✓ Em pacientes idosos frágeis, recomenda-se deixar as decisões sobre a terapêutica anti-hipertensiva para o médico assistente, com base na monitorização dos efeitos clínicos do tratamento.
- ✓ Deve ser considerada a continuação do tratamento anti-hipertensor bem tolerado, quando um indivíduo tratado se tornar octogenário.

- ✓ Todos os agentes anti-hipertensores são recomendados e podem ser usados nos idosos, embora diuréticos e antagonistas de cálcio possam ser preferidos no tratamento da hipertensão sistólica isolada.

14.2. Terapêutica em indivíduos de raça negra

Como já referido anteriormente, existem dados que sugerem que a prevalência e gravidade da HTA poderão ser mais elevadas em indivíduos de raça negra, comparativamente aos caucasianos. A HTA sensível à ingestão de sal, parece ser mais frequente nos doentes de raça negra. A modificação do estilo de vida deve ser iniciada quando a PA é $\geq 115/75$ mmHg.

Existem dados que sugerem que, nestes doentes, a eficácia anti-hipertensora dos diuréticos e BCC é superior à dos BBs, IECAs e ARAs. Estes doentes exibem um risco aumentado de angioedema atribuído aos IECAs. 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.

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^{30, 36}.

14.3. Terapêutica na Mulher

A análise de subgrupos por género de 31 estudos clínicos aleatorizados, reportaram reduções semelhantes da PA para homens e mulheres e nenhuma evidência de que os dois géneros obtenham diferentes níveis de proteção ao reduzir-se a PA, ou que os regimes baseados em IECAs, BCC, bloqueadores dos recetores da angiotensina ou diuréticos/beta-bloqueadores sejam mais eficazes num género do que no outro.

Em mulheres em idade fértil, os IECA e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser evitados, devido a possíveis efeitos teratogénicos. Este é também o caso do aliscireno, um inibidor direto da renina, embora não tenha havido um único relato de casos de exposição ao aliscireno na gravidez.

14.3.1. Contraceptivos Orais

Estudos efetuados em mulheres, concluíram que o uso de contraceptivos orais (CO) está associado a alguns aumentos, pequenos mas significativos, da pressão arterial e, ao desenvolvimento de hipertensão, em cerca de 5%. É de referir que tais estudos avaliaram CO da geração mais antiga, com doses de estrogénio relativamente mais elevadas em comparação com os atualmente utilizados (contendo <50 mg de estrogénio, que são na maioria das vezes 20-35 mg de etinil estradiol e uma dose baixa de segunda ou terceira geração de progesterona).

A drospirenona (3 mg), um progestativo mais recente tem um efeito diurético anti-mineralocorticóide, e quando combinada com o etinilestradiol, em várias doses, reduz a PAS em 1-4 mmHg. Infelizmente, há evidências crescentes de que a drospirenona está associada a um maior risco de trombo-embolismo venoso de que o levonorgestrel (um progestativo sintético de segunda geração). A associação entre contraceptivos orais combinados e o risco de enfarte do miocárdio tem sido intensamente estudada e as conclusões são controversas. Estudos prospetivos anteriores, mostraram consistentemente um risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio entre as mulheres que usam CO e, particularmente, em utilizadoras de CO fumadoras.

Deste modo, os CO apenas com progestagénio devem ser preferíveis em mulheres com PA elevada, quer devido ao uso de contraceptivos orais ou devido a outras causas.

14.3.2. Grávidas

Embora haja consenso na necessidade e benefício do tratamento medicamentoso da hipertensão grave na gravidez (> 160 para PAS ou > 110 mmHg para PAD), os benefícios da terapêutica anti-hipertensora são incertos na PA com elevação ligeira a moderada na gravidez (<160/110 mmHg), quer em relação à sua pré-existência ou quando induzida pela gravidez, exceto no que se refere a um risco menor de desenvolver hipertensão grave.

Os *GUIDELINES* de 2013 da ESH/ESC reconfirma que os médicos devem considerar o início precoce do tratamento anti-hipertensivo para valores >140/90 mmHg em mulheres com (i) hipertensão gestacional (com ou sem proteinúria), (ii) hipertensão pré-existente com sobreposição de hipertensão gestacional ou (iii) hipertensão com LOA assintomáticas ou sintomas em qualquer momento durante a gravidez³⁶.

Nenhuma informação adicional foi fornecida, após a publicação dos *Guidelines* anteriores, sobre os medicamentos anti-hipertensivos a ser utilizados em mulheres grávidas hipertensas, portanto, as recomendações de utilização de metildopa, labetalol e de nifedipina como o único antagonista do cálcio realmente testado na gravidez podem ser confirmadas. Os beta-bloqueadores (possivelmente causando atraso do crescimento fetal, se dados no início da gravidez) e os diuréticos (se preexistente redução do volume plasmático) devem ser usados com cautela.

Todos os agentes que interferem com o sistema renina-angiotensina (inibidores da ECA, ARA, inibidores da renina) devem ser completamente evitados. Em caso de emergência (pré-eclâmpsia), o labetalol intra-venoso é o medicamento de eleição podendo em alternativa ser utilizados o nitroprussiato de sódio ou a nitroglicerina em infusão intravenosa.

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

15. Hipertensão resistente á terapêutica

A HTA resistente (HTAR) ou, por outras palavras, a HTA refratária á terapêutica médica anti-hipertensiva ocorre quando não se consegue reduzir a PA para valores inferiores a 140/90 mmHg com uma terapêutica tripla que inclua um diurético e em doses consideradas máximas. Nestas situações os indivíduos devem ser sempre encaminhados para um especialista. No entanto, convém referir que um deficiente controle da PA não é sinónimo de HTAR, já que a má aderência ao tratamento por parte do doente e, a relutância do medico em aumentar doses ou associar mais fármacos está por vezes presente. É também necessário excluir uma eventual interação com outros fármacos bem como a HTA secundária.

A prevalência da HTAR aumenta com a idade, sendo portanto maior nos idosos. Outro grupo extremamente afetado é o doente obeso.

Nas causas de resistência ao tratamento salienta-se a chamada “ hipertensão da bata branca” pelo que, sempre que existam duvidas sobre a eficácia do controle do doente hipertenso, é mandatária a realização de MAPA, para que se possam diagnosticar com precisão os doentes verdadeiramente resistentes ao tratamento.

Outras causas frequentes da HTAR é a obesidade, a ingestão excessiva de álcool e sal e a apneia do sono.

A terapêutica, propriamente dita, desta entidade, passa pelo recurso á associação de fármacos. Esta associação obriga á utilização de medicamentos com mecanismos de ação distintos numa perspetiva de aproveitamento de ações complementares e/ou sinérgicas. No entanto, as regras de associação, são basicamente empíricas sobretudo quando é necessário associar um elevado número de fármacos²⁴.

16. Contributo do Farmacêutico na prevenção e tratamento da HTA

Diversos modelos comportamentais sugerem que uma terapêutica é certamente mais eficaz quando acompanhada por profissionais de saúde especializados e se o doente estiver motivado para fazer a toma corretada da medicação e manter um estilo de vida promotor da saúde.

A motivação do doente aumenta quando este tem experiencias positivas e confia na interação que estabelece com o profissional de saúde. Deste modo uma boa comunicação melhora os resultados e a empatia constrói a confiança e é um forte motivador.

O farmacêutico comunitário é um profissional de saúde que possui o perfil ideal para ser elemento chave na luta contra a HTA. Enquanto profissionais de saúde, mais próximos da população, e o fato de ser nas farmácias onde são feitas a maioria das medições de PA, o farmacêutico participa ativamente na promoção da saúde e prevenção da doença aplicando a sua perícia e técnica científica ao serviço da população em geral e dos doentes em particular, realizando diariamente milhares de intervenção e procedimentos técnicos diferenciados, que decorrem do ato farmacêutico.

No âmbito da HTA, os farmacêuticos comunitários têm dirigido a sua intervenção quer para a identificação de indivíduos suspeitos, quer para a deteção precoce de FR, quer ainda para o acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes com terapêutica instituída. De uma forma mais detalhada, a intervenção farmacêutica nas farmácias envolve a educação para a saúde, domínio muito importante para a sociedade e para o país, a dispensa de medicamentos e o aconselhamento dos doentes, visando a adequada utilização dos medicamentos e seu uso racional, contribuindo para que sejam alcançados os resultados clínicos pretendidos. Através das medições de PA nas farmácias, os farmacêuticos comunitários identificam indivíduos não diagnosticados, contribuindo deste modo para deteção precoce desta patologia, apoiando os doentes hipertensos na monitorização das terapêuticas instituídas o que permite uma avaliação contínua das mesmas. Sempre que se justifique, os doentes devem ser referenciados para outros profissionais de saúde.

Na detecção da HTA, através das medidas de PA nas farmácias, o farmacêutico têm a oportunidade de informar ao doente as particularidades desta doença, bem como fornecer informações, orais e escritas, sobre os medicamentos utilizados e a técnica da auto-medição o que promove a resolução de eventuais problemas relacionados com os medicamentos, designadamente interações, falta de efetividade, posologia inadequada, efeitos adversos, não adesão ao tratamento etc.

A capacidade de intervenção dos farmacêuticos muito tem contribuído para o bem-estar dos cidadãos e muito tem contribuído para a prevenção, detecção e tratamento de diversas doenças. Neste sentido pode-se dizer que os farmacêuticos têm participado na primeira linha do desenvolvimento do sistema nacional de saúde, sempre com o objetivo de corresponder as necessidades da população. A este propósito, importa registar o elevado grau de confiança que a população deposita nestes profissionais de saúde, conforme demonstrado em diversos estudos independentes.

O país deve sem dúvidas, apostar e investir no reforço das competências dos farmacêuticos e no alargamento da sua intervenção no sistema de saúde, em benefício dos cidadãos. Designadamente, no seu maior envolvimento no processo terapêutico, num quadro de gestão integrada da doença. A capacidade técnica e científica dos farmacêuticos é muito superior á utilizada atualmente e este fato constitui um desperdício económico e social^{27, 38}.

17. Conclusão

O objetivo do tratamento da HTA é prevenir o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular que lhe está associado. A coexistência de HTA e de outros fatores de risco, lesão dos órgãos alvo ou de eventos cardiovasculares prévios amplifica o risco cardiovascular e influencia a agressividade da terapêutica e a escolha dos agentes terapêuticos.

Para qualquer valor da PA o risco de desenvolvimento de eventos CV é maior perante a concomitância de outros fatores de risco (idades, diabetes, hiperlipidemia, obesidade, tabaco, historia familiar de doença cardiovascular etc.), a presença de LOA (HVE, aumento da espessura intima/média carotídea, aumento da creatinemia, microalbuminúria/albuminúria, rigidez aórtica) e a existência de antecessores de eventos cardiovasculares (cerebrovasculares, coronários, nefropatia, doença aterosclerótica periférica, retinopatia grave). Assim as decisões terapêuticas de iniciar o tratamento no doente individual devem basear-se não só nos valores da PA mas também na presença ou ausência de outros fatores cardiovasculares. Embora, provavelmente todos os indivíduos hipertensos beneficiem da redução da PA anormalmente elevada, os benefícios são maximizados nos doentes com maior risco, pelo que o recurso ao tratamento farmacológico depende do nível individual do risco e da consequente ponderação de custos e de benefícios do tratamento.

Apesar da terapêutica com fármacos anti-hipertensores ser indiscutivelmente a mais utilizada e frequentemente a mais eficaz, medidas não farmacológicas, tais como redução do peso excessivo, o exercício físico, a restrição do consumo exagerado de sal e de álcool podem, não só reduzir a PA, mas também aumentar a eficácia dos fármacos anti-hipertensores.

Bibliografia

1. Organização Mundial da Saúde [A global brief on Hypertension]. Acedido a 3 de Julho, disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf.
2. Faculdade de Farmácia Universidade de Lisboa. Unidade de Farmacovigilância do Sul [Relatório Anual de actividades]. Acedido a 3 de Julho de 2014, disponível em: http://ufs.ff.ul.pt/!Docs/RelatorioAnualUFS_2013.pdf.
3. Vaz I MJ, Polónia J. Unidade de Farmacovigilância do Norte [Reacções Adversas Cardiovasculares - Hipertensão]. Acedido a 3 de Julho de 2014, disponível em: <http://ufn.med.up.pt/documentacao2/8865891998.pdf>.
4. Brady CB, Spiro A, Gaziano JM. Effects of Age and Hypertension Status on Cognition: The Veterans Affairs Normative Aging Study. *Neuropsychology*. 2005;19 (6):770–777.
5. Pogue VA, Ellis C, Michel J, CK F. New staging system of the fifth Joint National Committee report on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-V) alters assessment of the severity and treatment of hypertension. *American Heart Association - Hypertension*. 1996;28:: 713-718.
6. Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *National High Blood Pressure Education Program - The Seventh Report of the Joint National Committee* 2004:1-104.
7. Paul A. James MSO, MD; Barry L. Carter, PharmD; William C. Cushman, MD,, Cheryl Dennison-Himmelfarb R, ANP, PhD; Joel Handler, MD; Daniel T. Lackland, DrPH,, Michael L. LeFevre M, MSPH; Thomas D. MacKenzie, MD, MSPH; Olugbenga Ogedegbe, MD, MPH, MS,, Sidney C. Smith Jr MLPS, MD, MHS; Sandra J. Taler, MD; Raymond R. Townsend, MD,, Jackson T. Wright Jr M, PhD; Andrew S. Narva, MD; Eduardo Ortiz, MD, MPH. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Clinical Review Education - JAMA*. 2014:1-14.
8. World Health Organization - Portugal. Acedido a 10 de Agosto de 2014, disponível em: http://www.who.int/nmh/countries/prt_en.pdf?ua=1.
9. Novo da SPH "esmiúça" Hipertensão Arterial e consumo salino dos portugueses. *Sociedade Portuguesa de Hipertensão (SPH) - 5º Congresso Português da Hipertensão Arterial* 2011.
10. Guyton AC, Hall JE, eds. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12ª ed: Elsevier; 2012.
11. Silverthorn DU, ed. *Fisiologia Humana - Uma abordagem integrada*. 5ª - Artmed Editora SA ed; 2010. -.
12. Robert MB, et al. Fisiologia. *Elsevier*. Acedido a 16 de Agosto de 2014, disponível em: [http://medmap.uff.br/mapas/glomerulonefrite_aguda_pos_estreptococica/Fisiologia,editor esRobertM.Berne\[etal.\],.html](http://medmap.uff.br/mapas/glomerulonefrite_aguda_pos_estreptococica/Fisiologia,editor esRobertM.Berne[etal.],.html).
13. Liga de neurocirurgia - Fisiologia Geral [Sistema Nervoso]. Acedido a 20 de Julho de 2014, disponível em: http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=9&materia_id=193&materiaver=1.
14. Imagem - Anatomia do rim. Acedido a 16 de Agosto de 2014, disponível em: https://www.google.pt/search?q=anatomia+do+rim&newwindow=1&safe=off&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ei=elopVKXFLMPg7Qbjy4G4Bw&ved=0CAgQ_AUoAQ&biw=1228&bih=570&dpr=0.83#facrc=&imgdii=&imgrc=sKedkkyAyJaoIM%253A%3BwPlyPXm9ggAIOM%3Bhttp%253A%252F%252Fimages.slideplayer.com.br%252F3%252F1249857%252Fslides%252Fslide

- [3.jpg%3Bhttp%253A%252F%252Fslideplayer.com.br%252Fslide%252F1249857%252F%3B960%3B720.](#)
15. Lourival L, ed. *Farmácios e medicamentos*. Edição Digital ed; 2008.
 16. Hipertensão Arterial e Altos Níveis de Insulina [Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia]. Acedido a 18 de Agosto de 2014, disponível em: <http://www.endocrino.org.br/hipertensao-doencas-coronarias-pressao-alta/>.
 17. Rocha J Prof, ed. *Sebenta: Farmocoterapia da Hipertensão Arterial*; 2013.
 18. GIESTAS A, PALMA I, RAMOS MH. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e a sua modulação farmacológica. *Act.Med.Port*; 2010;23: 677-688.
 19. Schmitz PG, ed. *Rins - Uma abordagem integrada á doença*. Mc Graw Hill - Artmed ed; 2012.
 20. FIUZA M C-DN, MARTINS S, BELO A;. Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e Implicações no Risco Cardiovascular- Resultados do Estudo VALSIM [Revista Portuguesa de Cardiologia]. Acedido a 25 de Agosto de 2014, disponível em: <http://www.spc.pt/dl/rpc/artigos/1005.pdf>.
 21. Imagem: Principais órgãos-alvo da HTA. Disponível em: <http://www.natomimagens.com/fr/cardiologie>.
 22. Giuseppe Mancia C-Cl, Guy de Backer C-CB, Anna Dominiczak (UK), Renata Cifkova, (Czech Republic) RFB, Giuseppe Germano (Italy), Guido Grassi, (Italy) AMHU, Sverre E. Kjeldsen (Norway), Stephane Laurent, (France) KNP, Luis Ruilope (Spain), Andrzej Rynkiewicz, (Poland) RESG, Harry A.J. Struijker Boudier (Netherlands), (Italy) AZ. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Guidelines for the Management of Arterial Hypertension*. 2007.
 23. Imagem: Diagnóstico da HTA. Disponível em: [www.tuasaude.com](http://www.tuasaude.com/como-medir-a-pressao/) <http://www.tuasaude.com/como-medir-a-pressao/>.
 24. Polónia J Prof, Carmona JP Prof, Saavedra J Dr, et al, eds. *A hipertensão arterial na prática clínica*. Cortex. Publicações Técnicas e Científicas Lda ed; 2006.
 25. European Society of Hypertension recommendations for blood pressure monitors [Visiotrend - Health always first]. Acedido a 30 Agosto de 2014, disponível em: <http://www.tetra-med.com/?page=news&pid=17>.
 26. O'Brien E. A website for blood pressure measuring devices: dablededucational.com. Acedido a 30 de Agosto, disponível em: <http://www.eoinobrien.org/wp-content/uploads/2007/08/15-dablededucationalcom-jbp-monit-aug-2003.pdf>, 8.
 27. Souto C, ed. *Creditações Farmacêuticas*. InfoCiência ed; 2008.
 28. Imagem. Disponível em: www.wikimedia.org.
 29. Tratamento Não-Medicamentoso ou Modificações do Estilo de Vida [Sociedade Brasileira de Cardiologia - Departamento de Hipetensão Arterial]. Acedido a 30 de Agosto de 2014, disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/consenso3/tratamento.asp>.
 30. Direcção, Geral, da, Saúde. Diagnóstico, Tratamento e Controlo da Hipertensão Arterial. Acedido a 6 de Julho de 2014, disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006254.pdf>.
 31. Cardoso J. Hipertensão Arterial - O que todos precisamos saber [Espaço Saúde]. Acedido a 7 de Julho de 2014, disponível em: . <http://espacodasaude.blogs.sapo.pt/5122.html>
 32. Carmona M, Esteves AP, Gonçalves J, et al. *Prontuário Terapêutico 11*. Infarmed ed; 2013.
 33. Resumo das características do medicamento: DYZIDE 25 mg + 50 mg comprimidos [INFARMED]. Acedido a 10 de Julho de 2014, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2893&tipo_doc=rcm.

34. Folheto informativo: informação para o utilizador - Amiloride e Hidroclorotiazida ratiopharm 5 mg e 50 mg comprimidos [INFARMED]. Acedido a 10 de Julho de 2014, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9741&tipo_doc=fi.
35. FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR - ONDOLEN FORTE 50 mg + 50 mg comprimidos; Espironolactona + Hidroclorotiazida. Acedido a 10 de Julho de 2014, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6417&tipo_doc=fi.
36. Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. Disponível em: <http://www.sbh.org.br/pdf/guidelines2014.pdf>, 39.
37. Dia Internacional do Idoso. Acedido a 25 de Agosto de 2014, disponível em: <http://www.calendarr.com/portugal/dia-internacional-do-idoso/fecundidade>.
38. CM B. Contributo do Farmacêutico na prevenção da doença Cardiovascular. Acedido a 30 de Agosto de 2014, disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc4610.pdf.