

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Hipertensão primária: abordagem terapêutica

Patrícia Luís Santos Cordeiro Custódio

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Hipertensão primária: abordagem terapêutica

Patrícia Luís Santos Cordeiro Custódio

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professor Auxiliar, Rui Manuel Amaro Pinto

2020

Resumo

A hipertensão arterial (HTA) é reconhecida há vários anos como um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares e mortalidade. A hipertensão é definida como uma pressão arterial superior a 140/90 mmHg, em adultos. Pode ser classificada como primária (essencial) ou secundária, de acordo com a causa subjacente. A hipertensão primária representa a maioria dos casos de hipertensão e não apresenta uma causa clara identificável. Contudo, existem fatores modificáveis que podem promover o aparecimento desta condição: obesidade, elevada ingestão de sódio e álcool e atividade física reduzida. A correção de comportamentos relacionados com os fatores referidos é fundamental para o tratamento da hipertensão. A nível farmacológico, as classes terapêuticas de primeira-linha são: inibidores da enzima de conversão de angiotensina, antagonistas do recetor da angiotensina, diuréticos tiazídicos e análogos e bloqueadores dos canais de cálcio. A decisão terapêutica deverá ser baseada em *guidelines* suportadas por evidência clínica e dependerá das características do indivíduo, da presença de outras doenças e do risco cardiovascular que apresenta. Apesar do arsenal terapêutico disponível para tratar a hipertensão, os valores de pressão arterial revelam um pobre controlo desta doença, que poderá ser explicado pela baixa adesão à terapêutica. Este fenómeno poderá ser causado pelos regimes terapêuticos complexos, baixa literacia em saúde, falsas crenças, presença de reações adversas, entre outros fatores. Neste âmbito, o papel do farmacêutico comunitário torna-se importante devido à proximidade que tem com a população, permitindo-lhe atuar de forma a promover a adesão à terapêutica e monitorizar o controlo dos valores tensionais. Estas intervenções poderão levar à redução de eventos cardiovasculares e à melhoria do estado de saúde da população hipertensa. Com o aparecimento da COVID-19 e com o seu envolvimento no eixo renina-angiotensina-aldosterona, têm surgido questões acerca da segurança da utilização dos inibidores do eixo renina-angiotensina-aldosterona em indivíduos hipertensos infetados com o vírus SARS-CoV-2. A Sociedade Europeia de Hipertensão bem como a Sociedade Europeia de Cardiologia já emitiram várias recomendações no que concerne aos procedimentos a tomar nesta situação.

Palavras-chave

Hipertensão primária, fisiopatologia, abordagem terapêutica, *guidelines*, papel do farmacêutico

Abstract

Arterial hypertension has been recognized for several years as one of the main reasons for high prevalence of cardiovascular events and increased mortality. Hypertension is defined as elevated blood pressure with values higher than 140/90 mmHg. It may also be classified as primary (essential) or secondary, considering cause. Primary hypertension represents the majority of hypertension cases and does not have an obvious secondary cause. However, there are many modifiable risk factors that may cause the appearance of this condition: obesity, high ingestion of sodium, alcohol and lack of exercise. Changing these behaviors is extremely important in order for this condition to be treated. In a pharmaceutical standpoint, first-line drugs are angiotensin enzyme converting inhibitors, angiotensin receptor blockers, thiazide and thiazide-like diuretics and calcium channel blockers. A therapeutic decision is based on guidelines supported by clinical evidence and depends on one's characteristics, the presence of previous illnesses and cardiovascular risk. Despite the available therapeutic arsenal for hypertension treatment the values of blood pressure present poor control of this condition which may be explained as a poor adherence to this treatment. This phenomenon may be caused by complex therapeutic regimens, low health literacy, wrong beliefs, presence of adverse reactions among other factors. For this reason, the community pharmacist's role becomes important due to its proximity with the community, allowing them to promote therapeutic adherence and monitoring the control of the blood pressure values. Therefore, these interventions may reduce the cardiovascular episodes and increase a better wellbeing of the hypertension individuals. With the appearance of COVID-19 and with its involvement with renin-angiotensin-aldosterone system many questions have emerged surrounding the safety of the renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on hypertensive individuals infected with SARS-CoV-2 virus. The European Society of Cardiology as well as the European Society of Hypertension have recommended various procedures to place in action in this type of situation.

Key words

Primary hypertension, pathophysiology, pharmacotherapy, guidelines, pharmacist's role

Agradecimentos

A caminhada até aqui não foi simples. Quando nos propomos a crescer profissionalmente sabemos que nos serão apresentados muitos desafios. Sabemos que passaremos muitas horas a trabalhar para atingir e superar objetivos. Sabemos que muitos outros objetivos poderão ficar em pausa. Com a crença de que no final tudo valerá a pena.

Chego agora ao final, certa de que tudo valeu a pena.

E chego certa de que sozinha nunca o teria conseguido.

Aos meus pais,

Ao meu marido,

Ao meu irmão,

À minha amiga Maria,

Obrigada pelo vosso amor, compreensão e suporte nesta caminhada.

Lista de abreviaturas

AHA – *American Heart Association*

ANG-(1-7) – Angiotensina (1-7)

ANG-I – Angiotensina I

ANG-II – Angiotensina II

ARA – Antagonistas dos Recetores da Angiotensina

AT₁ – Recetores da angiotensina II tipo 1

AT₂ – Recetores da angiotensina II tipo 2

BCC – Bloqueadores dos canais de cálcio

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

CV – Cardiovascular

DCV – Doença cardiovascular

DGS – Direção-Geral da Saúde

DRC – Doença renal crónica

ECA – Enzima de conversão da angiotensina

ECA-2 – Enzima de conversão da angiotensina 2

HBP – Hiperplasia benigna da próstata

HTA – Hipertensão arterial

IC – Insuficiência cardíaca

IECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IMC – Índice de massa corporal

LDL – *Low density lipoprotein*

MAPA – Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

mmHg – Milímetros de mercúrio

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pressão arterial

PAS – Pressão arterial sistólica

PIM – Preparação individualizada da medicação

RAA – Renina-angiotensina-aldosterona

SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SCORE – *Systematic COronary Risk Evaluation system*

SPC – *Single pill combination*

TFG – Taxa de filtração glomerular

Índice

Introdução.....	9
Considerações gerais	9
Objetivos	10
Métodos.....	11
Hipertensão arterial	12
Epidemiologia.....	12
Etiologia.....	12
Hipertensão arterial primária	12
Hipertensão arterial secundária.....	13
Eixo renina-angiotensina-aldosterona	14
Fisiopatologia	14
Diagnóstico e classificação.....	15
Tratamento da hipertensão	17
Alterações no estilo de vida.....	17
Terapêutica farmacológica	18
Diuréticos	21
Tiazídicos e análogos	22
Da ansa	23
Poupadores de potássio	24
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)	24
Antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA).....	25
Bloqueadores- β (BB)	26
Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)	27
Vasodilatadores diretos, agonistas- α_2 centrais e bloqueadores- α_1	28
Orientações clínicas no tratamento da hipertensão primária.....	29
Implicações do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona na infeção por SARS-CoV-2.....	32
O papel do farmacêutico na adesão à terapêutica anti-hipertensora	34
Conclusões	36
Referências Bibliográficas	37
Anexos.....	44

Índice de figuras

Figura 1. Estratégia de tratamento farmacológico da hipertensão não complicada. Adaptado de (6).....	31
--	----

Índice de tabelas

Tabela 1. Fatores presentes no historial do indivíduo em avaliação que sugerem a presença de hipertensão primária. Adaptado de (15,16).....	12
Tabela 2. Medicamentos e outras substâncias que podem causar elevação da pressão arterial. Adaptado de (6,15).....	13
Tabela 3. Classificação dos níveis de pressão arterial (mmHg). Adaptado de (6,27).....	16
Tabela 4. Objetivos da terapêutica anti-hipertensora segundo as faixas etárias. Adaptado de (6).....	17
Tabela 5. Intervenções no estilo de vida para indivíduos com hipertensão ou pressão arterial normal alta. Adaptado de (5,6,15,28).....	17
Tabela 6. Fármacos anti-hipertensores orais de primeira-linha. Adaptado de (15).	18
Tabela 7. Classificação de bloqueadores- β . Adaptado de (15,52,53)	26
Tabela 8. Recomendações chave relacionadas com o algoritmo de tratamento da HTA. Adaptado de (6,28).....	30
Tabela 9. Considerações acerca do tratamento com bloqueadores do eixo RAA em situações de infecção por SAR-CoV-2.....	33
Tabela 10. Intervenções do farmacêutico na promoção da adesão à terapêutica anti-hipertensora. Adaptado de (77,83,84).	34

Índice de anexos

Anexo 1. Tabela Score: risco a 10 anos de Doença Cardiovascular fatal em populações de baixo risco. Adaptado de (85).	44
Anexo 2. Categorias de risco cardiovascular a 10 anos (SCORE). Adaptado de (6).....	45
Anexo 3. Estratificação do risco absoluto em quatro categorias de risco acrescido. Adaptado de (27).	45

Introdução

Considerações gerais

A hipertensão constitui uma das doenças cardiovasculares mais prevalentes na prática clínica (1). Esta prevalência tem vindo a agravar-se com o aumento da esperança média de vida, nos países desenvolvidos, uma vez que a tensão arterial tende a aumentar com o avançar da idade (2). Atualmente, afeta milhões de indivíduos em todo o mundo, tornando-se num problema de saúde pública bastante dispendioso financeiramente (3,4). Certos autores referem que a pressão arterial elevada é a principal causa de morte mundialmente, sendo responsável por cerca de 10,4 milhões de mortes por ano (5). Apesar da existência de várias estratégias farmacológicas e não farmacológicas altamente eficazes no controlo da pressão arterial, as taxas de controlo dos valores tensionais permanecem baixas mundialmente (6).

Como a hipertensão é frequentemente assintomática, muitos indivíduos hipertensos não sabem que o são e, dentro dos indivíduos que são diagnosticados com valores tensionais elevados, muitos deles deixam de tomar a medicação prescrita e faltam a consultas de rotina. Isto dá origem à chamada "regra da metade". Sugere-se que metade das pessoas com hipertensão não sabe disso e, entre os diagnosticados, apenas metade faz tratamento e, entre os tratados, apenas metade deles tem os seus valores tensionais controlados (7).

Atualmente, no contexto pandémico em que vivemos, tornam-se ainda mais alarmantes os níveis de prevalência da hipertensão no mundo, uma vez que se tem sugerido que esta doença poderá ser um fator de risco para um pior prognóstico no âmbito da infeção pelo novo coronavírus (8). Surgem também questões acerca da segurança da utilização de inibidores do eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA), devido ao papel que este eixo desempenha na infeção pelo novo coronavírus, dado que o vírus usa a enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA-2) para se ligar à superfície das células epiteliais (9).

Objetivos

1. Definir e classificar hipertensão arterial.
2. Fazer a distinção entre hipertensão primária e hipertensão secundária.
3. Resumir as classes terapêuticas utilizadas no tratamento da hipertensão.
4. Descrever o processo de escolha da terapêutica anti-hipertensora.
5. Descrever o papel do farmacêutico no sucesso do controlo da pressão arterial no mundo, nomeadamente na adesão à terapêutica anti-hipertensora.

Métodos

Realizaram-se pesquisas na base de dados *Pubmed* usando as palavras-chave “hipertensão arterial primária”, “pressão arterial elevada”, “classificação”, “terapêutica”, “risco cardiovascular”, “linhas orientadoras”, na língua inglesa. Foram incluídos apenas os estudos de revisão publicados a partir do ano 2005, escritos em língua inglesa. Pesquisaram-se estudos adicionais manualmente através de referências citadas em artigos de revisão obtidos na base de dados *Pubmed*. Os artigos foram recolhidos desde março até outubro de 2020, inclusivamente. Foi obtida também informação nos sítios da internet *Ordem dos Farmacêuticos*, *Sociedade Portuguesa da Hipertensão* e *Direção-Geral de Saúde*.

Adicionalmente, pesquisou-se informação acerca dos fármacos utilizados no tratamento da hipertensão primária na Base de Dados de Medicamentos de Uso Humano (INFOMED), bem como no Prontuário Terapêutico On-line.

Hipertensão arterial

Epidemiologia

Há vários anos que se reconhece a hipertensão arterial (HTA) como um fator de risco importante para as doenças cardiovasculares e mortalidade (10). Em 2015, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 1 em cada 4 homens e 1 em cada 5 mulheres, tinham hipertensão, sendo que menos de 1 em cada 5 hipertensos tinham o problema controlado (11). A prevalência desta doença crônica é superior em indivíduos com idade entre os 65 e 75 anos, quando comparada com faixas etárias mais jovens (7). Mundialmente, estima-se que valores elevados de pressão arterial (PA) sejam a causa de 10,4 milhões de mortes por ano, representando a principal causa de morte (5).

Etiologia

Hipertensão arterial primária

A hipertensão primária ou essencial pode definir-se como um aumento da pressão arterial cuja causa é desconhecida (idiopática). Cerca de 1931, Paul Dudley White, fundador da *American Heart Association (AHA)*, juntou-se a uma corrente de pensamento que considerava o aumento da PA como um processo essencial (ou compensatório) para garantir a perfusão adequada dos órgãos. Atualmente, o conceito de hipertensão essencial deixou de ser aceite entre a comunidade científica (12,13).

Esta condição representa a maioria dos casos de hipertensão, cerca de 90%, surgindo normalmente após os 40 anos (14). Terá origem na interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais, sendo, portanto, multifatorial (4,14). Os principais mecanismos fisiopatológicos são: um aumento da atividade do sistema adrenérgico, ativação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e retenção de sódio resultante de mecanismos nas glândulas suprarrenais. Os fatores envolvidos influenciam-se mutuamente, pelo que o desequilíbrio de um deles levará à alteração do outro (15).

Tabela 1. Fatores presentes no historial do indivíduo em avaliação que sugerem a presença de hipertensão primária. Adaptado de (16,17)

Aumento gradual da pressão arterial
Fatores comportamentais: aumento de peso, dieta rica em sódio, redução na atividade física, consumo excessivo de álcool
Historial familiar de hipertensão

Hipertensão arterial secundária

A hipertensão secundária corresponde à pressão arterial elevada com causa identificada representa aproximadamente 10% dos casos (4,6,16,18). Normalmente surge numa fase mais precoce da vida do indivíduo, não está associada a história familiar de hipertensão e tem uma causa clara: renal, endócrina ou iatrogénica. Por estas razões, muitas *guidelines* recomendam a investigação de causas secundárias em indivíduos com menos de 40 anos (14).

De entre as causas de hipertensão, as mais frequentes são: gravidez, apneia obstrutiva do sono, doença parenquimatosa renal e hipertensão renovascular, aldosteronismo primário, álcool e fármacos. Condições como a acromegália, síndrome de Cushing, disfunção da tiróide (hipertiroidismo e hipotiroidismo), hiperparatiroidismo primário, feocromocitoma e paraganglioma são causas menos comuns (18).

Tabela 2. Medicamentos e outras substâncias que podem causar elevação da pressão arterial. Adaptado de (6,16).

Álcool
Anfetaminas (metilfenidato)
Antidepressivos
Antipsicóticos (clozapina, olanzapina)
Caféina
Descongestionantes nasais (fenilefrina, pseudoefedrina)
Imunossuppressores (ciclosporina)
Contracetivos orais
Anti-inflamatórios não esteroides
Corticoides sistémicos (dexametasona, metilprednisolona, prednisolona)
Inibidores da angiogénese (bevacizumab)

Se a causa for corretamente identificada, os indivíduos hipertensos poderão beneficiar da cura ou de uma marcada melhoria do seu estado de saúde: controlo da pressão arterial e, portanto, redução do risco cardiovascular (16). Contudo, quanto mais tarde for identificada a causa de hipertensão, menor é a probabilidade de cura, uma vez que estados de hipertensivos

prolongados resultam em danos vasculares e danos em órgãos-alvo, que mantêm a pressão elevada (6).

Eixo renina-angiotensina-aldosterona

O sistema RAA é composto por sucessivas reações enzimáticas que resultam na conversão do angiotensinogénio (substrato inativo) no péptido ativo angiotensina II (ANG-II) (19). Esta cadeia enzimática exerce um papel muito importante na regulação do equilíbrio do sódio, do volume de fluido corporal e da pressão arterial (20).

A renina é uma protease que é libertada em resposta a uma diminuição da pressão arterial, diminuição do sódio em circulação e hipovolemia. Esta enzima cliva o angiotensinogénio, produzido no fígado, em angiotensina I (ANG-I) que, por sua vez, é convertida pela enzima de conversão da angiotensina (ECA), libertada pelas células endoteliais, na molécula principal: angiotensina II (3,20,21). A ANG-II atua em dois recetores: AT₁ e AT₂. A ativação do recetor AT₁ leva a um aumento da retenção de sódio, vasoconstrição, estimulação da sede e desejo por sal, aumento da atividade do sistema nervoso simpático e aumento da libertação de aldosterona (22) pela zona glomerulosa da glândula suprarrenal. Contrariamente, a ativação do recetor AT₂ promove efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos, e em vasodilatação (23).

A aldosterona é a hormona final do eixo RAA, e os principais estímulos para a sua secreção são a angiotensina II e os níveis elevados de potássio no sangue (23,24). A aldosterona, depois de libertada pelas suprarrenais, atua nos recetores mineralocorticóides no rim, estimulando a reabsorção de sódio, através do aumento da expressão de canais de sódio epiteliais (20,24), e a excreção de potássio (25).

Fisiopatologia

A pressão arterial é determinada pelo produto entre o débito cardíaco e a resistência vascular sistémica. Matematicamente, como demonstrado na equação abaixo, o débito cardíaco é determinado pelo produto entre o volume de ejeção e a frequência cardíaca, sendo que o volume de ejeção está relacionado com a contractilidade do miocárdio e com o tamanho do compartimento vascular. A resistência periférica, por sua vez, determina-se pelas alterações funcionais e anatómicas nas pequenas artérias e arteríolas, ou seja, vasoconstrição arteriolar (15,21,26). Por consequência, a hipertensão é causada por um aumento do débito cardíaco e/ou da resistência vascular sistémica (21).

$$\begin{aligned}
& \text{Pressão arterial (mmHg)} \\
& = \text{débito cardíaco (mL.min}^{-1}\text{)} \times \text{resistência vascular sistêmica (mmHg.mL.min}^{-1}\text{)} \\
& = [\text{volume de ejeção (L.batimento)}^{-1} \times \text{frequência cardíaca (batimento.min}^{-1}\text{)}] \\
& \times \left[\frac{\text{pressão arterial média (mmHg)} - \text{pressão venosa central (mmHg)}}{\text{débito cardíaco (mL.min}^{-1}\text{)}} \right]
\end{aligned}
\tag{26}$$

Diagnóstico e classificação

A HTA sistêmica é a doença cardiovascular mais comum, e define-se como uma pressão arterial superior a 140 mmHg (pressão sistólica) e/ou superior a 90 mmHg (pressão diastólica), em adultos (27). A distinção entre normotensão e hipertensão é sustentada em valores *cut-off*, que muitas vezes são arbitrários. A existência dos referidos valores de *cut-off* têm uma justificação pragmática, pois permitem simplificar diagnósticos bem como as tomadas de decisão relativamente a tratamentos, sendo que definem o nível a partir do qual os benefícios superam claramente os riscos do tratamento (2,6).

Os valores de PA são altamente variáveis, portanto, não é correto realizar-se um diagnóstico de hipertensão apenas com uma medição e numa única consulta médica, a não ser que se esteja perante um valor de PA substancialmente elevado ou em que se detete lesão no órgão-alvo (6). Segundo as normas da Direção-Geral da Saúde (DGS) (2013), o diagnóstico de HTA é confirmado quando, em avaliação de consultório, os valores demonstram uma elevação persistente da PA, em pelo menos duas diferentes consultas, com um intervalo mínimo de uma semana entre elas, sendo que em cada consulta se devem medir os valores tensionais, pelo menos duas vezes, com um a dois minutos de intervalo entre cada medição (28). Contudo, é consensual que a medição da PA fora do consultório é mais reprodutível dos valores reais do que em ambiente de consulta, uma vez que é mais representativa do ambiente normal do indivíduo. Por esta razão, é frequentemente necessário realizarem-se medições fora do consultório para que se realize um diagnóstico preciso e se tomem decisões terapêuticas corretas. Por medição fora do consultório entende-se automedicação no domicílio ou Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) (5,6). A atual classificação de hipertensão arterial define vários graus de gravidade, consoante os valores tensionais sistólicos e diastólicos apresentados na Tabela 3 (6,28).

Tabela 3. Classificação dos níveis de pressão arterial (mmHg). Adaptado de (6,28)

Categoria	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120 – 129	e/ou	80 – 84
Normal alta	130 – 139	e/ou	85 – 89
Hipertensão grau I	140 – 159	e/ou	90 – 99
Hipertensão grau II	160 – 179	e/ou	100 – 109
Hipertensão grau III	≥ 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	< 90

Tratamento da hipertensão

O tratamento da hipertensão tem como objetivo primordial reduzir a pressão arterial e, por conseguinte, reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular e renal, e assenta em duas estratégias: correções no estilo de vida e tratamento farmacológico. As intervenções no modo de vida permitem obter bons resultados ao nível dos valores tensionais, contudo maioria dos indivíduos hipertensos necessitarão de adotar um esquema terapêutico (5,15,24).

Os valores alvo considerados pelas *guidelines ESC/ESH* de 2018 estão listados na Tabela 4.

Tabela 4. Objetivos da terapêutica anti-hipertensora segundo as faixas etárias. Adaptado de (6).

Faixa etária	Objetivo terapêutico
Todos os indivíduos	É recomendado que o objetivo terapêutico seja atingir valores de PA \leq <u>140/90 mmHg</u> . Caso este objetivo seja atingido e bem tolerado, deve-se tentar a redução para <u>130/80 mmHg</u> ou valores inferiores, se possível. A PA diastólica deverá ser < 80 mmHg para todos os indivíduos, independentemente das comorbilidades.
< 65 anos	A PA sistólica deve ser reduzida para <u>120-129 mmHg</u> , na maioria dos doentes.
65 – 80 anos	A PA sistólica deve ser reduzida para <u>130-139 mmHg</u> .
> 80 anos	A PA sistólica deve estar entre <u>130-139 mmHg</u> , se for bem tolerada.

Alterações no estilo de vida

Segundo a Norma da Direção-Geral da Saúde sobre a Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial, as intervenções sobre o estilo de vida devem integrar sempre o esquema terapêutico do doente hipertenso (29). Adicionalmente, as *guidelines ESC/ESH* (2018) referem que mudanças apropriadas no estilo de vida conseguem adiar ou prevenir o aparecimento de hipertensão, nomeadamente primária, em indivíduos saudáveis bem como adiar ou prevenir o início do tratamento farmacológico em indivíduos com hipertensão grau I (6,17). As principais alterações ao nível do modo de vida estão listadas na Tabela 5.

Tabela 5. Intervenções no estilo de vida para indivíduos com hipertensão ou pressão arterial normal alta. Adaptado de (5,6,16,29)

Diminuição do consumo de sal (< 5 g por dia)

Adoção de uma dieta variada e nutricionalmente equilibrada (vegetais, frutas, peixe, etc.)
Restrição do consumo excessivo de álcool (máximo duas bebidas por dia no homem e uma bebida por dia na mulher)
Manutenção do peso normal (IMC) igual ou superior a 18,5 kg/m ² mas inferior a 25 kg/m ² ; perímetros de cintura inferior a 94 centímetros, no homem, e inferior a 80 centímetros, na mulher)
Prática regular de exercício físico (pelo menos 30 minutos, cinco a sete dias por semana)
Cessação tabágica

Contudo, as *guidelines* ESC/ESH (2018) sublinham que as modificações no estilo de vida não devem atrasar o início da terapêutica farmacológica nos indivíduos hipertensos com lesões em órgão-alvo ou que se encontrem num nível elevado de risco CV (6).

Terapêutica farmacológica

O tratamento farmacológico ideal deve ser: baseado na evidência em relação à prevenção da morbidade e mortalidade, administrado uma vez por dia (permitindo o controlo da PA durante 24 horas), acessível economicamente e bem tolerado (5).

As principais classes de medicamentos recomendadas para o controlo da PA são: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), diuréticos tiazídicos e bloqueadores-β (6,16). A Tabela 6 resume as várias classes de fármacos anti-hipertensores orais de primeira-linha.

Tabela 6. Fármacos anti-hipertensores orais de primeira-linha. Adaptado de (16).

Classe	Fármaco	Comentário
Diuréticos tiazídicos e análogos	Clorotalidona	■ Devido à sua meia-vida e à capacidade de redução de eventos CV, a clorotalidona é a molécula de eleição.
	Hidroclorotiazida	■ Monitorizar: hiponatremia, hipocaliemia, níveis de ácido úricos e cálcio.
	Indapamida	

	Metolazona	<ul style="list-style-type: none"> ■ Precaução em pacientes com historial de gota, a não ser que esteja em terapia para redução dos níveis de ácido úrico.
IECA	Captopril	<ul style="list-style-type: none"> ■ Não administrar concomitantemente com ARA ou inibidores diretos da renina.
	Enalapril	
	Lisinopril	<ul style="list-style-type: none"> ■ Risco aumentado de hipercaliémia em pacientes com DRC, indivíduos a tomar suplementos com K⁺ ou a tomar diuréticos poupadores de K⁺.
	Perindopril	<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe risco de falência renal aguda em indivíduos com estenose bilateral da artéria renal.
	Ramipril	<ul style="list-style-type: none"> ■ Não usar em indivíduos com historial de angioedema devido a IECA. ■ Evitar na gravidez.
ARA	Azilsartan	<ul style="list-style-type: none"> ■ Não utilizar concomitantemente com IECA ou inibidores diretos da renina.
	Candesartan	
	Irbesartan	<ul style="list-style-type: none"> ■ Risco aumentado de hipercaliémia em pacientes com DRC, indivíduos a tomar suplementos com K⁺ ou a tomar diuréticos poupadores de K⁺.
	Losartan	
	Olmesartan	
	Telmisartan	<ul style="list-style-type: none"> ■ Não utilizar se o indivíduo tem historial de angioedema com ARA. Indivíduos com historial de angioedema com IECA podem utilizar ARA, 6
	Valsartan	

		semanas depois de terminar o tratamento com IECA.
BCC (dihidropiridínicos)	Amlodipina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar em indivíduos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.
	Nifedipina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Associados com edema dos membros inferiores, dependente da dose, sendo mais comum em mulheres.
BCC (não-dihidropiridínicos)	Diltiazem	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar utilizar concomitantemente com bloqueadores-β, devido ao risco de bradicardia e bloqueio cardíaco.
	Verapamil	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar em indivíduos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.
Diuréticos da ansa	Furosemida	<ul style="list-style-type: none"> ■ São os diuréticos de preferência em doentes com insuficiência cardíaca sintomática.
	Torasemida	<ul style="list-style-type: none"> ■ São preferidos em situações de TFG < 30 mL/min (DRC moderada a severa).
Diuréticos poupadores de potássio	Amilorida	<ul style="list-style-type: none"> ■ Poder-se-á considerar terapêutica com estes diuréticos em indivíduos que apresentam hipocaliemia devido à terapia com tiazidas. ■ Evitar em indivíduos com TFG < 45 mL/min.
Diuréticos antagonistas da aldosterona	Espironolactona	<ul style="list-style-type: none"> ■ Agentes de preferência na hipertensão resistente,
	Eplerenona	

		funcionando como terapia complementar.	
		<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar a utilização com suplementos com K⁺ ou com outros diuréticos poupadores de K⁺. Evitar em situação de disfunção renal significativa. 	
Bloqueadores- β	Cardiosseletivos	<p>Atenolol</p> <hr/> <p>Bisoprolol</p> <hr/> <p>Metoprolol</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Não são considerados agentes de primeira-linha, exceto quando existe insuficiência cardíaca ou doença isquêmica cardíaca. ■ O bisoprolol e o metoprolol são os agentes preferenciais na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. ■ Evitar a cessação súbita.
	e vasodilatadores	Nebivolol	<ul style="list-style-type: none"> ■ Induz vasodilatação induzida por óxido nítrico. ■ Evitar cessação súbita.
	Não cardiosseletivos	Propranolol	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar em indivíduos com doença das vias aéreas reativas. ■ Evitar cessação súbita.
	Bloqueador α e β	Carvedilol	<ul style="list-style-type: none"> ■ O carvedilol é o agente preferencial em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.
		Labetalol	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evitar cessação súbita.

Diuréticos

Os diuréticos são fármacos anti-hipertensores amplamente usados uma vez que apresentam baixo custo e elevada eficácia, ao mesmo tempo que reduzem a mortalidade e morbidade associada à HTA (30). São fármacos que aumentam o *output* de urina através do rim, ou seja, promovem a diurese. A sua ação principal assenta na diminuição da reabsorção de sódio, cloreto

e água do filtrado (31). Apesar de já não constituírem uma opção de primeira-linha, fazem parte de grupo de agentes preferenciais no tratamento da hipertensão (6).

Tiazídicos e análogos

Neste grupo estão incluídos as tiazidas (hidroclorotiazida) e análogos (clorotalidona, indapamida e metolazona) (32). Estão indicados no tratamento da HTA, em situações de diabetes insípida nefrogénica, edema leve e nefrolitíase causada por hipercalciúria (33). O mecanismo de ação pelo qual os diuréticos tiazídicos reduzem a PA a longo prazo não está completamente esclarecido. Contudo, sabe-se que estes fármacos atuam no rim, inibindo a reabsorção de sódio (Na^+) por inibirem o co-transportador Na^+/Cl^- na porção inicial do túbulo contornado distal, promovendo natriurese (34–36). O aumento da excreção de sódio leva à diminuição do volume plasmático, reduzindo o retorno venoso bem como o débito cardíaco (36). Adicionalmente, as tiazidas aumentam a excreção de K^+ , Mg^{2+} e H^+ , devido a um aumento da transferência de Na^+ para o túbulo distal, produzindo alcalose hipocaliémica (34).

Os diuréticos tiazídicos estão entre os agentes anti-hipertensivos melhor tolerados em termos de efeitos adversos sintomáticos (30). Doses elevadas de diuréticos tiazídicos aumentam significativamente o risco de efeitos adversos metabólicos e hidroeletrólíticos, assim sendo, utilizados em doses baixas eficazes, os efeitos adversos serão mínimos (34). Os desequilíbrios eletrólíticos relacionados com estes fármacos incluem: desidratação, hipovolemia, hipocaliemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperuricemia e alcalose hipoclorémica. A hipocaliemia pode levar a arritmias cardíacas e fraqueza muscular, enquanto que a hiponatremia pode causar confusão, convulsões e coma. O risco de hipocaliemia pode ser reduzido combinando estes diuréticos com agentes poupadores de potássio ou suplementos de potássio (36,37). A nível metabólico, estes agentes podem desencadear o aparecimento de diabetes e aumentar os níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos (34). Esta classe de diuréticos está contraindicada em indivíduos com gota (36).

A incidência de hipocaliemia, hipomagnesemia, hiperuricemia e intolerância à glucose pode ser reduzida com baixas doses destes diuréticos. Adicionar um IECA ou um ARA a um diurético tiazídico, como a hidroclorotiazida, pode minimizar a incidência de intolerância à glucose e hipocaliemia. Assim sendo, em indivíduos que não respondem a baixas doses de diuréticos, é preferível adicionar um segundo agente anti-hipertensor (IECA ou ARA) ao invés de aumentar a dose. Esta estratégia poderá também contribuir para um aumento da adesão à terapêutica com tiazidas e análogos (34).

Devido a várias diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, apresentando uma duração de ação longa (cerca de 36 horas), a clorotalidona é o diurético de eleição no tratamento da hipertensão primária (6,38,39). Para além disso, em baixas doses, apresenta a melhor razão eficácia/efeitos adversos no que toca ao desenvolvimento de hipocaliemia, quando comparada com a hidroclorotiazida (34).

Da ansa

Os diuréticos da ansa são os diuréticos com maior capacidade de excreção de sódio filtrado (cerca de 15 a 25%) (40). Os efeitos renais desta classe de fármacos verificam-se na porção ascendente espessa da ansa de Henle, inibindo reversivelmente o co-transportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, resultando na inibição do transporte de cloreto de sódio do túbulo para o espaço intersticial medular. O bloqueio deste transporte interfere com o mecanismo gerador de hipertonicidade do interstício medular, reduzindo o gradiente que promove a passagem de água da porção descendente da ansa para o referido espaço. Assim sendo, os diuréticos da ansa induzem não só a natriurese como também a diurese, resultando numa redução do volume de fluido extracelular e plasma, redução do débito cardíaco e da resistência vascular sistémica (31,40). Verificam-se, também, efeitos vasculares: venodilatação e redução da resistência vascular renal (41).

Não constituem a opção de primeira-linha no tratamento da HTA (6), sendo que são menos eficazes na redução da PA, quando comparados com os diuréticos tiazídicos (31). Estão reservados para as seguintes situações:

- i. Tratamento da HTA quando existe falência renal ($\text{TFG} \leq 30 \text{ mL/min}$) (31,42,43).
- ii. Tratamento da HTA quando há acumulação de fluidos (i.e., insuficiência cardíaca congestiva e significativa retenção de líquidos com a utilização de vasodilatadores, como o minoxidil) (30,33).

Os diuréticos da ansa podem produzir vários efeitos adversos, tais como: distúrbios hidroeletrólíticos (desidratação, hipovolemia, hipocaliemia, hipomagnesemia, hiponatremia, alcalose hipoclorémica e hipocalcemia), cardiovasculares (a rápida mobilização de fluidos no edema, particularmente nos indivíduos mais idosos, pode levar a hipotensão postural e disfunção renal), gastrointestinais (anorexia, náuseas, obstipação e irritação gástrica), centrais (cefaleias, vertigens e tonturas), metabólicos (aumento dos níveis de ácido úrico, glicose, colesterol, LDL e triglicéridos) entre outros (ototoxicidade e nefrite intersticial alérgica) (31,33). São contraindicados em indivíduos que sofram de gota (36).

Poupadores de potássio

Esta subclasse de diuréticos inclui os antagonistas da aldosterona, como a espironolactona e eplerenona, e diuréticos que atuam independentemente da aldosterona, como a amilorida e o triantereno. Atuam inibindo ativamente a reabsorção ativa de Na^+ a nível terminal do túbulo contornado distal e no túbulo coletor (36).

Particularmente, a espironolactona atua como um antagonista competitivo dos recetores mineralocorticóides, resultando no bloqueio da ligação da aldosterona ao seu recetor. Este bloqueio resulta na redução de transportadores iónicos e de água (principalmente canais de sódio epiteliais) e na redução da expressão da ATPase Na^+/K^+ levando a uma inativação da reabsorção de sódio e diminuição da eliminação de potássio (44). A espironolactona é particularmente útil no tratamento da hipertensão resistente (quando não é possível atingir os valores de PA adequados com o uso de três agentes anti hipertensores, sendo um deles um diurético) (42).

A amilorida atua bloqueando seletivamente os canais de sódio epiteliais, indiretamente levando à diminuição da atividade da ATPase Na^+/K^+ (diminui a reabsorção de sódio e a excreção de potássio). No tratamento da hipertensão essencial, a amilorida é normalmente administrada em conjunto com hidroclorotiazida, numa dose fixa (25).

A hipercaliémia é o efeito adverso mais comum, particularmente em indivíduos com DRC e IC ou diabetes a tomar diuréticos poupadores de K^+ ou suplementos de K^+ , a tomar IECA, ARA ou anti-inflamatórios não esteroides (36).

Devido à falta de especificidade da espironolactona para os recetores mineralocorticóides, esta liga-se aos recetores de progesterona e androgénios resultando em irregularidades menstruais na mulher e em disfunção sexual e ginecomastia dolorosa no homem. A eplerenona, tendo menos afinidade para os referidos recetores, apresenta menos efeitos adversos a nível sexual (45).

Os diuréticos poupadores de potássio, particularmente o antagonistas da aldosterona são contraindicados em indivíduos com insuficiência renal aguda ou severa ($\text{TFG} < 30 \text{ mL/min}$) (36). Devido aos efeitos adversos que apresentam, esta classe de diuréticos está contraindicada também na hipercaliémia ($\text{K}^+ > 5 \text{ mmol/L}$) e não devem ser utilizados concomitantemente com IECA e ARA. Devem ser também evitados na gravidez (em especial o triantereno) (42).

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)

Esta classe de fármacos atua no eixo RAA e tem como alvo a enzima que catalisa a conversão da angiotensina I em angiotensina II, inibindo a sua ação, ao mesmo tempo que inibe a

inativação da bradicinina (17,36). Esta enzima localiza-se nas células endoteliais dos pequenos e grandes vasos, capilares e vénulas e nas células endoteliais pulmonares. Sendo a angiotensina II um potente vasoconstritor, a inibição da sua produção conduz à vasodilatação, redução da resistência periférica e redução da PA, contudo, o débito cardíaco mantém-se inalterado bem como a frequência cardíaca (36). Paralelamente, o aumento dos níveis de bradicinina leva a uma vasodilatação adicional, bem como a um aumento na permeabilidade vascular, sendo provável a ocorrência de angioedema (17).

No geral, os IECA são uma classe de fármacos bem tolerados, contudo a possibilidade do aparecimento de tosse seca e irritativa e angioedema deve ser considerada aquando da sua prescrição (36). As reações adversas mais frequentes são: hipotensão arterial, especialmente aquando da primeira dose, palpitações, taquicardia e disgeusia (41). Podem surgir perturbações hematopoiéticas como a anemia, devido à supressão da produção de eritropoietina (36). A nível renal, devido à diminuição da aldosterona em circulação, poderá surgir hipercaliémia. Este efeito é mais comum em indivíduos com doença renal crónica, insuficiência cardíaca ou diabetes, que estão a ser tratados com diuréticos poupadores de potássio ou a tomar suplementos de potássio (16,36).

Estão contraindicados em mulheres grávidas ou com possibilidade de engravidar pelo risco de defeitos fetais ou morte (16,46), em indivíduos com estenose bilateral da artéria renal e hipercaliemia ($K^+ > 5,5$ mmol/L) (47).

Antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA)

Tal como os IECA, os ARA são amplamente prescritos para o tratamento da hipertensão primária (48). Como o nome sugere, esta classe de fármacos antagoniza os efeitos da ANG-II nos recetores AT_1 , presente em altas concentrações em vários tecidos: células do músculo liso, coração, rins e aorta. Os ARA ligam-se ao recetor AT_1 de forma competitiva, e com dissociação lenta, o que explica a sua duração de ação mais prolongada (36). Este antagonismo resulta na inibição de múltiplas ações da angiotensina II mediadas pelo recetor AT_1 tais como vasoconstricção, atividade mitogénica, produção de citocinas, formação de espécies reativas de oxigénio e síntese de aldosterona (49).

Em termos hemodinâmicos, os efeitos dos ARA são similares aos dos IECA. Sendo a ANG-II um potente vasoconstritor, a sua inibição leva a vasodilatação, redução da resistência periférica e diminuição da PA. Contudo, o débito cardíaco mantém-se inalterado (36).

Na sua generalidade, os ARA são fármacos bem tolerados. Os efeitos adversos mais comuns descritos incluem cefaleias e tonturas (50). Comparando com os IECA, o aparecimento de

angioedema e tosse com a utilização de ARA é muito menos frequente, uma vez que, não ocorrendo a inibição da enzima de conversão da angiotensina, não haverá acumulação de bradicinina e substância P (49,50). Pode surgir hipercaliémia em indivíduos com DRC e IC ou diabetes, a tomar diuréticos poupadores de potássio ou suplementos com este ião (36,49).

Tal como os IECA, os ARA estão contraindicados na gravidez, em indivíduos com hipercaliémia prévia e estenose bilateral da artéria renal (36).

Bloqueadores- β (BB)

Os bloqueadores- β constituem uma classe farmacológica heterogénea, sendo que as suas propriedades farmacodinâmicas dependem dos seguintes fatores: cardiosseletividade, atividade agonista parcial e propriedades vasodilatadoras associadas (36). Estes fármacos bloqueiam a ação das catecolaminas endógenas nos recetores β -adrenérgicos (sistema nervoso simpático). Os principais recetores adrenérgicos presentes no sistema cardiovascular, são os recetores β_1 , β_2 e α_1 (51). Os recetores β_1 são predominantes no tecido muscular cardíaco enquanto que os β_2 encontram-se principalmente nos brônquios. Os recetores α_1 medeiam a vasoconstrição nos vasos sanguíneos periférico, regulam o fluxo sanguíneo nos rins e estão implicados na hipertrofia do miocárdio (52).

Tabela 7. Classificação de bloqueadores- β . Adaptado de (16,53,54)

Bloqueadores-β	1ª Geração	Não cardiosseletivos: bloqueio β_1 e β_2	Propranolol
			Atenolol
	2ª Geração	Cardiosseletivos: bloqueio β_1	Bisoprolol
			Metoprolol
		Cardiosseletivos e vasodilatadores	Nebivolol
	3ª Geração	Bloqueador α e β e vasodilatadores	Carvedilol
			Labetalol

Os mecanismos pelos quais estes fármacos reduzem a PA não estão completamente esclarecidos. Contudo, sugere-se que seja através da diminuição da libertação de renina pelas células justaglomerulares do rim, da inibição do sistema nervoso simpático e da diminuição da frequência cardíaca com diminuição do débito cardíaco (52).

Os bloqueadores- β exibem diferenças na seletividade para os recetores, nas suas características lipofílicas e na atividade simpaticomimética intrínseca, resultando em diferentes indicações

terapêuticas específicas e, também, diferentes reações adversas (36,54). Na Tabela 7 encontram-se resumidas as características principais dos fármacos que compõem esta classe.

A seletividade para os recetores β_1 foi a primeira característica reconhecida entre o grupo de bloqueadores- β . Supôs-se que os bloqueadores cardiosseletivos seriam mais seguros, não havendo bloqueio dos recetores β_2 nos brônquios. Contudo, a seletividade para os recetores β_1 não é uma propriedade absoluta, mas sim dependente da dose (55).

Esta classe de medicamentos demonstrou ser bastante útil no tratamento da hipertensão em situações específicas: angina de peito assintomática, controlo da frequência cardíaca, pós-enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e como alternativa aos IECA e ARA em mulheres em idade fértil e/ou que planeiam engravidar (6).

Atualmente, esta classe farmacológica não representa uma opção de primeira-linha no tratamento da HTA, devido à inexistência de efeitos na mortalidade e à modesta redução de eventos cardiovasculares (56). Contudo, os bloqueadores- β com ação vasodilatadora, como o nebivolol e o carvedilol, poderão ser considerados como agentes de primeira-linha no tratamento da hipertensão essencial (57).

Não devem ser usados em indivíduos com asma moderada a severa, insuficiência cardíaca resultante de disfunção sistólica, bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau, ou disfunção do nó sinusal (sem utilização de *pace-maker*) (36).

Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)

Os bloqueadores dos canais de cálcio são uma classe heterogénea de fármacos, existindo os BCC dihidropiridínicos (nifedipina e amlodipina) e os BCC não-dihidropiridínicos (verapamilo e diltiazem). Os BCC dihidropiridínicos têm seletividade para as células do músculo liso vascular, enquanto que os não-dihidropiridínicos são mais eficazes no miocárdio (36).

Os BCC inibem o fluxo de cálcio extracelular através de canais de cálcio tipo L. Quando a entrada de cálcio nas células é inibida, as células musculares lisas vasculares relaxam, resultando em vasodilatação e diminuição da PA. No miocárdio, ocorre redução da contratilidade e diminuição da velocidade de condução nos nódulos sinusal e auriculoventricular (58).

Os BCC não-dihidropiridínicos apresentam um efeito inibitório enzimático, inibindo, portanto, o metabolismo de alguns fármacos, como a ciclosporina. É desaconselhado, também, o seu uso com bloqueadores- β devido ao risco de bradicardia e atraso na condução auriculoventricular. É comum surgir obstipação durante o tratamento com verapamilo. Relativamente aos BCC

dihidropiridínicos, estes podem causar edemas, cefaleias, rubor e taquicardia. É raro verificar-se hipertrofia gengival (36,59).

Vasodilatadores diretos, agonistas- α_2 centrais e bloqueadores- α_1

A hidralazina e o minoxidil incluem-se na classe dos fármacos vasodilatadores diretos. Estes agentes exercem relaxamento arterial sem interferir com mecanismos constritores sistêmicos ou locais. Os vasodilatadores diretos são utilizados na clínica com o objetivo de potenciar o efeito hipotensor de outros agentes e, portanto, não são agentes de primeira-linha no tratamento da HTA. Atuam causando dilatação arterial e, portanto, reduzindo a resistência periférica. Os efeitos adversos incluem taquicardia, retenção de fluidos e cefaleias (60). Em Portugal, são apenas usados em ambiente hospitalar (41).

Os agonistas- α_2 centrais, como a clonidina, estimulam os recetores adrenérgicos α_2 no sistema nervoso central causando uma redução na resposta do sistema nervoso simpático, resultando numa diminuição da resistência periférica, frequência cardíaca e pressão arterial (61). Os efeitos secundários da clonidina incluem sedação, fadiga, xerostomia, redução da libido, distúrbios do sono, bradicardia e bloqueio auriculoventricular em indivíduos predispostos (36). É importante evitar cessação abrupta da clonidina, uma vez que pode induzir uma crise hipertensiva (16). A rilmenidina também faz parte deste grupo de fármacos, reduzindo a pressão arterial através da diminuição da resistência vascular à semelhança da clonidina (36). A metildopa está também incluída no grupo dos agonistas- α_2 centrais. Esta é metabolizada em α -metilnorepinefrina no cérebro, onde ativa os recetores adrenérgicos α_2 levando a uma atenuação da libertação de norepinefrina a nível central, reduzindo a vasoconstrição periférica. É considerado um fármaco de primeira-linha no tratamento na hipertensão na gravidez (62). Os agonistas- α_2 são considerados a última opção devido aos efeitos secundários a nível do SNC, especialmente em idosos (16).

Os bloqueadores- α_1 incluem a prazosina, terasozina e a doxazosina. Estes fármacos ligam-se e inibem os recetores adrenérgicos α_1 , inibindo a contração do músculo liso. São usados principalmente, no tratamento da hipertensão e da hiperplasia benigna da próstata (HPB) sintomática. O seu uso como anti-hipertensor é baseado, também, na redução da resistência vascular que, por sua vez, leva à redução da pressão arterial. Atualmente, os bloqueadores- α_1 são recomendados como terapia adjuvante na hipertensão, não sendo utilizados em monoterapia (63). Dadas as suas indicações terapêuticas, podem ser considerados agentes de segunda-linha no tratamento da HTA em indivíduos com HBP (16).

Orientações clínicas no tratamento da hipertensão primária

Sendo necessário criar estratégias para melhorar o controlo da HTA, as *guidelines ESC/ESH* apresentam recomendações simples e pragmáticas para o tratamento desta patologia. O objetivo a curto-prazo do tratamento é reduzir a PA para valores inferiores a 140/90 mmHg em todos os doentes, desde que sejam bem tolerados e não contraindicados (6,29).

Estratificação do risco cardiovascular

Sabendo que a HTA raramente surge de forma isolada, antes de se definir a terapêutica, é importante classificar o doente quanto ao seu risco CV. O sistema SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation system*) estima o risco de desenvolver o primeiro evento aterosclerótico fatal em 10 anos, de acordo com a idade, sexo, hábitos tabágicos, nível de colesterol total e PAS, classificando os doentes quanto ao risco CV global (Anexo 1 e Anexo 2) (6). Contudo, esta avaliação SCORE não impede uma avaliação do risco absoluto. A estratificação do risco absoluto é baseada nos valores da PA, na presença de outros fatores de risco, na presença de lesões nos órgãos-alvo e na presença de doenças associadas (síndrome metabólica, diabetes *mellitus*, DCV ou DRC) (29). Este método refere-se ao risco a 10 anos de desenvolvimento de um episódio cardiovascular fatal ou não fatal (Anexo 3) (6,29). A classificação dos indivíduos hipertensos de acordo com os seus riscos CV determina o início e as condições da terapêutica anti-hipertensiva (29).

Início da terapêutica anti-hipertensiva

Deve iniciar-se de imediato a terapêutica farmacológica, aliada a alterações no estilo de vida, em todos os indivíduos com diagnóstico de HTA grau II e III, independentemente do nível do risco CV. Deve avaliar-se o sucesso do controlo da PA em 3 meses.

Em indivíduos com HTA grau I deve iniciar-se também, de imediato, o tratamento farmacológico caso apresentem risco CV elevado ou muito elevado com DCV, DRC ou lesões em órgãos-alvo. Em indivíduos com risco CV baixo e moderado, o tratamento farmacológico deve iniciar-se após uma intervenção no estilo de vida durante 3 a 6 meses e sem sucesso no controlo da PA.

Nos indivíduos com PA normal alta, devem implementar-se medidas não farmacológicas e alterações no estilo de vida e deve considerar-se tratamento farmacológico quando o risco CV é muito elevado devido à presença de DCV (especialmente doença coronária) (6).

Linhas orientadoras da terapêutica anti-hipertensora

Uma vez que a PA depende do equilíbrio de vários mecanismos, o seu controlo frequentemente não é atingido apenas com monoterapia (6). As *guidelines* europeias atuais recomendam a utilização de IECA ou ARA como agentes de primeira-linha no tratamento da hipertensão, preferencialmente com um diurético ou BCC (6,16). As associações de fármacos com mecanismos de ação complementares, mesmo em baixas doses, permitem realizar um controlo mais eficaz e precoce da PA e com menos reações adversas, na maioria dos doentes (6).

Tabela 8. Recomendações chave relacionadas com o algoritmo de tratamento da HTA. Adaptado de (6,29).

Na maioria dos indivíduos, é mais vantajoso iniciar a terapêutica anti-hipertensora com uma associação de fármacos num comprimido apenas, chamada *single pill combination* (SPC).

As associações de dois fármacos preferenciais são: bloqueador do eixo RAA com um BCC ou um diurético. A combinação de um bloqueador- β com um diurético ou outro fármaco das classes de primeira-linha pode representar uma alternativa, quando existe indicação para a utilização de um bloqueador- β .

A monoterapia pode ser aplicada em indivíduos com:

- HTA grau I com baixo risco CV, cuja PAS seja < 150 mmHg.
- Pressão arterial normal alta e elevado risco CV.
- Indivíduos idosos e frágeis.

Adicionar um terceiro fármaco (em SPC) quando a terapia dupla não é eficaz no controlo da PA.

Adicionar espironolactona para o tratamento da hipertensão resistente, caso não haja contraindicação.

Referenciar para serviço hospitalar especializado quando o doente hipertenso não apresenta valores tensionais controlados após 12 meses em terapia tripla, de classes farmacológicas diferentes em que um deles é um diurético.

Na escolha da terapia anti-hipertensora com dois fármacos, devem evitar-se combinações de fármacos com mecanismos de ação ou efeitos clínicos similares, ou seja, deve evitar-se a escolha de:

- Dois fármacos pertencentes à mesma classe farmacológica.
- Dois fármacos que tenham como alvo o mesmo sistema de controlo da PA (por exemplo: IECA e ARA).

Contudo, à regra anterior, excetuam-se os diuréticos, podendo utilizar-se diuréticos tiazídicos, poupadores de K^+ e da ansa em concomitância. Os BCC dihidropiridínicos também poderão ser combinados com os BCC não-dihidropiridínicos (16). Na Figura 1, encontra-se esquematizada a estratégia de tratamento da hipertensão não complicada, privilegiando a terapêutica inicial com dois fármacos, tendo como classes de primeira-linha os IECA, ARA, BCC e diuréticos. De entre os diuréticos, os tiazídicos e análogos, como a clorotalidona e a indapamida, por terem demonstrado uma eficaz redução da PA e dos eventos CV, estão indicados como base na estratégia de tratamento da HTA (6,29). Nos casos em que há indicação para a utilização de um bloqueador- β (doença coronária, insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca), segundo a Norma da Direção-Geral da Saúde, deve optar-se pelo carvedilol ou nebivolol, que apresentam efeitos vasodilatadores e são praticamente desprovidos de ações dismetabólicas (29,64). Na população africana, recomenda-se iniciar a terapêutica anti-hipertensora com diuréticos tiazídicos ou BCC, quando não existam contraindicações (17). Independentemente das características individuais de cada doente hipertenso, a escolha dos medicamentos deve recair em opções terapêuticas com duração de ação de 24 horas, que permita apenas uma toma diária (5,29,38). Prescrever dois ou mais fármacos num único comprimido poderá aumentar a adesão à terapêutica, resultando num melhor controlo da PA (17).

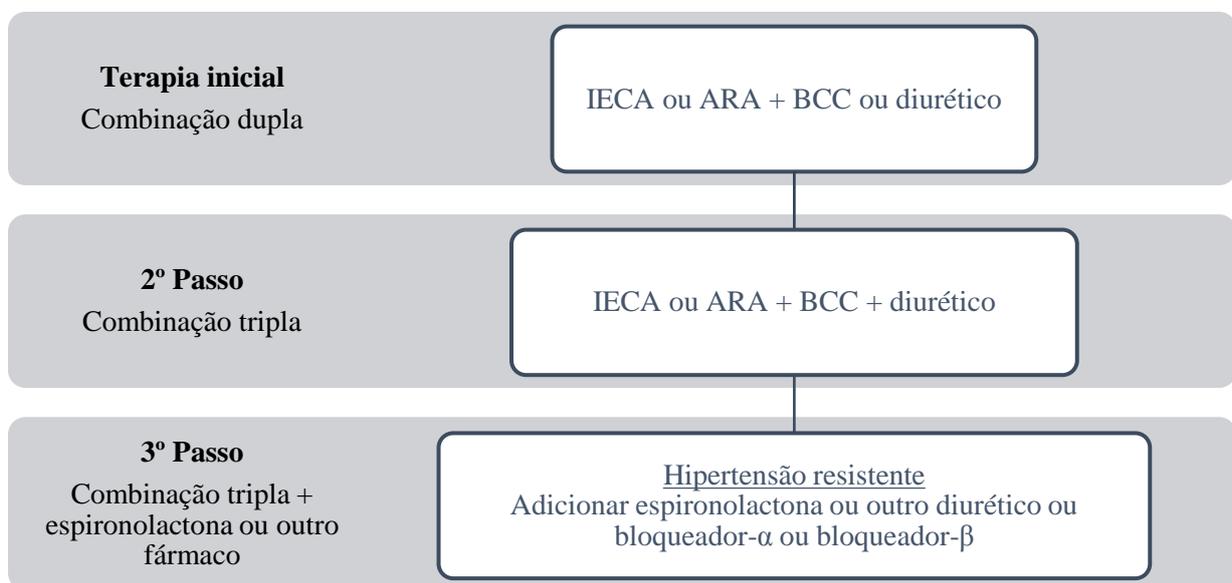


Figura 1. Estratégia de tratamento farmacológico da hipertensão não complicada. Adaptado de (6).

Implicações do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona na infecção por SARS-CoV-2

A 31 de dezembro de 2019, em Wuhan, província de Hubei, China, foi registado o primeiro caso de infeção pelo novo coronavírus: SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), sendo que em março já tinha se propagado por todo o mundo. Mais tarde, a doença causada por este vírus foi designada como COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) (65). O quadro clínico dos doentes infetados pelo novo coronavírus inclui: febre, tosse, dispneia, expetoração, mialgias, fadiga, dor de cabeça e de garganta, náuseas, vômitos e diarreia (66). Dados epidemiológicos indicam que a hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crónica são as comorbilidades mais frequentes nos doentes com COVID-19 (65,67), sendo a HTA e a diabetes as doenças crónicas mais prevalentes (68). Contudo, devemos ter presentes que a HTA é normalmente acompanhada por várias comorbilidades que são fatores determinantes major para a severidade da COVID-19 (69)

Nos humanos, a enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA-2) é o recetor para o SARS-CoV-2. Esta enzima é amplamente expressa no organismo humano: coração, rins, intestino delgado e, numa menor extensão, nos pulmões. Fisiologicamente, a ECA-2 degrada a angiotensina II para gerar angiotensina 1-7 (ANG-1-7). Esta última ativa o oncogene do recetor *mas* que regula negativamente várias ações da ANG-II mediadas pelo recetor AT₁. Portanto, pensa-se que o eixo ECA-2/ANG-1-7/recetor *mas* tem efeitos contrários ao eixo ECA/ANG-II/recetor AT₁, excessivamente ativado em situações como HTA e insuficiência cardíaca (70). ECA-2 será, portanto, uma enzima importante na regulação do eixo RAA (67).

A ligação do novo coronavírus com a ECA-2 ocorre através da glicoproteína-S que se encontra na superfície do vírus. Segue-se uma alteração conformacional na glicoproteína-S que culmina com a internalização do vírus na célula do hospedeiro e sua replicação (70,71). A entrada do novo coronavírus nas células do hospedeiro leva, portanto, à internalização e eliminação da ECA-2, o que conduz ao aumento dos níveis de ANG-II e à redução de ANG-1-7. Sabendo que a ativação do sistema RAA pode resultar em hipertensão, inflamação, proliferação celular e fibrose, a diminuição da ECA-2 implicará um aumento na função pro-inflamatória (72).

Como o recetor ECA-2 é o mecanismo de entrada do vírus nas células do hospedeiro, alguns dados sugerem que os IECA e ARA poderão aumentar a expressão do referido recetor e, assim, aumentar a suscetibilidade do indivíduo à infeção por SARS-CoV-2. Contudo, outros estudos referem que os IECA e ARA poderão potenciar a função protetora da ECA-2 nos pulmões,

convertendo a ANG-II em ANG-1-7 e, desta forma, reduzindo os níveis do primeiro péptido (73).

Dadas as implicações claras desta pandemia nos cuidados com os indivíduos com patologia cardiovascular, várias sociedades já publicaram orientações neste âmbito, descritas na Tabela 9.

Tabela 9. Considerações acerca do tratamento com bloqueadores do eixo RAA em situações de infecção por SAR-CoV-2.

Sociedade/Guideline	Recomendações
Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) (74)	Não existe evidência suficiente relativamente à segurança dos bloqueadores do eixo RAA em pacientes Covid-19. Indivíduos com HTA devem receber tratamento com IECA ou ARA, independentemente da infecção por SARS-CoV-2, não existindo evidência de que esta terapêutica deva ser descontinuada neste contexto.
Sociedade Europeia da Hipertensão (ESH) (75)	Não existe evidência de que a hipertensão esteja associada a um aumento do risco de infecção. Indivíduos com HTA devem continuar/iniciar o seu tratamento de acordo com as <i>guidelines ESC/ESH</i> de 2018, mesmo em caso de infecção por SARS-CoV-2. Em indivíduos infetados com sintomas severos, sépsis ou instabilidade hemodinâmica, os bloqueadores do eixo RAA devem ser usados ou descontinuados com uma avaliação caso-a-caso, tendo em conta as <i>guidelines</i> .

Posto isto, a regulação do eixo RAA poderá representar um alvo terapêutico para o tratamento da COVID-19 e, portanto, é necessário investigar aprofundadamente os mecanismos subjacentes bem como os seus efeitos (72).

O papel do farmacêutico na adesão à terapêutica anti-hipertensora

As doenças cardiovasculares são consideradas a causa principal de morte, em todo o mundo. Contudo, apesar das diferentes opções terapêuticas disponíveis, as taxas de controlo da PA continuam estagnadas (76). É consensual entre autores que a principal causa do deficiente controlo da pressão arterial é a não adesão à terapêutica anti-hipertensora (6,77–79).

De acordo com a OMS, adesão é definida como “o grau em que o comportamento de uma pessoa (ingestão de medicamento, seguimento da dieta, execução das mudanças no estilo de vida) corresponde e está de acordo com as recomendações do médico ou de outro profissional de saúde” (78). À medida que a prevalência da HTA aumenta mundialmente, a prevalência e o impacto da deficiente adesão à medicação também aumentará, conduzindo ao aumento de custos no âmbito dos cuidados de saúde e ao aumento de complicações relacionadas com a hipertensão (79). Muitos doentes param de tomar a sua medicação nos primeiros meses após a prescrição, frequentemente sem informar o médico prescritor. Para além disso, de entre os indivíduos que continuam a tomar a medicação, deixam de o fazer de acordo com o esquema posológico prescrito (80). A adesão a um regime terapêutico é essencial para se atingirem resultados clínicos positivos (81).

As intervenções que podem ser levadas a cabo para promover a adesão à medicação poderão ter como alvo várias barreiras relacionadas com o doente: natureza assintomática da HTA, baixa literacia em saúde, complexidade do esquema terapêutico, custos, comunicação deficiente entre o doente e o médico, efeitos secundários da terapêutica, entre outros (82).

Devido à proximidade e à acessibilidade do farmacêutico comunitário, considera-se que este profissional de saúde se encontra numa posição privilegiada para poder articular a comunicação entre doente e médico e, assim, assegurar o sucesso do tratamento (83).

Tabela 10. Intervenções do farmacêutico na promoção da adesão à terapêutica anti-hipertensora. Adaptado de (78,84,85).

Intervenções
Disponibilizar informação simples e clara acerca dos objetivos da terapia prescrita bem como acerca dos meios para os atingir.
Envolver o doente na tomada de decisões
Prestar esclarecimentos acerca dos riscos associados à hipertensão.
Esclarecer acerca dos efeitos expectáveis da terapêutica anti-hipertensora.

Recomendar a medição da PA em casa e na farmácia comunitária, de forma a fazer a gestão do sucesso da terapêutica.

Sugerir a Preparação Individualizada da Medicação (PIM), de forma a evitar esquecimentos na toma dos medicamentos.

Respeitando a prescrição médica, disponibilizar ao doente a escolha de medicamentos de baixo custo (genéricos).

Manter o contato com o doente.

Envolver os familiares no tratamento da hipertensão.

Em articulação com o médico prescritor, promover a simplificação do regime terapêutico, reduzindo o número de tomas diárias.

Recomenda-se a utilização de estratégias combinadas ao invés de intervenções isoladas. Qualquer estratégia de intervenção adotada não deverá centrar-se em colocar a culpa no doente, mas sim torná-lo parte de um processo colaborativo. O estilo de intervenção clínica deve ser centrado no doente, incluindo técnicas de entrevista motivacional (84).

Está comprovado que a intervenção do farmacêutico, através da educação do doente e medição da pressão arterial, melhora o controlo da PA e aumenta a adesão à terapêutica (83). Sendo que, de acordo com determinados autores, alterações modestas na adesão à terapêutica resultarão numa redução de eventos cardiovasculares (82).

Conclusões

A hipertensão arterial permanece ainda uma das principais causas de doença e morte no mundo. Existe evidência científica em abundância para provar os benefícios do tratamento farmacológico da hipertensão no que concerne ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares em indivíduos com diagnóstico de hipertensão (enfarte, doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca congestiva e doença renal crônica). Contudo, apesar das diversas opções terapêuticas anti-hipertensoras disponíveis no mercado capazes de controlar a pressão arterial, verifica-se ainda um pobre controle dos valores tensionais na população hipertensa.

Um dos fatores que contribuem para o baixo controle da pressão arterial no mundo é a baixa adesão à terapêutica, seja ela farmacológica ou não farmacológica (redução de peso, cessação tabágica, redução do consumo de sal e álcool). A baixa adesão à terapêutica farmacológica pode ser explicada, principalmente, pelo regime terapêutico complexo, ausência de resultados, pela falsa crença de que se trata de uma doença de caráter agudo e não crônico, presença de reações adversas, entre outros fatores.

Atualmente, o papel dos farmacêuticos não passa apenas pelo tradicional dispensar de medicação. Felizmente, com o avançar dos tempos, os farmacêuticos são muito mais do que especialistas do medicamento, assumindo um papel mais clínico e centrado no próprio doente, capazes de melhorar os resultados clínicos das terapêuticas prescritas. É consensual que o envolvimento dos farmacêuticos em atividades direcionadas ao doente, em colaboração com outros profissionais de saúde poderá acarretar resultados positivos em termos de saúde pública, com a redução, neste caso, de eventos cardiovasculares, internamentos e, conseqüentemente, da despesa pública em saúde. Assim sendo, no âmbito da farmácia comunitária, devido à proximidade do farmacêutico com a população, é possível acompanhar os indivíduos hipertensos, fazendo a gestão da sua terapêutica, auxiliando a implementação de hábitos de vida saudáveis e monitorizando os valores de pressão arterial. Para além das intervenções na população hipertensa, o farmacêutico assume também um papel importante no rastreamento e identificação de indivíduos hipertensos aparentemente saudáveis.

No que concerne à pandemia que atualmente vivemos, várias questões se colocam acerca da terapêutica anti-hipertensora nos indivíduos infetados, devido ao envolvimento do eixo renina-angiotensina-aldosterona na infeção por SARS-CoV-2. Contudo, neste momento, ainda não existe evidência suficiente que indique a descontinuação dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA e ARA) em indivíduos com COVID-19.

Referências Bibliográficas

1. Gumprecht J, Domek M, Lip GYH, Shantsila A. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management. *J Hum Hypertens*. 2019;33(12):824–36.
2. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinon J, George E, et al. Hypertension: Physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2393–442.
3. Povlsen AL, Grimm D, Wehland M, Infanger M, Krüger M. The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension. *J Clin Med*. 2020;9(1):267.
4. Rossier BC, Bochud M, Devuyst O. The hypertension pandemic: An evolutionary perspective. *Physiology*. 2017;32(2):112–25.
5. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;1334–57.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, *European Heart Journal*. 2018. 3021–3104 p.
7. Cheung BMY, Or B, Fei Y, Tsoi MF. A 2020 vision of hypertension. Vol. 50, *Korean Circulation Journal*. 2020. p. 469–75.
8. Drager LF, Pio-Abreu A, Lopes RD, Bortolotto LA. Is Hypertension a Real Risk Factor for Poor Prognosis in the COVID-19 Pandemic? *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(6):20–5.
9. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res*. 2020;158:104906.
10. Bromfield S, Muntner P. High Blood Pressure: The Leading Global Burden of Disease Risk Factor and the Need for Worldwide Prevention Programs. *Curr Hypertens Rep*. 2015;15(3):134–6.
11. World Health Organisation. Hypertension [Internet]. WHO. 2019 [citado 20 de Agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
12. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370(9587):591–

603.

13. Elias MF, Goodell AL. Setting the record straight for two heroes in hypertension: John J. Hay and Paul Dudley White. *J Clin Hypertens*. 2019;21(9):1429–31.
14. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015;386(9995):801–12.
15. Maranta F, Spoladore R, Fragasso G. Pathophysiological Mechanisms and Correlates of Therapeutic Pharmacological Interventions in Essential Arterial Hypertension. *Adv Exp Med Biol Respir*. 2015;6:57–66.
16. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127–248.
17. Ferdinand KC, Nasser SA. Management of Essential Hypertension. *Cardiol Clin*. 2017;35(2):231–46.
18. O’Shea PM, Griffin TP, Fitzgibbon M. Hypertension: The role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clin Chim Acta*. 2017;465:131–43.
19. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):14.
20. Mirabito Colafella KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Exp Eye Res*. 2019;186(March):107680.
21. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(12):879–87.
22. Robles R, Cerezo I, Hernandez-Gallego R. Renin – Angiotensin System Blocking Drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):14–33.
23. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):363–82.
24. Bollag WB. Regulation of aldosterone synthesis and secretion. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1017–55.
25. Epstein M, Calhoun DA. Aldosterone blockers (mineralocorticoid receptor antagonism)

- and potassium-sparing diuretics. *J Clin Hypertens*. 2011;13(9):644–8.
26. McPhee. *Pathophysiology of Disease : An Introduction*. 2014. 81 p.
 27. Hammer GD, McPhee SJ. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. 7.^a ed. McGraw Hill Education; 2014. 725–775 p.
 28. Direção Geral de Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Norma da Direção Geral Saúde. 2013;1–6.
 29. Saúde D-G da. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma da Direção Geral Saúde. 2013;026/2011:1–14.
 30. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens*. 2011;13(9):639–43.
 31. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: Loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(5):605–21.
 32. McNally RJ, Morselli F, Farukh B, Chowienczyk PJ, Faconti L. A review of the prescribing trend of thiazide-type and thiazide-like diuretics in hypertension: A UK perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(12):2707–13.
 33. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):5–13.
 34. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: Thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(4):527–47.
 35. Wright J, Musini V, Gill R. First-line drugs for hypertension (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(4).
 36. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res*. 2017;124:116–25.
 37. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;176(3):139–48.
 38. Guimarães S, Moura D, da Silva PS. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 6.^a ed. Editora P, editor. Porto; 2014.
 39. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: Antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65(5):1041–6.

40. Musini V, Rezapour P, JM W, Bassett K, Jauca C. Blood pressure-lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;22(5):CD003825.
41. Infarmed. Prontuário Terapêutico On-Line [Internet]. [citado 27 de Setembro de 2020]. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>
42. Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: A review and update. *Am J Hypertens.* 2016;29(10):1130–7.
43. Sinha AD, Agarwal R. Clinical pharmacology of antihypertensive therapy for the treatment of hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(5):757–64.
44. Marrs JC. Spironolactone management of resistant hypertension. *Ann Pharmacother.* 2010;44(11):1762–9.
45. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, Vitale C, Schiariti M, Greco C, et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol.* 2015;200:25–9.
46. Izzo JL, Weir MR. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. 2011;13(9):667–75.
47. Omboni S, Volpe M. Angiotensin Receptor Blockers Versus Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors for the Treatment of Arterial Hypertension and the Role of Olmesartan. *Adv Ther.* 2019;36(2):278–97.
48. Eck L, BS H, JM W. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension (Review). *Cochrane Libr.* 2014;(8):1–49.
49. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin receptor blockers: Pharmacology, efficacy, and safety. *J Clin Hypertens.* 2011;13(9):677–86.
50. Catanzaro DF, Frishman WH. Angiotensin receptor blockers for management of hypertension. *South Med J.* 2010;103(7):669–73.
51. Wiysonge CS, Bradley HA, J V, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(8):CD002003.
52. Weber MA. The role of the new β -blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2005;18(12 SUPPL.):169–76.
53. Ram CVS. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;106(12):1819–25.

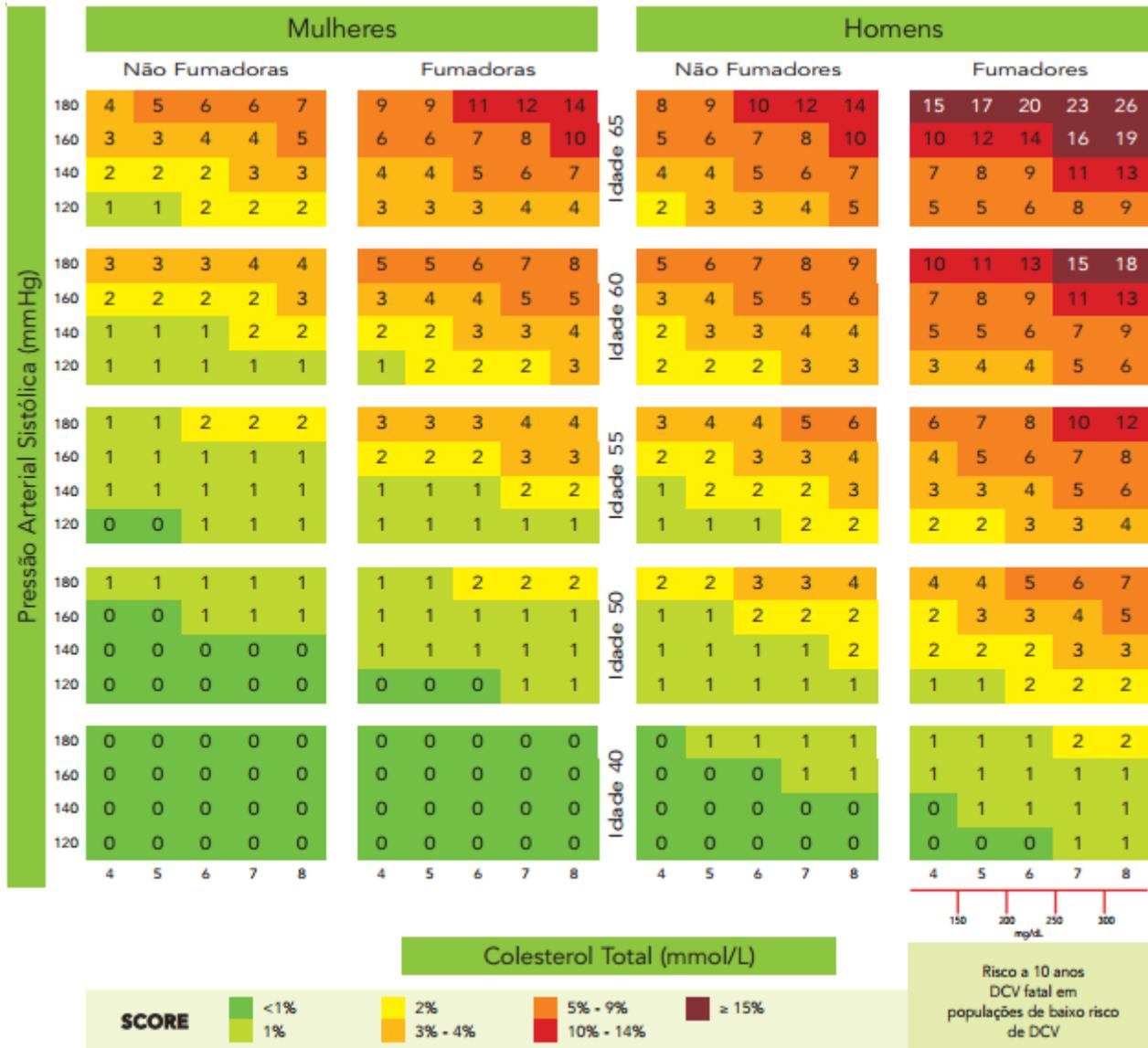
54. Oliver E, Mayor Jr F, D'Ocon P. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2019;72(10):853–62.
55. Ripley TL, Saseen JJ. β -Blockers: A Review of Their Pharmacological and Physiological Diversity in Hypertension. *Ann Pharmacother*. 2014;48(6):723–33.
56. Wiysonge CS, Bradley HA, J V, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(8):CD002003.
57. Hocht C, Bertera FM, Del Mauro JS, Santander Plantamura Y, Taira CA, Polizio AH. What is the Real Efficacy of Beta-Blockers for the Treatment of Essential Hypertension? *Curr Pharm Des*. 2017;23(31):4658–77.
58. Elliot WJ, Ram VS. Calcium Channel Blockers. *J Clin Hypertens*. 2011;13(9):687–9.
59. Godfraind T. Calcium Channel Blockers in Cardiovascular Pharmacotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(6):501–15.
60. Cohn JN, Mcinnes GT, Shepherd AM. Direct-Acting Vasodilators. 2011;13(9):690–2.
61. Leavitt K, Obican S, Yankowitz J. Treatment and Prevention of Hypertensive Disorders During Pregnancy. *Clin Perinatol*. 2019;46(2):173–85.
62. Mccomb MN, Chao JY, Ng TMH. Direct Vasodilators and Sympatholytic Agents. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(1):3–19.
63. Alpha 1 Adrenergic Receptor Antagonists. Em Bethesda (MD); 2012.
64. Marketou M, Gupta Y, Jain S, Vardas P. Differential Metabolic Effects of Beta-Blockers: an Updated Systematic Review of Nebivolol. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(3).
65. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens*. 2020;(April):1–7.
66. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz E, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med*. 2020;9(6):1753.
67. Groß S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;144:47–53.
68. Surma S, Romańczyk M, Łabuzek K. Coronavirus SARS-Cov-2 and arterial hypertension - facts and myths. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(285):195–8.

69. Shibata S, Arima H, Asayama K, Hoshide S, Ichihara A, Ishimitsu T, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43(10):1028–46.
70. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43(7):648–54.
71. Gupta R, Misra A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc). *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(3):251–4.
72. Tseng YH, Yang RC, Lu TS. Two hits to the renin-angiotensin system may play a key role in severe COVID-19. *Kaohsiung J Med Sci.* 2020;36(6):389–92.
73. Driggin E, Madhavan M V., Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–71.
74. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [Internet]. 2020 [citado 24 de Outubro de 2020]. Disponível em: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
75. Kreutz R, Algharably EAEH, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: Implications for covid-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1688–99.
76. Wagner TD, Jones MC, Salgado TM, Dixon DL. Pharmacist’s role in hypertension management: a review of key randomized controlled trials. Vol. 34, *Journal of Human Hypertension.* Springer US; 2020. p. 487–94.
77. Oori MJ, Mohammadi F, Norouzi K, Fallahi-Khoshknab M, Ebadi A. Conceptual Model of Medication Adherence in Older Adults with High Blood Pressure-An Integrative Review of the Literature. *Curr Hypertens Rev.* 2018;15(2):85–92.
78. Burnier M. Drug adherence in hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;125:142–9.

79. Roldan PC, Ho GY, Ho PM. Updates to Adherence to Hypertension Medications. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(4).
80. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11).
81. Elnaem MH, Rosley NFF, Alhifany AA, Elrggal ME, Cheema E. Impact of pharmacist-led interventions on medication adherence and clinical outcomes in patients with hypertension and hyperlipidemia: A scoping review of published literature. *J Multidiscip Healthc.* 2020;13:635–45.
82. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Physiol Behav.* 2018;176(1):1570–3.
83. Omboni S, Caserini M. Effectiveness of pharmacist’s intervention in the management of cardiovascular diseases. *Open Hear.* 2018;5(1):1–14.
84. Villalva CM, Alvarez-Muiño XLL, Mondelo TG, Fachado AA, Fernández JC. Adherence to treatment in hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:129–47.
85. Omboni S, Sala E. The pharmacist and the management of arterial hypertension: The role of blood pressure monitoring and telemonitoring. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(2):209–21.
86. Saúde D-G da. Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Normas da Direcção Geral da Saúde. 2013;1–16.

Anexos

Anexo 1. Tabela Score: risco a 10 anos de Doença Cardiovascular fatal em populações de baixo risco. Adaptado de (86).



Anexo 2. Categorias de risco cardiovascular a 10 anos (SCORE). Adaptado de (6).

Risco muito elevado	Presença de uma das seguintes condições: <ul style="list-style-type: none">■ Doença cardiovascular.■ Diabetes <i>mellitus</i> com lesão no órgão-alvo.■ Doença renal crónica severa (TFG < 30 mL/min).■ SCORE ≥ 10%.
Risco elevado	Presença de uma das seguintes condições: <ul style="list-style-type: none">■ Elevação marcada de apenas um fator de risco: hipercolesterolemia (> 310 mg/dL) ou HTA grau II.■ Maioria dos diabéticos (exceto jovens com diabetes tipo I e sem outros fatores de risco major). Hipertensão com hipertrofia ventricular esquerda. Doença renal crónica moderada (TFG 30-59 mL/min) SCORE entre 5 e 10%.
Risco moderado	Indivíduos com: <ul style="list-style-type: none">■ SCORE ≥ 1% e < 5%.■ HTA grau II.
Baixo risco	Indivíduos com SCORE < 1%.

Anexo 3. Estratificação do risco absoluto em quatro categorias de risco acrescido. Adaptado de (29).

Pressão Arterial (mmHg)					
Outros factores que influenciam o prognóstico	PAS 120-129 ou PAD 80-84	PAS 130-139 ou PAD 85-89	PAS 140-159 ou PAD 90-99	PAS 160-179 ou PAD 100-109	PAS \geq 180 ou PAD \geq 110
Sem outros factores de risco	Risco médio	Risco médio	Risco adicional baixo	Risco adicional moderado	Risco adicional alto
1-2 factores de risco	Risco adicional baixo	Risco adicional baixo	Risco adicional moderado	Risco adicional moderado	Risco adicional muito alto
3 ou mais factores de risco, ou síndrome metabólico ou lesão subclínica nos órgãos-alvo ou diabetes	Risco adicional moderado	Risco adicional alto	Risco adicional alto	Risco adicional alto	Risco adicional muito alto
Doença cardiovascular ou renal estabelecida	Risco adicional muito alto				

Risco Adicional: ■ Baixo (<15%) ■ Moderado (15-20%) ■ Alto (20-30%) ■ Muito Alto (>30%)

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAD: Pressão Arterial Diastólica

Síndrome Metabólica: definida por 3 dos seguintes 5 factores – obesidade abdominal; anomalia da glicemia em jejum; PA \geq 130/85 mmHg; C-HDL <40 mg/dL nos homens e 46 mg/dL nas mulheres; TG \geq 150 mg/dL

As categorias Baixo, Moderado, Alto e Muito Alto referem-se ao risco a 10 anos de um evento cardiovascular fatal ou não fatal. As células com o termo "adicional" indicam um risco superior à Média.