

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Hipertensão Primária**

## **Abordagem Terapêutica**

**Helena Isabel Rebocho Orvalho**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2017**



**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Hipertensão Primária**

## **Abordagem Terapêutica**

**Helena Isabel Rebocho Orvalho**

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

**Orientador: Professor Doutor Rui Manuel Pinto**

**2017**

## Resumo

A hipertensão arterial é definida em adultos com a pressão arterial sistólica  $\geq$  que 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq$  que 90 mmHg. A hipertensão arterial é um factor de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e contribui para a morte prematura. A hipertensão arterial aumenta o risco de enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença renal e doença arterial periférica. A hipertensão arterial primária, que ocorre em 90% a 95% dos casos, é de origem multifactorial pelo que não é possível identificar uma causa única do aumento crónico da pressão arterial. O diagnóstico da hipertensão primária inclui um protocolo de estudo que requer uma análise completa de todos os dados clínicos, exames adicionais assim como a classificação da hipertensão. Relativamente ao tratamento farmacológico, existem várias classes farmacológicas entre as quais os diuréticos, os beta-bloqueadores, os bloqueadores dos canais do cálcio, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores da angiotensina II. O tratamento farmacológico pode ser feito em monoterapia ou através da associação de medicamentos de classes farmacológicas diferentes. O farmacêutico tem, assim, um papel bastante importante junto dos doentes com hipertensão primária. O papel do farmacêutico na abordagem da hipertensão primária pode ser relevante tanto na detecção da hipertensão através do rastreio, como no seguimento a longo prazo dos doentes com hipertensão.

**Palavras-chave:** hipertensão primária; tratamento anti-hipertensor; guidelines; pressão arterial



## Abstract

Hypertension is defined in adults with systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg and / or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg. HBP is a risk factor for the development of cardiovascular disease and contributes to premature death. Hypertension increases the risk of myocardial infarction, heart failure, renal disease and peripheral arterial disease. Primary arterial hypertension, which occurs in 90% to 95% of cases, is of multifactorial origin and it is not possible to identify a single cause of chronic blood pressure increase. The diagnosis of hypertension includes a study protocol that requires a thorough analysis of all clinical data, additional tests as well as the classification of hypertension. Regarding pharmacological treatment, there are several pharmacological classes including diuretics, beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. Pharmacological treatment can be done in monotherapy or through the association of drugs of different pharmacological classes. The pharmacist thus plays a very important role in patients with primary hypertension. The role of the pharmacist in the approach of primary hypertension may be relevant in both the detection of hypertension through screening and in the long-term follow-up of patients with hypertension.

**Keywords:** primary hypertension; antihypertensive treatment; guidelines; blood pressure



## Agradecimentos

Quero agradecer, em primeiro lugar, ao meu orientador, o professor Doutor Rui Manuel Pinto, pela sua disponibilidade e pela oportunidade em poder desenvolver um tema que é tão importante e actual para o meu futuro enquanto farmacêutica.

À equipa da farmácia Holon Morais Soares pelo apoio, por tudo o que me ensinaram e por me mostrarem que vale a pena ser farmacêutica.

Aos meus amigos pela compreensão e apoio que sempre me deram ao longo do curso.

Ao António por todo o amor e carinho, pela compreensão e confiança ao longo destes anos, pela ajuda prestada na recta final deste trabalho, por me incentivar a fazer mais e melhor e por acreditar sempre em mim mesmo quando eu tenho dúvidas.

Por último, quero agradecer à minha família, em especial aos meus pais e ao meu irmão por tudo o que têm feito por mim, pelo apoio, pela disponibilidade, pelo amor, por me darem força para continuar e por acreditarem sempre em mim. A eles, o meu enorme agradecimento por tudo.



## Abreviaturas

ACTH- Hormona adrenocorticotrófica

AINES – Anti-inflamatórios não esteróides

AMPA –Auto-medição da pressão arterial

AOS – Apneia obstrutiva do sono

ARA – Antagonista dos receptores da angiotensina II

AT-1 – Receptores da angiotensina II tipo 1

AT-2 – Receptores da angiotensina II tipo 2

ATP- adenosina trifosfato

AVC- Acidente vascular cerebral

BB- Beta-bloqueadores

BCC – Bloqueadores dos canais de cálcio

CO – Contraceptivos orais

CV- Cardiovascular

DC – Débito cardíaco

DCV – Doenças cardiovasculares

DNT- Doenças não transmissíveis

DRC – Doença renal crónica

ECA – Enzima de conversão da angiotensina

EM – Enfarte do miocárdio

EP – Endopeptidases

ESC- Sociedade europeia de cardiologia

ESH- Sociedade europeia de hipertensão

ET-1 – Endotelina 1

FDA – Food and Drug Administration

FEVE – Fracção de ejeção ventricular esquerda

IC- Insuficiência cardíaca

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IMC – Índice de massa corporal

HCTZ - Hidroclorotiazida

HTA- Hipertensão arterial

LOA- Lesões nos órgãos alvo

MAPA- Medição em ambulatório da pressão arterial

mmHg – Milímetros de mercúrio

NCC- Co-transportador de  $\text{Na}^+/\text{Cl}$

NO – Óxido nítrico

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS - Pressão arterial sistólica

PNA – Péptido natriurético A

PNB- Péptido natriurético B

PNC- Péptido natriurético C

ROS – Espécies de oxigénio reactivas

RVP – Resistência vascular periférica

SNC – Sistema nervoso central

SNS – Sistema nervoso simpático

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

**Índice:**

1	Introdução.....	16
1.1	Considerações Gerais .....	16
2	Objectivos.....	18
3	Métodos.....	21
4	Hipertensão arterial .....	23
4.1	Epidemiologia.....	23
4.2	Etiologia .....	24
4.2.1	Hipertensão arterial primária .....	24
4.2.2	Hipertensão arterial secundária .....	24
4.3	Fisiopatologia .....	24
4.3.1	Alterações Hemodinâmicas .....	24
4.3.2	Sistema renina–angiotensina-aldosterona (SRAA) .....	25
4.3.3	Sensibilidade ao Sal.....	26
4.3.4	Sistema Nervoso Simpático (SNS).....	27
4.3.5	Inflamação .....	28
4.3.6	Péptido Natriurético.....	29
4.4	Classificação.....	29
4.5	Diagnóstico.....	29
5	Tratamento da hipertensão primária.....	33
5.1	Considerações gerais .....	33
5.2	Tratamento farmacológico.....	33
5.2.1	Diuréticos .....	33
5.2.1.1	Diuréticos tiazídicos .....	34
5.2.1.2	Diuréticos da ansa.....	35
5.2.1.3	Diuréticos poupadores de potássio .....	36
5.2.2	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) .....	36
5.2.3	Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA).....	37
5.2.4	Inibidores directos da renina.....	38
5.2.5	Beta-bloqueadores (BB) .....	40
5.2.6	Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC).....	42
5.2.7	Vasodilatadores directos e agonistas dos receptores adrenérgicos $\alpha_2$ centrais.....	43
5.3	Tratamento não farmacológico.....	44
5.3.1	Redução de Sal .....	44
5.3.2	Dieta .....	45
5.3.3	Redução do peso.....	45
5.3.4	Exercício físico regular.....	45
5.3.5	Cessaçao do tabagismo.....	46
5.3.6	Consumo de álcool moderado .....	46
6	Orientações clínicas no tratamento da hipertensão primária.....	47
6.1	Quando iniciar o tratamento .....	47
6.2	Objectivos da redução da pressão arterial .....	48
6.3	Monoterapia e terapêutica combinada.....	49
6.3.1	Combinação de fármacos preferidos .....	49
6.4	Escolha dos fármacos anti-hipertensores.....	50
6.5	Tratamento da hipertensão primária em condições especiais.....	52
6.5.1	Diabetes .....	52

6.5.2	Doença Renal Crónica (DRC)	53
6.5.3	Doença Coronária	53
6.5.4	Insuficiência cardíaca (IC)	54
6.6	Populações em condições especiais	54
6.6.1	Adultos Jovens	54
6.6.2	Mulheres e gravidez	55
6.6.3	Idosos	56
6.6.4	Africanos	57
6.7	Emergência e urgência Hipertensiva	58
7	Novos fármacos no tratamento da hipertensão primária	61
7.1	Azilsartan	61
7.2	Inibidores de neprilisina com antagonistas dos receptores da angiotensina II	62
7.3	Activadores da enzima de conversão da angiotensina II/ angiotensina (1-7)/ eixo do receptor MAS	63
7.4	Inibidores da aldosterona sintase	64
8	O papel do farmacêutico na hipertensão primária	67
8.1	Rastreio	67
8.2	Seguimento dos doentes com hipertensão primária	68
9	Conclusões	71
	Referências Bibliográficas	73
	Anexos	83
A1.	Opções terapêuticas preferenciais em função de determinadas patologias ou situações clínicas	83
A2.	Tratamento anti-hipertensor: contra-indicações absolutas e relativas	85
A3.	Estratificação do risco absoluto	87

**Índice de Figuras:**

Figura 4.1 Sistema Renina-angiotensina-aldosterona .....	26
Figura 4.2 Modelo de Guyton .....	27
Figura 6.1 Possíveis combinações de classes de medicamentos anti-hipertensores.....	50
Figura 6.2 Algoritmo clínico/ árvore de decisão- adaptado de.....	51



**Índice de Tabelas:**

Tabela 4.1 Classificação dos níveis de pressão arterial (mmHg) .....	29
Tabela 4.2 Limites de referência da PA (mmHg).....	30
Tabela 6.1 Objectivo da redução da pressão arterial .....	48
Tabela 8.1 Medição da pressão arterial .....	68



# 1 Introdução

## 1.1 Considerações Gerais

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morbidade e mortalidade nos EUA e em outros países ocidentais e prevê-se que possam ser a principal causa de morbidade e mortalidade nos países em desenvolvimento até o ano de 2030 (1).

A hipertensão arterial (HTA) é definida em adultos com a pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$  que 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq$  que 90 mmHg. A HTA é um factor de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e contribui para a morte prematura. É também uma condição frequente que afecta milhões de pessoas em todo o mundo e tem um grande impacto na saúde pública (2). A hipertensão aumenta o risco de enfarte do miocárdio (EM), insuficiência cardíaca (IC), doença renal e doença arterial periférica (3).

Nas últimas décadas, o número de indivíduos com HTA não controlada aumentou para aproximadamente um bilião. A maioria dos indivíduos tem HTA leve (grau I) sem doença vascular. No entanto, existem indivíduos que possuem mais do que um factor de risco para as DCV como a HTA, o que contribui para que fiquem mais susceptíveis para desenvolver DCV (4).

A hipertensão primária que ocorre em 90% a 95% dos casos, é de origem multifactorial (incluindo mecanismos hemodinâmicos, neuronais, hormonais e renais), não sendo possível identificar uma causa única da elevação crónica na pressão sanguínea (5).

Geralmente a HTA primária é assintomática. Frequentemente recorre-se a mais do que um fármaco para conseguir controlar adequadamente a pressão arterial (PA), que podem causar efeitos secundários. Daí que a adesão à terapêutica anti-hipertensora seja um desafio para a maioria dos doentes (6). Assim, existe uma necessidade contínua de

medicamentos eficazes, que sejam vantajosos em termos de mortalidade e morbilidade e melhorem a adesão dos doentes ao tratamento prescrito (7).

## 2 Objectivos

Esta monografia tem com objectivo principal esclarecer sobre qual é a abordagem terapêutica na hipertensão primária. De forma mais aprofundada é possível enumerar os seguintes objectivos, pelos quais a presente monografia foi orientada:

- i. Caracterizar as diferentes classes de fármacos anti-hipertensores que existem e o que as distingue entre elas;
- ii. Identificar os alvos da PA e quais são os objectivos da redução da PA;
- iii. Identificar quais são os critérios na escolha de fármacos anti-hipertensores durante a prescrição médica e quando se deve iniciar o tratamento anti-hipertensor;
- iv. Analisar o tratamento da hipertensão primária em condições especiais e em populações especiais;
- v. Descrever os novos fármacos que existem ou que estão a ser estudados no tratamento da hipertensão primária;
- vi. Descrever a importância do farmacêutico junto dos doentes com hipertensão primária.





### 3 Métodos

Foi realizada uma pesquisa de artigos de revisão maioritariamente no PubMed mas também no site da Ordem dos Farmacêuticos e no site da Direcção-Geral da Saúde. Esta pesquisa foi realizada entre Março e Agosto de 2017. Os artigos pesquisados têm data posterior ao ano de 2003 e encontram-se na sua maioria na língua inglesa. Apenas foram pesquisados sete artigos em português, dois artigos em espanhol, um artigo em francês e um artigo em alemão. Foram pesquisados 288 artigos científicos, sendo que 93 desses artigos foram citados nesta monografia. Algumas das palavras-chave para a pesquisa foram: hipertensão arterial primária, tratamento anti-hipertensor, *guidelines*, novos fármacos anti-hipertensores.



## 4 Hipertensão arterial

### 4.1 Epidemiologia

A HTA é um importante desafio para a saúde pública, devido à sua alta prevalência que se estima aumentar 29% até ao ano de 2025. A HTA parece ser o factor de risco modificável mais importante nas DCV, doenças cerebrovasculares e renais, contribuindo para a morbilidade e mortalidade em todo o mundo (6).

Em 2025, prevê-se que mais de 1,5 bilhões de indivíduos em todo o mundo tenham HTA, representando até 50% do risco de doença cardíaca e 75% do risco de acidente vascular cerebral (AVC). No entanto, sabe-se que a redução da PA com a manutenção de um estilo de vida saudável e os medicamentos, podem reduzir substancialmente o risco de vir a ter DCV. Para cada diminuição de 10 mm de Hg na PA sistólica, o risco médio de mortalidade por doença cardíaca e mortalidade por AVC diminuem em 30% e 40%, respectivamente (7).

Em 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) atribuiu à HTA, 13% de todas as mortes em todo o mundo, tornando-a uma área de importância primordial para a saúde pública. De acordo com o plano de acção para a implementação da estratégia Europeia para a Prevenção de Doenças Não Transmissíveis (DNT) 2012-2016, as DNT são responsáveis por 86% de todos os óbitos e 77% da carga de doenças na Região Europeia. Isto é especialmente importante numa sociedade em envelhecimento onde as DNT são a principal causa de morte e de doença, incluindo doenças causadas pela HTA (8).

A população portuguesa, nos últimos 30 anos, foi referida como tendo dos mais elevados níveis de PA média. Em 2008, a prevalência de HTA ou o uso de

medicamentos anti-hipertensores em adultos com idades  $\geq 25$  anos foi estimado em 41,9% (46,5% nos homens e 37,4% nas mulheres) (9).

## **4.2 Etiologia**

### **4.2.1 Hipertensão arterial primária**

A hipertensão primária (idiopática ou essencial), que ocorre em 90% a 95% dos casos, é de origem multifactorial (incluindo mecanismos genéticos, hemodinâmicos, neuronais, hormonais e renais), não sendo possível identificar uma causa única do aumento crónico da pressão sanguínea. Deste modo o tratamento consiste em normalizar os valores da PA com medidas não farmacológicas e farmacológicas (5).

### **4.2.2 Hipertensão arterial secundária**

A HTA secundária é definida como aumento da PA devido a uma causa identificável. Apenas 5-10% dos doentes com HTA têm uma forma secundária, enquanto a grande maioria tem HTA primária. Nas crianças e adolescentes, as causas mais comuns de HTA são a doença renal parenquimatosa ou vascular e a coarctação aórtica. Em adultos, estudos anteriores identificaram o parênquima renal e vascular como as causas mais comuns de hipertensão secundária. Mais recentemente, a apneia obstrutiva do sono (AOS) foi considerada como uma causa comum de HTA secundária. Das causas endócrinas associadas à HTA, o aldosteronismo primário é o mais comum, seguido por doenças da tiróide (hipotireoidismo ou hipertireoidismo), síndrome de cushing e por fim feocromocitoma (10).

Alguns medicamentos podem causar HTA como efeito secundário, tais como vasoconstritores, glucocorticóides, ciclosporina, contraceptivos orais, alguns anti-inflamatórios não esteróides (AINES), venlafaxina, entre outros, podendo ser a causa da hipertensão secundária (11).

Nesta monografia, será apenas abordada, a hipertensão primária.

## **4.3 Fisiopatologia**

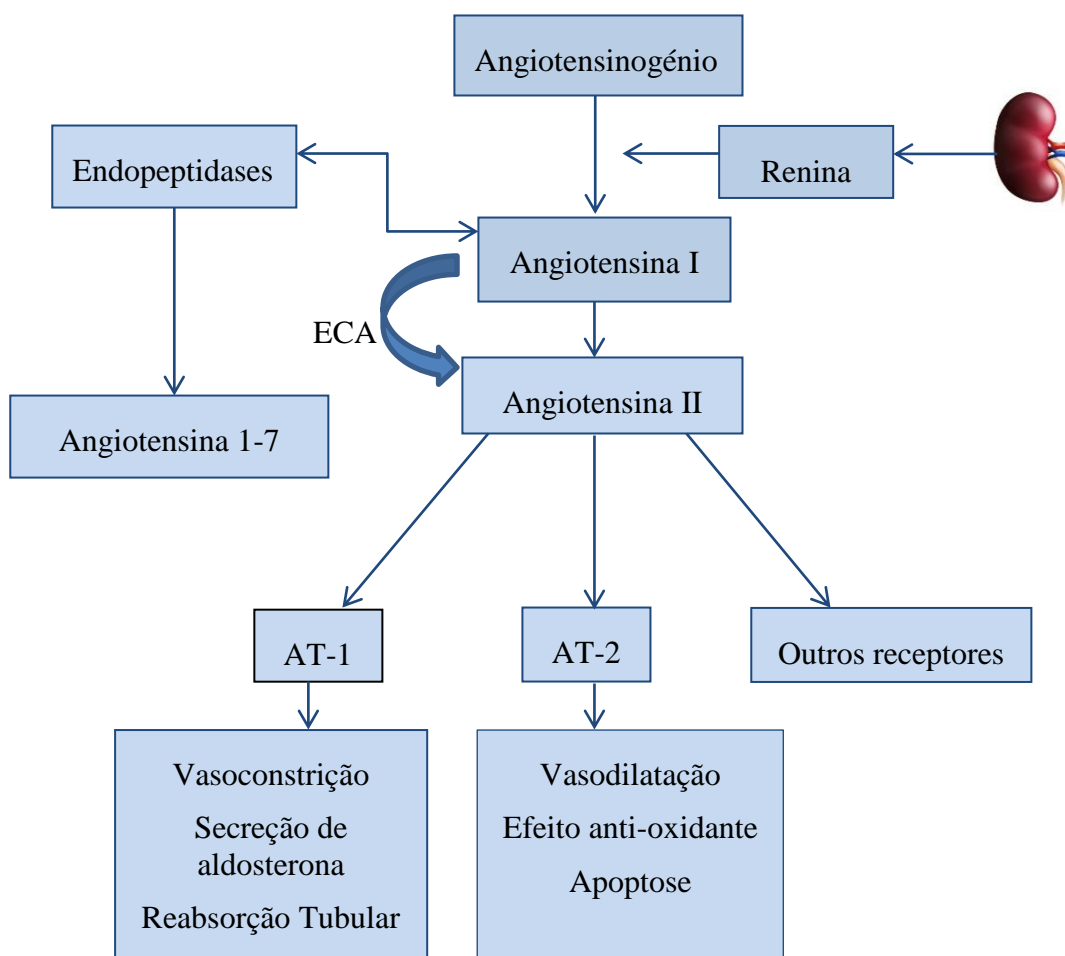
### **4.3.1 Alterações Hemodinâmicas**

A PA consiste no produto da resistência vascular periférica (RVP) e do débito cardíaco (DC). A RVP é determinada por vários mecanismos vasoconstritores e vasodilatadores

como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema nervoso simpático (SNS) e a modulação endotelial. A RVP depende também da espessura da parede das artérias e do estímulo vasoconstritor nos vasos sanguíneos nos quais há um espessamento das suas paredes. Por sua vez, o DC pode ser influenciado pela contracção e o relaxamento do miocárdio, o retorno venoso, a frequência cardíaca e o volume sanguíneo circulante. Em muitos doentes com HTA primária, a elevação da PA deve-se ao aumento da RVP, enquanto em outros doentes, o responsável pela hipertensão é o DC (12).

#### **4.3.2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

O SRAA é um dos sistemas hormonais mais importantes no controlo da PA, volume de fluidos e equilíbrio sódio-potássio. A renina é sintetizada pelas células justaglomerulares dos rins numa forma inactiva e é libertada para a circulação em resposta a baixos níveis de sódio no túbulo contornado distal, hipotensão nas arteríolas aferentes do glomérulo renal e activação do SNS. Na corrente sanguínea, a pró-renina é activada para produzir a forma activa. Deste modo, como se pode ver na Figura 4.1 Sistema Renina-angiotensina-aldosterona a renina activa converte o angiotensinogénio produzido pelo fígado, dando origem à angiotensina I (13). A Angiotensina I é clivada pela enzima de conversão da angiotensina (ECA) e produz a angiotensina II, enquanto que as endopeptidases neutras (EP) clivam a angiotensina I para produzir angiotensina-(1-7). A resposta fisiológica à angiotensina II inclui o aumento da libertação de norepinefrina e a diminuição da actividade do óxido nítrico (NO) no endotélio que, por sua vez, leva ao aumento da vasoconstrição periférica e renal. A angiotensina II actua principalmente através dos receptores angiotensina do tipo 1 (AT-1) e angiotensina do tipo 2 (AT-2). O receptor AT-1 é responsável pela maioria dos efeitos da angiotensina II em que a vasoconstrição é o efeito mais importante, o que leva ao aumento da RVP e ao aumento da PA. O receptor AT-2 medeia a vasodilatação e inibe a remodelação através de efeitos anti-proliferativos e apoptóticos (14).



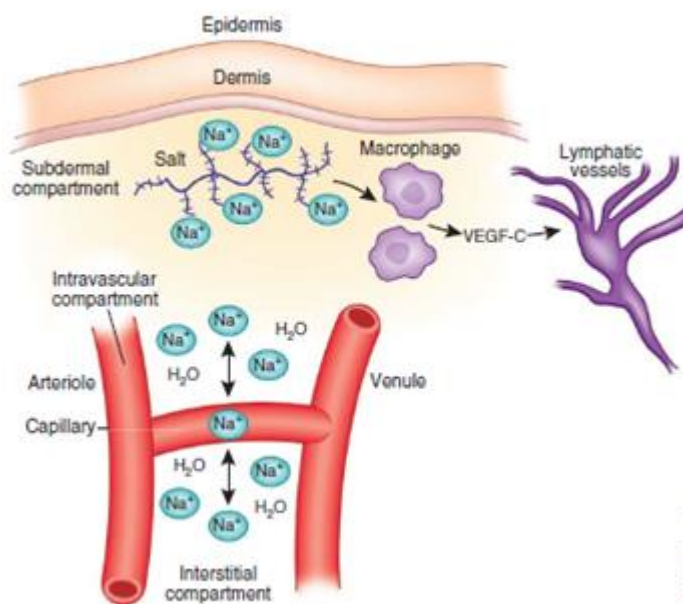
**Figura 4.1 Sistema Renina-angiotensina-aldosterona –adaptado (15)**

A angiotensina II, além de promover a libertação da aldosterona no córtex adrenal e a libertação de catecolaminas na medula adrenal, actua sobre a musculatura lisa dos vasos provocando vasoconstrição das arteríolas renais e a reabsorção de sódio em segmentos proximais do nefrónio. O aumento da PA e do volume extracelular, resultante dos efeitos da angiotensina II e da aldosterona nos seus órgãos alvo, serve para restaurar a perfusão renal e assim inibe a libertação da renina. Assim o SRAA contribui para a fisiopatologia da hipertensão arterial ao desempenhar um papel importante na homeostase da circulação (16).

#### 4.3.3 Sensibilidade ao Sal

Alguns indivíduos, podem apresentar mudanças exageradas nos valores da pressão arterial, em resposta às alterações na dieta, relativamente à ingestão de sal, sendo deste modo, sensíveis ao sal. O excesso de sal induz a retenção de sódio, que resulta num aumento da PA, devido ao aumento do DC (17). O modelo de Guyton (ver Figura 4.2

Modelo de Guyton (18) sugere que a diminuição da excreção de sódio pelo rim leva a uma expansão do volume de fluido extracelular, promovendo aumento da PA. Este modelo entende que os dois principais componentes do volume extracelular dentro dos espaços intravascular e intersticial estão em equilíbrio. Segundo este modelo, a retenção de sódio é acompanhada por igual retenção água para manter a iso-osmolalidade e, deste modo, o volume intravascular é expandido proporcionalmente (18).



**Figura 4.2 Modelo de Guyton (18)**

#### 4.3.4 Sistema Nervoso Simpático (SNS)

Tem sido sugerido que o SNS pode aumentar a PA devido aos factores neurais simpáticos que participam na fase clinica inicial da HTA e na progressão da doença. Ao longo de anos foram realizados diversos estudos que concluíram que em indivíduos hipertensos jovens, os valores normais da norepinefrina já estão elevados. Nestes indivíduos o aumento dos valores de norepinefrina plasmática circulante é semelhante à elevação da frequência cardíaca, sugerindo que as influências inibitórias exercidas pelo tónus vagal sobre o nódulo sinusal já se perderam e que outras influências exercidas pelo impulso simpático são potencializadas. Em indivíduos com HTA num grau leve, o fluxo simpático central já está activado, indicando que o tráfego de nervos simpáticos está aumentado. Também a magnitude da activação neural simpática parece ser proporcional à gravidade clínica da elevação da pressão arterial (19). A activação do

SNS na hipertensão arterial provém de mecanismos de regulação periférica perturbados ou do aumento da saída simpática no SNC. Os moduladores periféricos de activação simpática e função CV envolvem os barorreceptores arteriais, cardiopulmonar mecanorreceptores e quimiorreceptores arteriais. A disfunção do baroreceptor foi demonstrada não apenas em pacientes com hipertensão, mas também em indivíduos com antecedentes familiares de hipertensão arterial e níveis normais de PA. Um mecanismo adicional que origina uma maior activação simpática é uma sensibilidade potenciada de quimiorreceptores arteriais. Estudos realizados mostraram pela primeira vez que o comprometimento de quimiorreceptores arteriais contribui de forma importante para a patogénese da HTA primária (20).

#### **4.3.5 Inflamação**

A inflamação é responsável pelo aparecimento e progressão de doenças cardiovasculares, tais como a HTA. Evidências crescentes mostram que a activação do SRAA e o aumento da produção de angiotensina II estão implicados na fisiopatologia da inflamação. A angiotensina II, além de ser um peptídeo vasoactivo, regula a inflamação. A angiotensina II, participa no recrutamento de células inflamatórias e a sua adesão ao endotélio, aumenta a permeabilidade vascular e regula o crescimento celular e a fibrose. Outros componentes como a aldosterona induzem a produção de espécies de oxigénio reactivas (ROS) e participam na inflamação vascular (6).

Vários estudos sugerem um papel para a endotelina-1 (ET-1) como importante mediador da inflamação crónica na vasculatura. A ET-1 é um péptido de origem endotelial que possui características que resultam não só no aumento da PA, mas também em complicações nos órgãos envolvidos na HTA. As principais acções da ET-1 são: fibrose do músculo cardíaco, vasoconstrição coronária, secreção do péptido natriurético atrial (PNA), efeito do miocárdio inotrópico positivo, vasoconstrição renal, redução do ritmo de filtração glomerular e da excreção urinária de sódio, aumento da secreção de aldosterona, vasoconstrição e broncoespasmo pulmonar. Nos doentes que possuem HTA primária, os níveis de endotelina estão elevados apenas com a coexistência de lesões ateroscleróticas em órgãos alvo (12).

### 4.3.6 Péptido Natriurético

Os péptidos natriuréticos são hormonas importantes conservadas em todos os mamíferos vertebrados. A família de péptidos natriuréticos tem três membros, o PNA, o péptido natriurético tipo B (PNB) e péptido natriurético tipo C (PNC) (21).

Diversos estudos estabeleceram a importância do PNA na regulação da pressão sanguínea. Este papel na regulação da PA reflecte as acções cardiorrenais do PNA, que funciona através do receptor guanilil ciclase e do segundo mensageiro monofosfato cíclico de guanosina. O PNA apresenta diversas funções que incluem natriurese, vasodilatação, supressão da aldosterona, inibição da hipertrofia miocárdica e supressão da fibrose cardíaca. O PNA também pode suprir directamente a secreção de renina nas células justaglomerulares (22).

## 4.4 Classificação

A HTA pode ser classificada em três graus, correspondendo o grau 1 a HTA ligeira, o grau 2 a HTA moderada e o grau 3 a HTA grave, conforme a Tabela 4.1:

**Tabela 4.1 Classificação dos níveis de pressão arterial (mmHg)- Adaptada de (11)**

<b>Categoria</b>	<b>Sistólica</b>		<b>Diastólica</b>
<b>Óptima</b>	< 120	e	< 80
<b>Normal</b>	120-129	e/ou	80-84
<b>Normal Alta</b>	130-139	e/ou	85-89
<b>Hipertensão de grau 1</b>	140-159	e/ou	90-99
<b>Hipertensão de grau 2</b>	160-179	e/ou	100-109
<b>Hipertensão de grau 3</b>	≥ 180	e/ou	≥ 110
<b>Hipertensão sistólica isolada</b>	≥ 140	e	< 90

## 4.5 Diagnóstico

O diagnóstico da HTA inclui um protocolo de estudo que requer uma análise completa de todos os dados clínicos, exames adicionais assim como a classificação da hipertensão. Ao realizar-se a história clínica é recomendável identificar, desde a primeira consulta, a predisposição familiar e factores de risco relacionados com o desenvolvimento da hipertensão. O exame físico inclui os dados antropométricos: peso,

altura, circunferência abdominal e cálculo do índice de massa corporal (IMC) bem como a medição da PA (23).

O diagnóstico da HTA é feito com base na

, no consultório, em que os valores da PA permanecem elevados, após várias medições. Os limites de referência da pressão arterial para o diagnóstico de HTA encontram-se na tabela acima, de acordo com o tipo ou local de medição realizado (24).

**Tabela 4.2 Limites de referência da PA (mmHg)- Adaptada de (24)**

	Consultório	24 horas (MAPA)			Automedição no domicílio
		24 horas Global (24horas)	Período do dia (07h-23h)	Período da noite (23h-07h)	
PAS (mmHg)	140	125-130	130-135	120	130-135
PAD (mmHg)	90	80	85	70	85

Para diagnosticar a HTA é necessário que a PA se mantenha elevada nas medições realizadas em, pelo menos, duas diferentes consultas, com um intervalo mínimo entre elas de uma semana. A PA deve medir-se, pelo menos duas vezes, em cada consulta, com um intervalo mínimo entre elas de um a dois minutos, sendo registadas no processo clínico o valor mais baixo da PAS e da PAD. Se houver uma grande disparidade entre os dois valores iniciais medidos, deve-se efectuar uma terceira medição. Quando existe dúvida se o doente é hipertenso ou não, suspende-se o tratamento farmacológico e faz-se uma vigilância apertada dos valores da PA.

A PA deve ser reavaliada com a seguinte periodicidade, de acordo com os valores encontrados:.

- se PA < 130 / 85 mmHg, reavaliar até dois anos;
- se PA 130-139 / 85-89 mmHg, reavaliar dentro de um ano;
- se PA 140-159 / 90-99 mmHg, confirmar dentro de dois meses;
- se PA 160-179 / 100-109 mmHg, confirmar dentro de um mês;
- PA ≥ 180 / 110 mmHg, avaliar e iniciar tratamento imediatamente, ou avaliar dentro de uma semana, de acordo com o quadro clínico (24).

A medição da PA pode ser complementada com medições ambulatoriais, seja a auto- medição da PA (AMPA) ou a medição ambulatoria da PA (MAPA) em 24 horas. A MAPA consiste em o doente usar um dispositivo portátil de medição da PA, num

período entre 24 horas, geralmente no braço não dominante em que deve realizar medições de PA com intervalos de 20 minutos (de dia e de noite), considerando-se válida com um registo mínimo de 70 % de leituras satisfatórias. A MAPA fornece informações sobre a PA durante as actividades diárias e durante o sono. O doente deve realizar actividades normais, mas abster-se de exercício excessivo e, no momento da insuflação, parar de se mexer e falar, mantendo o braço quieto com o braçal ao nível do coração (11,25).

A AMPA consiste na auto-medição da PA ou, em alguns casos, com a ajuda de um profissional de saúde ou familiar treinado, Os dispositivos usados no pulso não são recomendados. Para a avaliação diagnóstica, a PA deve ser medida diariamente pelo menos durante 3-4 dias e, de preferência, em 7 dias consecutivos. Comparada com a PA ambulatória, a AMPA fornece medições durante longos períodos, a variabilidade da PA dia a dia e é mais barata mais amplamente disponível e mais fácil de repetir (11).

Quando a PA do consultório é geralmente superior à PA medida fora do consultório, designa-se hipertensão de bata branca, que pode-se atribuir a uma resposta de alerta ou ansiedade. A hipertensão de bata branca pode ser definida como a PA elevada após várias visitas ao consultório e com uma PA em ambulatório de 24h < 130/80 mmH (26).

Pelo contrário, designa-se hipertensão mascarada quando a PA pode ser normal no consultório médico e elevada fora deste. São vários os factores que podem contribuir para elevar a PA fora do consultório entre os quais: a idade jovem, sexo masculino, consumo de álcool, stress, tabagismo e actividade física (11).



## **5 Tratamento da hipertensão primária**

### **5.1 Considerações gerais**

No tratamento da HTA primária deve-se ter em consideração dois tipos de abordagem: o tratamento não farmacológico e o tratamento farmacológico.

O tratamento não farmacológico consiste na adopção de estilos de vida saudáveis. As mudanças do estilo de vida são fundamentais para a prevenção e tratamento da HTA primária, no entanto, não devem atrasar o início da terapêutica farmacológica em doentes com um nível de risco elevado. Estudos clínicos mostram que os efeitos anti-hipertensores das modificações do estilo de vida podem ser equivalentes à monoterapia com fármacos (11).

O objectivo do tratamento farmacológico é reduzir a PA. Alguns medicamentos podem ser preferidos de acordo com a existência de danos ou patologia no órgão alvo. Os cinco grupos de medicamentos anti-hipertensivos que são considerados tratamento de primeira linha para a iniciação e manutenção são: os diuréticos (incluindo os tiazídicos, a clorotalidona e a indapamida) BB, BCC, IECAs e ARAs (27).

### **5.2 Tratamento farmacológico**

#### **5.2.1 Diuréticos**

Os diuréticos constituem um grupo dos medicamentos usados para modificar o volume e a composição de fluidos corporais em diversas patologias clínicas, que incluem a HTA, a IC aguda e crónica, síndrome nefrótica, doença renal aguda e crónica e a cirrose hepática (28).

Os diuréticos são fármacos que aumentam a excreção renal de sódio e água devido a uma acção directa em diferentes locais dos túbulos do nefrónio. Ao reduzir a reabsorção

de sódio e ao aumentar a excreção de água faz com que a longo prazo ocorram importantes alterações hemodinâmicas que resultam na diminuição da RVP e consequentemente na redução da PA (29).

As principais classes de diuréticos descritos na HTA incluem os diuréticos tiazídicos, diuréticos da ansa e os diuréticos poupadores de potássio. A hidroclorotiazida (HCTZ) é um dos diuréticos mais utilizados a que podem ser combinados com outras classes de fármacos anti-hipertensores (30).

#### **5.2.1.1 Diuréticos tiazídicos**

Os diuréticos tiazídicos são um dos fármacos de primeira linha mais prescritos para o tratamento da HTA primária, quer isolados quer combinados com outros fármacos anti-hipertensores, pois proporcionam um aumento do efeito da redução da PA. Os diuréticos tiazídicos também são amplamente utilizados em condições de sobrecarga de volume, como a IC e a doença renal crónica (DRC) (29).

Os diuréticos tiazídicos são baratos e eficazes, mas podem não ser preferíveis a outras classes de anti-hipertensores que reduzem a PA de forma semelhante com um perfil de segurança superior relativamente às patologias CV (30).

Os diuréticos tiazídicos atingem a sua acção diurética através da inibição do co-transportador de  $\text{Na}^+/\text{Cl}$  (NCC) no túbulo contornado distal do rim. O NCC facilita a absorção de sódio do túbulo distal de volta para o interstício. Ao diminuir a reabsorção de sódio, os diuréticos tiazídicos vão aumentar a excreção de água na urina, o que leva a uma diminuição do fluido extracelular e do volume plasmático. Assim, haverá uma diminuição do retorno venoso, aumento da libertação de renina, redução do DC e diminuição da PA (29,31).

As *guidelines* da sociedade europeia de hipertensão (EHS) e da sociedade europeia de cardiologia (ESC) confirmam o uso de doses baixas de diuréticos tiazídicos, por exemplo, HCTZ 12,5 mg/dia, clorotalidona (CTD) 12,5 mg/dia, indapamida 1,5 mg/dia, para o início e manutenção de tratamento anti-hipertensor, quer em monoterapia quer em combinação com outros fármacos anti-hipertensores para reduzir a PA e reduzir a morbilidade e mortalidade (29).

Os diuréticos tiazídicos aumentam a excreção de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{H}^+$ , devido a uma maior libertação de  $\text{Na}^+$  para o túbulo distal, produzindo uma alcalose hipocalemica. Assim, os

efeitos adversos produzidos pelos diuréticos são a hipovolemia, hipocaliemia, hipomagnesemia, hiponatremia e hipercalcemia. O aumento da diurese pode causar fadiga, hipotensão e redução do DC. A hipocaliemia pode originar arritmias ventriculares como as torsades de pointes em doentes com IC, hipertrofia ou enfarte agudo do miocárdio (29,31).

Os diuréticos tiazídicos podem levar ao aumento da resistência à insulina e intolerância à glicose, aumentando assim o risco de aparecimento de novos casos de diabetes tipo 2. O risco de diabetes depende da dose do diurético tiazídico em caso de obesidade abdominal, síndrome metabólica e em doentes com história familiar de diabetes (30).

Os diuréticos tiazídicos também podem aumentar a concentração de lipoproteínas e os níveis de colesterol durante as primeiras semanas de tratamento. Pode ocorrer também hiperuricemia devido à reabsorção de urato no túbulo contornado proximal e inibição da excreção tubular como resultado da competição entre o diurético e o ácido úrico no mecanismo secretor (28).

Os diuréticos tiazídicos atravessam a barreira placentária e podem causar lesão fetal ou neonatal, anomalias (trombocitopenia, icterícia), hipovolémia e diminuir a perfusão placentária. Portanto, deve-se evitar a toma de diuréticos tiazídicos na gravidez. Os diuréticos tiazídicos também exercem um efeito aditivo ou efeitos de outros anti-hipertensores e aumentam o risco de hipotensão postural quando co-administrado com álcool, inibidores da monoamino oxidase, barbitúricos, nitratos, opióides, tizanidina ou antidepressivos tricíclicos (29).

#### **5.2.1.2 Diuréticos da ansa**

Os diuréticos da ansa podem constituir uma alternativa a um diurético tiazídico, no caso da insuficiência cardíaca congestiva. Os diuréticos da ansa inibem reversivelmente o co-transportador de  $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ , co-transportador no ramo ascendente da ansa de Henle. Ao bloquear o co-transportador  $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ , ocorre uma diminuição da reabsorção de sódio, potássio e cloreto levando assim à natriurese (32). Os diuréticos da ansa diminuem a absorção de  $\text{Na}^+$  tubular, reduzem o fluido extracelular e o volume plasmático, débito cardíaco e RVP e produzem diurese e natriurese (33).

A furosemida é a primeira escolha entre os diversos fármacos da classe embora haja poucos dados que comprovem que esta seja superior aos outros diuréticos da ansa (32).

Os diuréticos da ansa produzem efeitos adversos semelhantes aos diuréticos tiazídicos, entre os quais se inclui a desidratação, hipovolemia, hipocaliemia, hipomagnesemia, hiponatremia, e hipocalcemia (33).

### **5.2.1.3 Diuréticos poupadores de potássio**

Os diuréticos poupadores de potássio incluem triamtereno e amilorida e os antagonistas dos receptores dos mineralocorticóides (espironolactona e eplerenona) (34).

A espironolactona e a eplerenona inibem competitivamente a ligação da aldosterona aos receptores mineralocorticóides no túbulo contornado distal e no túbulo colector. Como consequência ocorre natriurese e retenção de potássio (33).

Os diuréticos poupadores de potássio podem ter como efeitos adversos a hipercaliemia, agravamento da função renal, acidose, hipotensão, tonturas, cefaleias, náuseas, flatulência e sintomas gripais. A espironolactona possui efeitos progestagénicos e efeitos anti-androgénicos que incluem a ginecomastia, impotência sexual, diminuição da libido e menstruação irregular (33).

Não está comprovada, actualmente, que a escolha de um diurético poupador de potássio possa ser vantajosa relativamente aos outros diuréticos na redução da hipertensão e na redução de complicações cardiovasculares (34).

### **5.2.2 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)**

Os IECAs são uma das classes de fármacos mais prescritas para tratar a HTA, doença isquémica cardíaca e IC (35). Os IECAs melhoram também a função vascular e ajudam a prevenir o EM (36).

A hiperactividade do SRAA está fortemente associada à hipertensão. Deste modo, o bloqueio do SRAA é um dos principais alvos terapêuticos nos pacientes com HTA (37). Os fármacos clinicamente mais relevantes que bloqueiam o SRAA são os IECAs e os ARAs. Ambos os fármacos bloqueiam a angiotensina II mas os IECAs ao inibirem a conversão de angiotensina I a partir da angiotensina I levam à ocorrência de uma diminuição na degradação da bradicinina levando a uma libertação de NO e prostaglandinas resultando em vasodilatação adicional (35).

As reacções adversas mais comuns dos IECAs incluem a tosse e o angioedema. Pode ocorrer hipotensão devido à combinação de IECAs com os diuréticos ou devido à

depleção do sal. A hipotensão também pode ocorrer quando os IECAs se combinam com outros vasodilatadores como nitratos ou  $\alpha$ -bloqueadores, especialmente em indivíduos com IC. A hipercaliemia é outra reacção adversa que pode ocorrer em indivíduos com redução da função renal ou que se encontrem na fase 4 da DRC, especialmente se for mantida a ingestão de alto teor em potássio na dieta (38). Os AINES podem, também, levar ao desenvolvimento de hipercaliemia, em associação com IECAs, em consequência da deterioração da função renal. Ao interferir na síntese das prostaglandinas, os AINES também são responsáveis por diminuir os efeitos anti-hipertensivos dos IECAs (39).

Os IECAs estão também contra-indicados em mulheres grávidas ou com probabilidade de engravidar, devido à possibilidade de defeitos fetais ou à morte (15).

Nos IECAs pode ocorrer uma diminuição da taxa de filtração glomerular (aumento da creatinina sérica) devido à redução da perfusão sistémica e renal. No entanto, frequentemente o aumento da creatinina sérica é transitório. Os IECAs não são a única causa de qualquer doença em que há perda da função renal, no entanto, pode haver tendência para suprimir estes, se houver um aumento dos níveis da creatinina sérica (38).

Os IECAs, em monoterapia, podem não ser suficientemente efectivos na redução da pressão arterial. Assim, como forma mais eficiente na redução da pressão arterial, os IECAs podem ser acoplados com um diurético, HCTZ. Sete em cada dez IECAs comercializados encontram-se combinados com HCTZ numa dose fixa (40).

### **5.2.3 Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA)**

Actualmente os ARAs são recomendados como terapêutica inicial anti-hipertensora ou em associação com outros fármacos (41).

Os ARAs actuam no SRAA bloqueando o receptor AT-1. Deste modo, a vasoconstrição e a secreção de aldosterona são inibidas, o que resulta numa abordagem farmacológica eficaz na gestão da hipertensão, DCVs e doenças renais (42).

Os ARAs tornaram-se uma importante classe de fármacos no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca e na prevenção da nefropatia diabética. Oito ARAs estão clinicamente disponíveis, o azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan e valsartan (43). A maioria destes fármacos é tomada uma vez

ao dia. No entanto, o losartan e eprosartan podem ser tomados duas vezes por dia, devido ao seu tempo de semi-vida curto (44).

Os ARAs têm efeitos marcados na redução da PA, especialmente em doentes idosos ou em afro-americanos, quando combinados com diuréticos tiazídicos e BCC dihidropiridínicos sem aumentar as taxas de efeitos adversos (44). Estes demonstraram efeitos na morbidade e mortalidade, na IC e na DRC, especialmente quando associada à diabetes tipo 2 (41).

OS ARAs são fármacos eficazes no tratamento da HTA devido à sua excelente tolerabilidade e à menor ocorrência de efeitos secundários. A incidência de tosse é muito menos frequente nos doentes que fazem terapêutica com ARAs do que nos doentes que fazem terapêutica com os IECAs. Também as taxas de angioedema são mais baixas com os ARAs do que com os IECAs (42,44)

#### **5.2.4 Inibidores directos da renina**

A renina é uma enzima circulante pertencente ao grupo protease aspártico, sintetizada e segregada pelos rins a partir de células justaglomerulares das arteríolas, que controla o primeiro passo limitante do SRAA, por clivagem do angiotensinogénio em angiotensina I (45).

Embora os IECAs possam bloquear a produção de angiotensina II e os ARAs bloqueiem a sua acção pela angiotensina II no receptor AT1, ambos estes agentes estimulam um aumento da actividade da renina e da sua concentração plasmática (46). Assim, os inibidores directos da renina ligam-se ao local da renina e bloqueiam a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I. A supressão da angiotensina I diminui a formação de angiotensina II farmacologicamente activa e inibe os seus efeitos (45).

O aliscireno é o único inibidor da renina oral eficaz no tratamento da hipertensão arterial, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). O aliscireno ao impedir a conversão de angiotensinogénio em angiotensina I, diminui os níveis da angiotensina II, resultando assim em vasodilatação e conseqüente redução da pressão arterial (47).

O aliscireno está disponível num comprimido de 150 ou 300 mg concebido para administração oral. A dose inicial recomendada do fármaco é de 150 mg uma vez por dia. Em doentes que não têm uma PA adequadamente controlada, a dose diária pode ser aumentada para 300 mg (48). O aliscireno é tão eficaz como os IECAs e os ARAs,

reduzindo a PA em doentes com HTA de grau leve a moderado. A biodisponibilidade oral é de aproximadamente 3%. É administrado quer em monoterapia quer em combinação com outros fármacos anti-hipertensores (16).

A combinação de fármacos como a amlodipina 5 mg e o aliscereno permite que haja menos efeitos secundários, como, por exemplo, menos edema. A associação do aliscireno com outros fármacos como os diuréticos tiazídicos, BCC, IECAs e ARAs, demonstrou ser segura e eficaz. Não está provado que o aumento da renina, provavelmente induzido pelos IECAs e ARAs, combinados com o aliscereno, seja prejudicial. Deste modo, a inibição da renina, leva a um bloqueio mais completo do SRAA e previne efeitos prejudiciais da renina nos rins sendo vantajoso para pacientes com disfunção cardíaca e renal (45).

A inibição directa da renina tem demonstrado ter efeitos benéficos sobre a PA e também sobre a inflamação e lesão de órgãos. Estudos anteriores sobre a avaliação de proteinúria em diabéticos, comprovaram que a adição de um inibidor directo de renina a um ARA em doentes diabéticos e hipertensos, reduz a proteinúria em mais de 20 % em comparação com a utilização de um ARA sozinho (46). O tratamento com aliscireno em combinação com outros inibidores do SRAA pode resultar na redução da proteinúria, com protecção a nível renal a longo prazo (49,50).

Estudos a curto prazo mostraram que a inibição directa da renina com aliscireno em pacientes com diabetes tipo 1, além de diminuir a PA, também melhora a função renal, aumenta a taxa de filtração glomerular, diminui a rigidez arterial e atenua a disfunção endotelial (46).

Os efeitos secundários como a tosse ou angioedema que ocorrem com os IECAs, não ocorrem com frequência com o tratamento com o aliscereno, visto que este obstrui o metabolismo da bradicinina e da substância P no péptido cinina inactivo (13). Os principais efeitos adversos incluem mal-estar, palpitações, tonturas, erupção cutânea hipercaliemia (em monoterapia ou combinado com IECAs) diarreia, noctúria, aumento da creatinina cinase, aumento do azoto ureico no sangue e da creatinina sérica (45). O aliscereno é bem tolerado com doses até 300 mg. O efeito secundário mais comum é a diarreia com incidência de 2 % na população que toma diariamente 300mg. Este efeito pode ser mais comum nos idosos e mulheres (48).

O aliscereno está contra-indicado na gravidez e em doentes com hipersensibilidade ou reacções alérgicas à exposição anterior. A terapêutica com aliscireno deve ser imediatamente interrompida quando a gravidez é detectada. Assim, o aliscereno, pertence à categoria C da gravidez para o primeiro trimestre e à categoria D para a exposição no segundo e terceiro trimestres de gravidez (13).

Estudos clínicos comprovaram que o aliscereno se mostrou como um fármaco anti-hipertensor eficaz comparativamente aos IECAs e aos ARAs. No entanto, outros estudos clínicos, mais precisamente o estudo ALTITUDE, revelaram que a utilização de aliscereno não constitui uma vantagem relativamente aos ARAs nos pacientes com diabetes tipo 2. Comparativamente aos IECAs e aos ARAs, o aliscereno, não demonstra benefícios adicionais, sendo que, as *guidelines* da ESH não recomendam o uso de aliscereno em associação com outro bloqueador do SRAA (51).

### **5.2.5 Beta-bloqueadores (BB)**

Os BB continuam a ser dos fármacos mais utilizados em doenças cardíacas e não cardíacas, no entanto, por diversas razões, têm sido alvo de discussão durante os últimos anos (52,53).

Actualmente os BB mais antigos ainda são os fármacos anti-hipertensores de primeira linha em doentes que apresentem comorbilidades como por exemplo na doença coronária, IC, enfarte agudo do miocárdio mas não em doentes sem comorbilidades. Os beta-bloqueadores geralmente estão contra-indicados em doentes que sofrem de asma brônquica ou com hiper-reactividade das vias aéreas. Por sua vez, os novos BB de terceira geração, com propriedades vasodilatadoras, devem ser considerados nos casos de HTA não controlada ou resistente, especialmente em pacientes idosos (52).

Os BB diferem entre si em relação aos seus perfis farmacológicos e farmacocinéticos. Algumas das diferenças mais conhecidas incluem a  $\beta$ -seletividade, tempo de semi-vida e solubilidade lipídica (53)

Os BB podem ser diferenciados em três categorias de acordo com a selectividade:

- Os não selectivos bloqueiam tanto os receptores adrenérgicos  $\beta_1$  como os receptores  $\beta_2$ . Deste modo, apresentam efeitos secundários periféricos mais acentuados como o aumento da resistência arterial periférica e broncoconstrição. Os exemplos mais utilizados desta categoria são propranolol, nadolol e timolol.

- Os cardioseletivos bloqueiam apenas os receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos que estão presentes em maior parte no coração, no sistema nervoso e nos rins e, por isso, não apresentam os efeitos secundários a nível periférico. Podem também ser beta-bloqueadores não selectivos em doses altas. São exemplos o atenolol, o bisoprolol e o metoprolol.
- Os BB com efeitos vasodilatadores manifestam-se pelo antagonismo ao receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, como o carvedilol e o labetalol, e por produção de óxido nítrico, como o nebivolol (54).

A lipossolubilidade determina o grau através do qual um BB penetra a barreira hematoencefálica e assim leva aos efeitos adversos no sistema nervoso central (SNC), tais como a letargia, pesadelos, confusões e depressão. O propranolol é muito lipossolúvel, enquanto o metoprolol possui lipossolubilidade moderada. Por sua vez, atenolol, sendo hidrossolúvel tem fraca penetração ao nível da barreira hematoencefálica, causando assim menos efeitos secundários no SNC (54).

Os BB mais antigos, como o atenolol, têm efeitos adversos metabólicos bem conhecidos, nomeadamente ao nível do controlo da glicemia. Este efeito adverso ocorre apenas em BB que não possuem propriedades vasodilatadoras e, portanto, aumentam a RVP, dando origem a uma menor disponibilidade de glicose e menor absorção pelos músculos esqueléticos (55). Além disso, os BB tendem a aumentar o peso corporal e, particularmente, quando usados em combinações com diuréticos, facilitam o aparecimento de diabetes de novo, em doentes com essa predisposição (11).

Os novos BB, considerados de terceira geração, possuem propriedades vasodilatadoras benéficas. O carvedilol é um BB não selectivo com efeitos vasodilatadores que possui capacidade de bloquear os receptores  $\alpha_1$  juntamente com os receptores beta. Em experiências *in vitro* e em ensaios em doentes com diabetes e HTA, o carvedilol aumentou a vasodilatação endotelial e reduziu a inflamação e a agregação plaquetária. Esses efeitos podem ser alcançados através de acções antioxidantes, preservando a bioactividade do óxido nítrico. O nebivolol é um BB altamente selectivo para o receptor beta 1 com acção vasodilatadora mediada pela maior libertação de óxido nítrico. Ao gerar óxido nítrico, o nebivolol reduz a RVP. Em estudos com doentes hipertensos, o nebivolol foi associado a um melhor perfil metabólico do que o atenolol, não apresentando nenhum dos efeitos adversos sobre a sensibilidade à insulina (55).

### 5.2.6 Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)

Os BCC são utilizados para o tratamento de doenças cardiovasculares, que incluem a HTA, angina e arritmias supra-ventriculares. Os BCC encontram-se divididos em subclasses: fenilalquilaminas (verapamil), benzodiazepinas (diltiazem) e dihidropiridinas. Todos os BCC são vasodilatadores, por isso reduzem a PA. A vasodilatação dos BCC varia de acordo com a subclasse, sendo os compostos do tipo dihidropiridínicos comparativamente mais potentes do que os grupos fenilalquilamina e benzodiazepinas. (56).

Os BCC inibem os canais do tipo L. Assim, inibem o fluxo de cálcio extracelular através de canais iônicos específicos que rodeiam a parede das células. Ao inibir o fluxo de cálcio, as células do músculo liso relaxam, resultando em vasodilatação e redução da PA. No músculo cardíaco, a contractilidade é reduzida. Nos rins, os BCC produzem natriurese por aumento do fluxo sanguíneo renal, dilatando as arteríolas aferentes e aumentando a pressão de filtração glomerular (57).

Farmacologicamente os BCC dihidropiridínicos podem ser classificados em três grupos. A primeira geração que inclui a nifedipina, felodipina, nicardipina e isradipina são dihidropiridinas de ação mais curta que podem originar vasodilatação periférica levando à ocorrência de rubores, taquicardia reflexa e edema periférico. Doses mais elevadas destes fármacos estão geralmente associadas a um aumento da frequência cardíaca. A hipotensão ortostática ocorre com mais frequência nos BCC de liberação rápida e de curta duração (3). A segunda geração de dihidropiridinas possui menos efeitos vasodilatadores e surgiu para prolongar a duração de bloqueio dos canais de cálcio. Isto foi alcançado através do desenvolvimento de BCC de longa duração como a amlodipina e do desenvolvimento de liberações prolongadas dos mesmos compostos. O principal efeito secundário da segunda geração é o edema periférico devido à vasodilatação periférica. A terceira geração de fármacos dihidropiridinas foi criada para reduzir a incidência de edema periférico. Isto foi conseguido com o desenvolvimento de novos fármacos altamente lipofílicos como uma longa duração de ação como a lercanidipina. A lercanidipina combinada com o enalapril apresenta menor incidência de efeitos adversos como o edema periférico (58).

O verapamil tem mais efeitos cronotrópicos e ionotrópicos negativos do que diltiazem, o que faz com estes fármacos sejam úteis na prevenção e tratamento de disritmias. Os

BCC não dihidropiridínicos reduzem a albuminúria melhorando a permeabilidade glomerular selectiva e diminuem a pressão de perfusão (57).

Os BCC geralmente não são recomendados em pacientes com alto risco de IC devido a redução da função ventricular esquerda. Os BCC têm muitas interações medicamentosas importantes. O verapamil e o diltiazem podem aumentar os níveis de digoxina e são metabolizados por CYP3A4 e podem ser inibidores da eritromicina, cimetidina e indutores da rifampicina (57).

### **5.2.7 Vasodilatadores directos e agonistas dos receptores adrenérgicos $\alpha_2$ centrais**

Os vasodilatadores directos e os agonistas dos receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  centrais foram alguns dos primeiros medicamentos anti-hipertensores a ser descobertos e utilizados. No entanto, o aparecimento de novas classes de fármacos anti-hipertensores com menos efeitos adversos, reduziu o uso destes fármacos nas últimas décadas. Estudos e ensaios randomizados apontam para a limitação da eficácia destes medicamentos. Na prática os vasodilatadores directos e os agonistas  $\alpha_2$  centrais, respectivamente a hidralazina e a clonidina, são utilizados com frequência na hipertensão refratária. A hidralazina e minoxidil também podem ser alternativas úteis para doentes com disfunção renal e a metildopa é considerado tratamento de primeira linha na hipertensão na gravidez (59).

A hidralazina é um vasodilatador directo das arteríolas, que origina resistência periférica reduzida. Como resultado, a administração de hidralazina é associada à diminuição da PA e ao aumento do retorno venoso, da frequência cardíaca e do débito cardíaco. O minoxidil é um vasodilatador arterial directo que diminui a RVP, conduzindo assim à diminuição da PA. Embora as propriedades anti-hipertensivas do minoxidil tenham sido reconhecidas por décadas, normalmente o minoxidil é utilizado em doentes com HTA refratária grave ou insuficiência renal. O minoxidil, em conjunto com um beta-bloqueador e um diurético demonstraram reduzir a PA em doentes com HTA grave ou refratária sem hipotensão ortostática associada, taquicardia reflexa ou retenção de líquidos. O minoxidil também foi usado em doentes com HTA com disfunção renal, demonstrando a capacidade de prevenir a progressão da doença renal e servindo de alternativa à nefrectomia em pacientes em diálise (59).

A clonidina e a metildopa são agonistas dos receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  centrais. A clonidina foi inicialmente desenvolvida como um descongestionante nasal. Durante ensaios clínicos como descongestionante nasal tópico, concluiu-se que a clonidina causava hipotensão, sedação e bradicardia. O mecanismo exacto da clonidina na redução da PA não é completamente compreendido. Parece resultar em parte da activação dos receptores  $\alpha_2$  na região do tronco cerebral inferior. A clonidina também estimula a actividade parassimpática devido ao aumento do tonús vagal e menor impulso simpático, o que resulta na diminuição da RVP. A metildopa é considerada um fármaco de primeira linha na hipertensão durante a gravidez. O tratamento a curto prazo com metildopa durante o último trimestre da gravidez mostrou-se eficaz a reduzir a PA materna e a frequência cardíaca, sem efeitos adversos na hemodinâmica uteroplacentária e fetal. Em geral, os estudos publicados sobre o uso de metildopa durante todos os trimestres indicam que o seu uso na gravidez é seguro e o risco de dano fetal é remoto (59).

### **5.3 Tratamento não farmacológico**

Além do efeito de redução da PA, as alterações do estilo de vida contribuem para o controlo de outros factores de risco CV e de outras situações clínicas. Assim as principais *guidelines* da HTA sugerem que se deve restringir a ingestão de sal, consumir uma dieta rica em frutas e vegetais e reduzir a ingestão de gorduras saturadas, evitar o excesso de peso corporal, praticar exercício físico regularmente, limitar o consumo de álcool e evitar o consumo de tabaco.

#### **5.3.1 Redução de Sal**

Os mecanismos que relacionam o consumo de sal e a elevação da PA incluem um aumento no volume extracelular e uma elevação da RVP, em parte devido à activação simpática. A redução dietética do sódio reduz a pressão arterial e reduz a morbidade e a mortalidade por DCV(60). Demonstrou-se que a redução para cerca de 5 g/dia tem um efeito modesto (1-2 mm Hg) de redução da PAS em normotensos e um efeito mais acentuado (4-5 mmHg) em indivíduos hipertensos. Recomenda-se, portanto, para a população em geral, a ingestão diária de 5-6 g de sal. O efeito da diminuição do sal é maior em indivíduos de raça negra, idosos e em indivíduos com diabetes, síndrome

metabólica ou DRC e a restrição de sal pode reduzir o número e doses dos fármacos anti-hipertensores (11).

### **5.3.2 Dieta**

Dietas ricas em frutas e vegetais podem ser cardioprotectoras não só por causa do seu baixo teor de sódio, mas também porque fornecem maiores quantidades de potássio (61). Indivíduos que consomem frutas ou vegetais mais de três vezes ao dia têm uma mortalidade menor de 24% por DCC e 27% menor de mortalidade por DCV do que aqueles que consomem menos de uma porção de frutas ou vegetais por dia (62).

Nos idosos, a adesão a uma dieta de estilo mediterrânica e a redução do consumo de álcool reduz a mortalidade por DCV e doença coronária (62).

Os doentes com hipertensão devem ser aconselhados a comer peixe pelo menos duas vezes por semana e 300-400 g/dia de frutas e legumes. Também o leite de soja parece diminuir a PA quando comparado com o leite de vaca (11).

### **5.3.3 Redução do peso**

O peso é um factor de risco bastante importante na DCV. O excesso de peso está claramente relacionado com o aumento da PA (62). Embora a maioria dos estudos tenha demonstrado benefícios a curto prazo da perda de peso na HTA, a PA é altamente influenciada pelo peso corporal antes do desenvolvimento de HTA, sendo fundamental evitar o ganho de peso no início (60).

Numa meta-análise, as reduções médias da PAS e da PAD associadas a uma perda de peso média de 5,1 kg foram de 4,4 e 3,6 mmHg, respectivamente. A manutenção de um peso corporal saudável (IMC de cerca de 25 kg/m<sup>2</sup>) e o perímetro da cintura (<102 cm para homens e <88 cm para mulheres) é recomendada para indivíduos não hipertensos para a prevenção da HTA e para doentes hipertensos para reduzir a PA (11).

### **5.3.4 Exercício físico regular**

A actividade física aeróbica regular pode ser benéfica para reduzir o risco e a mortalidade cardiovascular, tanto na prevenção, como para o tratamento da HTA (60,61). Estudos clínicos aleatorizados mostraram que o treino de resistência aeróbica reduz a PAS e a PAD em repouso de 3,0/2,4 mmHg em geral e até mesmo em 6,9/4,9 mmHg em hipertensos participantes. Os doentes hipertensos devem fazer pelo menos 30

minutos de exercício aeróbico de intensidade moderada (caminhada, corrida, ciclismo ou natação) durante 5-7 dias por semana (11).

### **5.3.5 Cessação do tabagismo**

O tabagismo é um factor de risco para a doença cerebrovascular e DCV e os indivíduos que fumam têm cerca de duas vezes mais o risco de mortalidade por DCV ou AVC do que os indivíduos que não fumam. Indivíduos que deixaram de fumar antes dos 50 anos de idade reduzem em 50 % o risco de morrer nos 15 anos subsequentes em comparação com aqueles que continuam a fumar (62).

Fumar provoca um aumento da frequência cardíaca e da PA que persiste por mais de 15 minutos depois de fumar um cigarro como consequência da estimulação do sistema nervoso simpático, a nível central e nas terminações nervosas (11).

### **5.3.6 Consumo de álcool moderado**

O consumo de álcool tem um impacto negativo nas DCV. O consumo de álcool aumenta a PA e tem um impacto a nível cardiovascular através de vários mecanismos que incluem a activação simpática do sistema nervoso, aumento dos níveis de cortisol, inibição do óxido nítrico e aumento dos níveis de cálcio intracelular (60).

Embora o consumo moderado possa não causar prejuízo, a mudança de consumo moderado para excessivo está associada tanto com a PA mais elevada, como com um risco acrescido de AVC. Homens hipertensos que bebem álcool devem limitar o seu consumo de álcool diário entre 20-30 g, e mulheres hipertensas não devem beber mais de 10-20 g de álcool por dia (11).

## 6 Orientações clínicas no tratamento da hipertensão primária

### 6.1 Quando iniciar o tratamento

Na HTA de grau 1, com risco CV baixo ou moderado, não há estudos conclusivos que indiquem que o tratamento deva ser iniciado imediatamente. Deve-se começar o tratamento da HTA, se a PA permanecer alta após um período admissível, com medidas não farmacológicas ou se existir PA elevada pelo MAPA ou AMPA (11,25).

No caso de hipertensos de grau 2 e 3 e também em hipertensos de grau 1 de alto risco (PAS  $\geq 160$  mmHg ou PAD  $\geq 100$  mmHg), recomenda-se iniciar o tratamento imediatamente, visto que o risco de DCV é alto (11,25).

Nos homens jovens e saudáveis que tem hipertensão arterial sistólica, com PAS braquial  $> 140$  mmHg e PAD braquial  $< 90$  mmHg, não é recomendado o tratamento da HTA. No entanto, estes jovens, devem ser acompanhados de perto e devem ser recomendados sobre estilos de vida saudáveis (11).

Recomenda-se o tratamento imediato em HTA de grau 1 (PA 140-159 / 90-99 mmHg), em diabéticos ou indivíduos com DCV prévia. Nos idosos, recomenda-se iniciar o tratamento com PAS  $\geq 160$  mmHg (25,27).

Uma das grandes mudanças comparativamente às *guidelines* anteriores a 2013 é que na PA normal alta (130-139/85-89 mmHg) não é recomendado o início do tratamento, independentemente se houver outra patologia associada (25)

## 6.2 Objectivos da redução da pressão arterial

As *guidelines* da ESH / ESC de 2013 recomendam para a maioria dos doentes um alvo de PA <140/90 mmHg, baseado numa revisão de estudos controlados que sugeriram falta de evidência para um procedimento mais agressivo e previamente recomendado (11,63).

**Tabela 6.1 Objectivo da redução da pressão arterial – adaptado de (11)**

	<b>Objectivo das redução da pressão arterial</b>
<b>Doentes com risco CV baixo-moderado</b>	PA < 140/90 mmHg
<b>Doentes com Diabetes</b>	PAS < 140 e PAD < 85 mmHg
<b>Doentes com DCC</b>	PA < 140/90 mmHg
<b>Doentes com DRC diabética e não diabética</b>	PAS <140
<b>Doentes com AVC prévio</b>	PA < 140/90 mmHg
<b>Idosos &lt; de 80 anos com PAS ≥160 mmHg</b>	PAS < 140 mmHg
<b>Idosos &gt; de 80 anos com PAS ≥ 160 mmHg</b>	PAS entre 140-150 mmHg

Assim, como se pode verificar na Tabela 6.1, uma PAS alvo <140 mmHg é recomendada em doentes com risco CV baixo-moderado, em doentes com diabetes, em doentes com AVC prévio, em doentes com doença cardíaca e em doentes com DRC diabética ou não-diabética (11).

Em pacientes idosos com menos de 80 anos de idade com PAS ≥ 160 mmHg recomenda-se uma meta para baixar a PA entre 140-150 mmHg e se o estado geral de saúde for bom pode-se definir o alvo PAS <140 mmHg, no entanto, em idosos com uma saúde mais débil as metas da PAD devem ser prudentes e adaptadas a cada individuo. Em idosos com mais de 80 anos, com PAS inicial ≥ 160 mmHg, recomenda-se reduzir a

PA para valores entre 150 e 140 mmHg, desde que estejam em boas condições de saúde (25).

É sempre recomendada uma PAD alvo <90 mmHg excepto em pacientes com diabetes, nos quais os valores <85 mmHg são recomendados. Contudo, deve ser considerado que os valores de PAD entre 80 e 85 mmHg são seguros e bem tolerados (11).

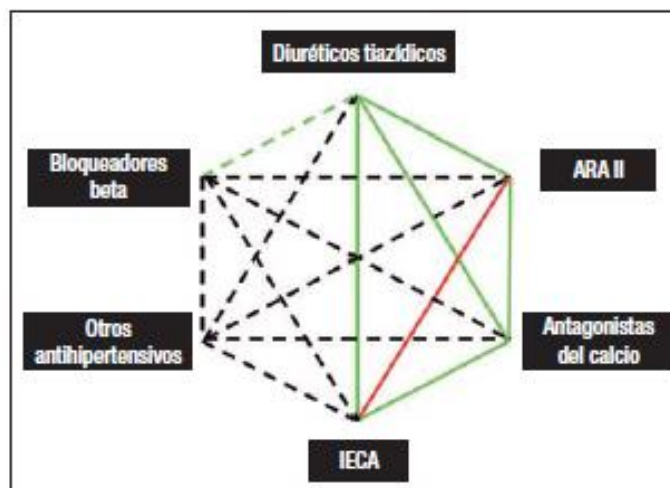
Na DRC não existem evidências para baixar a PA para valores <130/80 mmHg, excepto em pacientes com proteinúria  $\geq 0,5$  g / 24 h, no qual pode ser considerado um alvo de PA <130/80 mmHg (25).

### **6.3 Monoterapia e terapêutica combinada**

Tanto a monoterapia como a terapêutica combinada apresentam vantagens e desvantagens nos doentes hipertensos. Iniciar a monoterapia permite determinar a eficácia do fármaco e a sua tolerabilidade. A monoterapia é fundamental no algoritmo de tratamento, especialmente na hipertensão leve ou de grau I. No entanto, quando a monoterapia é insuficiente ou mal tolerada, pode ser difícil encontrar uma alternativa de monoterapia mais eficaz e pode desencorajar a adesão. É mais eficaz combinar fármacos de diferentes classes anti-hipertensivas do que aumentar a dosagem de uma monoterapia prescrita. A terapia combinada tem maior probabilidade de atingir a PA alvo em doentes com maior PA e pode encorajar a adesão ao paciente. A combinação de fármacos anti-hipertensivos também diminui a incidência de eventos CV e iniciar uma terapêutica combinada com baixa dosagem pode ter maiores benefícios a nível CV do que iniciar em monoterapia (63).

#### **6.3.1 Combinação de fármacos preferidos**

Através da **Figura 6.1 Possíveis combinações de classes de medicamentos anti-hipertensores (25)** podemos verificar as diferentes combinações entre os fármacos:



**Figura 6.1** Possíveis combinações de classes de medicamentos anti-hipertensores (25)

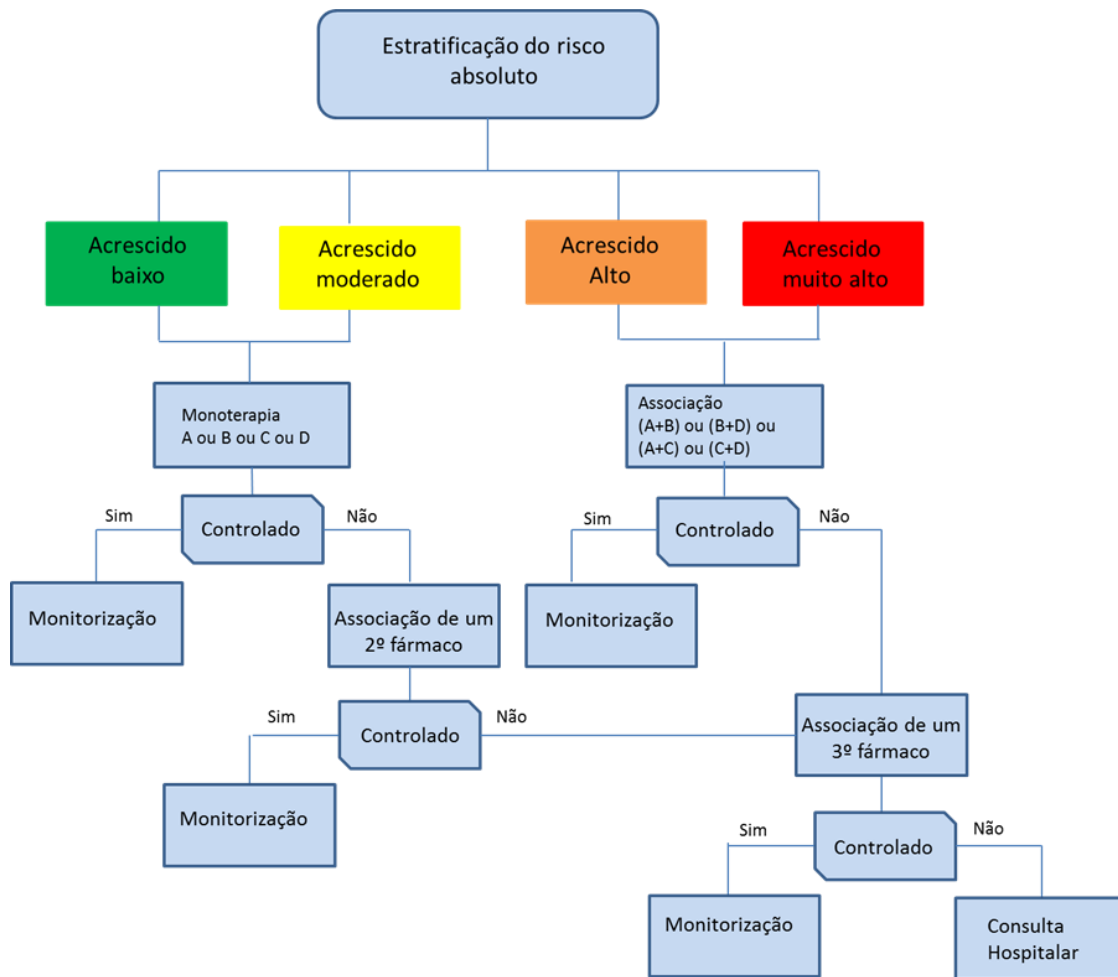
**Legenda:** linhas verdes contínuas: combinações preferidas; linha verde tracejada: combinação útil (com algumas limitações); linhas negras tracejadas: combinações possíveis, mas menos bem testadas; linha contínua vermelha: combinação não recomendada

As combinações preferidas de fármacos são: diuréticos com IECAs, ARAs ou BCC; BCC com diuréticos, IECAs ou ARAs. A combinação de diuréticos com BB deve ser limitada devido ao possível aumento o risco de diabetes. Não é recomendada a combinação entre IECAs e ARAs (25).

#### **6.4 Escolha dos fármacos anti-hipertensores**

A escolha da terapêutica inicial farmacológica anti-hipertensora deve ter em conta: a idade, a implementação correcta de medidas não farmacológicas, os factores de risco CV, patologias e condições clínicas associadas (ver anexo A1), lesões coexistentes nos órgãos-alvo (LOA), indicações e contra indicações relativas e absolutas (ver anexo A2), os efeitos adversos dos fármacos e adesão à terapêutica (64).

Como se pode ver na Figura 6.2, no tratamento da HTA primária de risco acrescido baixo ou moderado (ver anexo A3) pode-se considerar como fármacos de primeira linha: um diurético tiazídico (indapamida ou clortalidona 12,5 mg por dia) por ser dos fármacos mais baratos e eficazes e com um aumento marcado da redução da PA; um IECA ou ARA de baixo custo; ou um IECA ou um ARA, se estes isoladamente não forem suficientes para reduzir a PA, de baixa dose associados a um diurético. Pode-se também considerar um BCC com longa duração de acção (64).



**Figura 6.2 Algoritmo clínico/ árvore de decisão- adaptado de (64)**

**Legenda: A -Diurético; B- IECA; C-ARA; D- BCC**

Sempre que possa existir pouca adesão à terapêutica e no caso do tratamento da HTA primária de risco acrescido alto ou muito alto, deverá ser utilizada uma associação de fármacos com mecanismo de acção complementar de: um diurético tiazídico ou análogo com bloqueador do SRAA (IECA ou ARA); um BCC com um IECA ou com um ARA. Pode-se justificar a utilização de BB com efeitos vasodilatadores, como o carvedilol ou o nebivolol, que apresentam pouca ou nenhuma acção dismetabólica, no caso de jovens com aumento da actividade simpática ou no caso de existir doença coronária associada ou IC ou certos tipos de arritmia (64).

Deverá adicionar-se um terceiro fármaco, de classe diferente, quando não se consegue um controlo da PA com a associação de dois fármacos. Poderá adicionar-se um BCC de longa acção, no caso da terapêutica inicial constar de uma associação de um diurético com um bloqueador do SRAA; um diurético, quando a terapêutica foi iniciada com a associação do BCC com um bloqueador do SRAA. O doente deve ser referenciado para um hospital no prazo de 12 meses, se apresentar HTA descontrolada, apesar da terapêutica estabelecida ser a associação de três fármacos de classes farmacológicas diferentes, estando incluído um diurético (64).

## **6.5 Tratamento da hipertensão primária em condições especiais**

### **6.5.1 Diabetes**

Uma reavaliação recente das *guidelines* da ESH restabeleceu como objectivo para pacientes diabéticos, PA <140/90 mmHg e perto de 130/80 mmHg mas não um valor inferior a este (65).

O tratamento deve ser individualizado de acordo com factores de risco e doenças, e dependem da idade, bioquímica e hemodinâmica dos doentes. A escolha de fármacos anti-hipertensores deve ser baseada na eficácia e tolerabilidade. Todas as classes de agentes anti-hipertensores são úteis, de acordo com uma meta-análise, mas a escolha da terapêutica a ser prescrita deve ter em conta as comorbilidades do doente (11).

Nos doentes diabéticos, para reduzir eficazmente a PA, é necessário o tratamento com mais do que um fármaco. Deve ser utilizado um bloqueador do SRAA devido aos seus efeitos protectores, principalmente em nefropatia diabética. No entanto, não deve ser recomendado a combinação de um IECA com um ARA. Os diuréticos tiazídicos, são úteis e frequentemente utilizados em conjunto com bloqueadores do SRAA (um IECA ou um ARA) uma vez que a perda de fluido aumenta o efeito anti-hipertensivo dos bloqueadores SRAA e com o aumento induzido pela hipovolemia na renina, a produção de angiotensina é reduzida (65). Os BCC são úteis, especialmente quando combinados com um bloqueador do SRAA. Em geral, os BB não devem ser usados como tratamento de primeira linha em doentes com diabetes mellitus e HTA devido ao efeito prejudicial no metabolismo endócrino (11). No entanto, os BB ainda são um agente anti-hipertensor útil, especialmente em pacientes com doença coronária, taquicardia e IC (65).

### **6.5.2 Doença Renal Crónica (DRC)**

A HTA continua a ser uma causa importante de morbilidade e de mortalidade em doentes com DRC. A HTA contribui e é uma consequência da disfunção renal crónica (66).

Doentes com DRC geralmente precisam de terapêutica anti-hipertensora combinada para atingir o objectivo recomendado de PA inferior a 130/80 mm-Hg, quando a proteinúria está presente (11).

Os bloqueadores do SRAA são actualmente a terapêutica de primeira linha para pacientes hipertensos com doença renal, pois reduzem a proteinúria e a progressão da DRC. A combinação de um diurético tiazídico com um bloqueador de SRAA como um IECA ou um ARA, é mais eficaz na redução da HTA do que se estes fármacos forem utilizados em monoterapia (66,67).

Os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, são normalmente excretados na urina na forma inalterada e não são recomendados em monoterapia para atingir a natiurese quando o nível de creatinina sérica é superior a 2,5 mg / dL (220  $\mu$ mol / L) ou se a depuração da creatinina for inferior a 30 mL por minuto. Nesses casos, pode-se utilizar um diurético da ansa, uma vez que os diuréticos tiazídicos são pouco eficazes na redução do volume de fluido extracelular (66).

Segundo o estudo ACCOMPLISH, a associação de um IECA com um BCC, em vez de um diurético tiazídico, é mais eficaz na prevenção da duplicação da creatinina sérica e da doença renal em fase terminal, embora seja menos eficaz na prevenção da proteinúria (68)

### **6.5.3 Doença Coronária**

A HTA primária é o principal factor de risco para a doença coronária. A HTA está presente em aproximadamente 69% dos doentes com EM. A HTA também é um importante factor de risco para morte súbita cardíaca e angina de peito (69).

Os BB são anti-anginosos e anti-isquémicos muito eficazes. Estes fármacos devem ser administrados a todos os doentes com doença coronária, a menos que haja contra-indicações específicas para o seu uso. Em 55 ensaios aleatorizados e controlados que

incluíram 53.268 pacientes, investigou-se o uso dos BB após EM. Os BB diminuíram significativamente a mortalidade em 19% (69).

Os IECAs devem ser administrados a todos os doentes com doença coronária e com fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e em doentes com HTA, a menos que existam contra-indicações específicas para o seu uso. O uso de ARAs é recomendado em pacientes com doença coronária que sofrem de IC ou um EM anterior com 40% de FEVE e que são intolerantes aos IECAs (69).

#### **6.5.4 Insuficiência cardíaca (IC)**

A HTA é o factor de risco mais importante para o desenvolvimento de IC nos países do ocidente (70).

Os diuréticos são fármacos importantes tanto para o tratamento como para a prevenção de sintomas congestivos em doentes com IC reduzida ou preservada função sistólica. Os bloqueadores do SRAA reduzem eficazmente a massa do ventrículo esquerdo, uma vez que a angiotensina II e a aldosterona estimulam a hipertrofia e a fibrose. Num estudo controlado, os doentes com hipertrofia ventricular esquerda, que tomaram losartan, tiveram uma maior regressão de massa no ventrículo esquerdo e foram menos propensos a desenvolver um AVC comparativamente aos doentes que foram controlados com atenolol. (70).

Os BB mais recentes tais como o carvedilol e o nebivolol, como são fármacos vasodilatadores, podem ter um impacto da função do endotélio e ser indicados para o tratamento da HTA em doentes que estão em risco de vir a ter ou que têm insuficiência cardíaca. No entanto, apesar das vantagens documentadas nos doentes com disfunção sistólica, não existem dados suficientes que sugiram o uso de BB em doentes com insuficiência cardíaca com fracção de ejeção preservada, na ausência de uma indicação obrigatória como a isquémia ou a arritmia (70).

### **6.6 Populações em condições especiais**

#### **6.6.1 Adultos Jovens**

Hipertensos jovens, por vezes, podem apresentar HTA isolada da PAD. Nestes homens jovens a relação da PAD com a mortalidade total e o risco CV é mais forte do que a da PAS, com um limite em torno de 90 mmHg. O tratamento com fármacos nestes

indivíduos jovens deve ser cauteloso e, especialmente quando os outros factores de risco estão presentes, a PA deve ser reduzida para <140/90 mmHg (11).

### **6.6.2 Mulheres e gravidez**

Os distúrbios da HTA na gravidez são causas importantes de morbidade e mortalidade materna e fetal em todo o mundo (71).

A HTA é a condição médica mais comum encontrada durante a gravidez, ocorrendo em aproximadamente 6-8% das gravidezes. Os distúrbios hipertensivos da gravidez cobrem um espectro de condições, incluindo pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão gestacional e hipertensão crónica. A pré-eclâmpsia, afecta 3-4% de todas as gravidezes em todo o mundo (71).

A hipertensão gestacional é definida como o aparecimento de PA sistólica  $\geq 140$  mmHg ou diastólica  $\geq 90$  mmHg em pelo menos duas ocasiões, com pelo menos 6 h de intervalo, após 20 semanas de gestação, na ausência de proteinúria. Esta categoria abrange as mulheres com pré-eclâmpsia que ainda não desenvolveram proteinúria, as que têm hipertensão transitória, se a PA retornar ao normal 12 semanas após o parto e as mulheres com hipertensão crónica, se a elevação da PA persistir após 12 semanas (72).

Segundo as *guidelines* da ESH/ESC de 2013, o tratamento anti-hipertensivo deve ser iniciado quando existem valores de HTA >140/90 mmHg em mulheres com hipertensão gestacional (com ou sem proteinúria), hipertensão pré-existente com sobreposição de hipertensão gestacional ou hipertensão com LOA assintomáticas ou com sintomas em qualquer momento durante a gravidez (11).

No que diz respeito à terapêutica anti-hipertensora, a escolha foi limitada àqueles fármacos que se mostraram relativamente seguros, que são usados clinicamente há muito tempo e têm menos efeitos secundários (71).

Quanto aos fármacos anti-hipertensores a serem usados na gravidez, recomenda-se a utilização de metildopa, labetalol e de nifedipina como os únicos fármacos testados na gravidez. Os BB, se dados no início da gravidez possivelmente podem causar atraso do crescimento fetal (11).

O uso de diuréticos tiazídicos no primeiro trimestre da gravidez não foi associado a um risco aumentado de defeitos congénitos. No entanto, como a expansão do volume é

característica da gravidez saudável, tem havido uma longa preocupação com o potencial de redução do volume pelos diuréticos. No entanto, a continuação do uso de diuréticos em mulheres com hipertensão crónica é suportada por alguns estudos (73).

Os IECAs, os ARAs e os inibidores da renina, estão contra-indicados na gravidez devido aos seus riscos de toxicidade fetal e devem ser interrompidos antes da concepção ou, logo que a gravidez seja diagnosticada (73).

Nas emergências hipertensivas durante a gravidez é necessário o uso de medicamentos com um rápido início de acção. 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 (68).

O uso de contraceptivos orais (CO) está relacionado a ligeiros aumentos, da pressão arterial e, ao desenvolvimento de hipertensão, especialmente em mulheres que usam uma geração mais antiga de CO com uma dose de estrogénio mais elevada. Tem sido estudada a associação entre CO combinados e o risco de EM e as conclusões são controversas. Estudos anteriores, mostraram que existe um risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio entre as mulheres que usam CO e, principalmente, em mulheres fumadoras que tomam CO. Noutro estudo, prospectivo, não se encontrou associação entre o uso de CO e o risco aumentado de sofrer um enfarte do miocárdio, em mulheres que estavam a tomar CO com baixas doses de estrogénio de segunda ou terceira geração de progesterona. Assim, devem ser avaliados os fatores de risco CV, incluindo a HTA em mulheres com idade igual ou superior a 35 anos (11).

Os CO devem ser prescritos com precaução em mulheres que fumam e têm mais de 35 anos e não é recomendável que os CO sejam utilizados em mulheres com HTA não controlada (11).

### **6.6.3 Idosos**

Apesar do aumento da esperança de vida nas últimas décadas e do aumento significativo da proporção de doentes idosos, as taxas de controlo da PA em doentes idosos permanecem baixas. As *guidelines* internacionais possuem inconsistências que podem contribuir para baixas taxas de controlo da PA. Entre as quais se destaca, por exemplo, os alvos da PA (74).

O aumento da PAS e pressão de pulso são factores de risco mais fortes para a morbidade e mortalidade cardiovascular em idosos do que o aumento PAD (75). A alta PAS é causada por rigidez que se desenvolve durante o processo de envelhecimento (76).

Nos indivíduos idosos, com mais de 80 anos de idade, com PAS inicial > 160 mmHg, recomenda-se reduzir a PA para valores <150, mas não <140 mmHg. Esta recomendação é fortemente baseada em evidências. No entanto, nos indivíduos idosos com idade inferior a 80 anos, o tratamento anti-hipertensor pode ser considerado para valores de PAS > 140 mmHg e destina-se a atingir valores <140 mm Hg, se os indivíduos se encontrarem com boas condições físicas e se o tratamento for bem tolerado. Em pacientes com uma saúde débil, recomenda-se que a terapêutica anti-hipertensiva seja monitorizada com base nos efeitos clínicos do tratamento (11).

Segundo as *guidelines* da ESH/ESC recomenda-se iniciar o tratamento anti-hipertensivo em doentes idosos e mais jovens com um BCC, um diurético de tipo tiazídico, um IECA ou ARA ou um BB. No entanto, enquanto que os IECAS e os diuréticos parecem ser vantajosos no tratamento da HTA combinada, BCC e os diuréticos devem ser recomendados no tratamento da hipertensão sistólica isolada (74).

#### **6.6.4 Africanos**

Os doentes hipertensos de etnia africana estão mais predispostos a manifestações subclínicas relacionadas com a ocorrência de LOA, mesmo tendo os níveis de PA abaixo dos limites. Recomenda-se, assim, a combinação de fármacos para controlar a PA e para protecção dos órgãos alvo (77).

A monoterapia com um diurético tiazídico ou com um BCC é recomendada nos indivíduos africanos para tratar a HTA, de um modo mais efectivo que os IECAS e os ARAs (77).

Não devem ser usados como terapêutica de primeira linha combinações com IECAS, ARAs ou antagonistas dos receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  centrais nestes indivíduos, excepto se houver danos nos órgãos, como é o caso da nefropatia diabética ou da DRC. Os IECAS são menos eficazes na redução da PA em pacientes de ascendência africana do que na europeia. A incidência de angioedema é relativamente elevada em doentes africanos que fazem terapêutica com os IECAS (78).

## 6.7 Emergência e urgência Hipertensiva

A emergência hipertensiva é caracterizada por uma PAS superior a 180 mm Hg e por uma PAD maior do que 120 mm Hg com potencial LOA. A LOA determina a rapidez e a necessidade de tratamento numa crise hipertensiva (79,80). A LOA manifesta-se por disfunções a nível cerebrovascular, cardiovascular, pulmonar ou renovascular. A emergência hipertensiva pode-se apresentar sob a forma de enfarte cerebral, edema pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva e encefalopatia e também inclui a dissecação da aorta, hemorragia intracraniana, eclâmpsia, EM e hipertensão maligna (81).

Os factores que contribuem para a HTA de emergência incluem insuficiências no SRAA e nos sistemas autorreguladores. A auto-regulação consiste na capacidade intrínseca de um órgão em manter um fluxo sanguíneo constante apesar das mudanças na pressão de perfusão. Quando a pressão de perfusão diminui num órgão, o fluxo sanguíneo diminui inicialmente, mas retorna aos níveis normais nos minutos seguintes. A auto-regulação ocorre normalmente em resposta à hipoperfusão no cérebro, coração e rins (80).

A terapêutica de qualquer emergência hipertensiva consiste na redução aguda da PA para evitar danos nos órgãos que possam ser afectados. Na escolha da terapêutica de emergência, deve-se ter em consideração quais os riscos e benefícios tendo em conta qual é o órgão que está comprometido e quais são as comorbilidades do doente. Um doente com uma emergência hipertensiva deve ser submetido numa unidade de cuidados intermédios ou intensivos e deve ser tratado com fármacos anti-hipertensores intravenosos (79). A monitorização dos fármacos deve ser feita cuidadosamente, de modo a evitar uma redução excessiva da PA que pode levar a complicações isquémicas como o enfarte agudo do miocárdio ou o AVC (81). Na maioria dos outros casos, sugere-se que os médicos induzam uma diminuição da PA rápida, mas parcial, com o objectivo de uma redução da PA de <25% durante as primeiras horas. Os fármacos mais frequentemente administrados por via intravenosa são o labetalol, nitroprussiato de sódio, nicardipina, nitratos e furosemida. Nos doentes com maior gravidade, o tratamento deve ser individualizado pelo médico (11).

A urgência hipertensiva também é caracterizada por uma PAS superior a 180 mm Hg e por uma PAD maior do que 120 mm Hg mas que não está associada a LOA. A urgência hipertensiva pode incluir sintomas como dor de cabeça, falta de ar e epistaxis.

Geralmente os doentes com urgência hipertensiva ou não estão medicados ou deixaram de ser seguidos pelo médico e abandonaram a medicação. O tratamento ideal é feito em ambulatório recorrendo a anti-hipertensores orais para baixar a PA gradualmente em 24-48 horas (79–81). A administração sublingual de nifedipina não é recomendada, pois induz uma diminuição muito rápida da PA, o que pode levar a complicações isquémicas (81).

A hipertensão maligna é caracterizada também pela  $PA > 180/110$  mmHg juntamente com retinopatia hipertensiva fase III (sangramento e exsudato) ou fase IV (papiledema) (80).



## **7 Novos fármacos no tratamento da hipertensão primária**

### **7.1 Azilsartan**

O azilsartan é um fármaco anti-hipertensor, relativamente novo, que é administrado em combinação com clorotalidona. O azilsartan é uma opção de tratamento segura e eficaz para a HTA, tanto monoterapia, como em associação com clorotalidona. O azilsartan é um bloqueador seletivo de receptores AT-1 (altamente selectivo) que bloqueia a ligação da angiotensina II, resultando, assim, em vasodilatação e diminuição dos efeitos da aldosterona, devido à presença de receptores no músculo liso vascular e na glândula adrenal. Ensaios controlados demonstraram que relativamente a outros ARAs como o valsartan, candesartan e o olmesartan, este é superior a estes, ao reduzir a PA de 24 horas em ambulatório (82).

O azilsartan também foi considerado superior relativamente a outros fármacos anti-hipertensores como os IECAs. Um estudo, denominado EARLY, comparou a terapêutica dos IECAs com os ARAs, através do azilsartan como terapêutica de primeira linha, em doentes com HTA recém diagnosticada. Concluiu-se que a monoterapia com azilsartan proporcionou um controle superior da PA, em doentes hipertensos recém diagnosticados, com um perfil de segurança similar em comparação com os IECAs. O estudo 491-CLD-301 comparou a eficácia de azilsartan/clorotalidona 20/12,5 mg ou 40/25 mg uma vez por dia com olmesartan/hidroclorotiazida 20/12,5 mg entre um total de 1085 pacientes randomizados para diferentes estratégias de tratamento. Após 8 semanas de tratamento, as reduções de PAS em ambos os grupos de tratamento com azilsartan/clorotalidona foram significativamente maiores do que nos grupos

olmesartan/hidroclorotiazida. Os efeitos adversos mais comuns no grupo azilsartan/clorotalidona incluíram elevação da creatinina sérica, fadiga e hipotensão (82).

Em ensaios clínicos, mais de 4.000 pacientes foram avaliados, quando tratados com azilsartan ou azilsartan combinado com clortalidona durante 6 meses a 1 ano. Ambos os fármacos foram bem tolerados e as reacções adversas mais comuns incluíram as tonturas (8,9%) e fadiga (2%). Apenas 1,7% e 0,3% dos pacientes relataram hipotensão e episódios de síncope, respectivamente. Outra reacção adversa foi o aumento da creatinina devido ao efeito farmacológico do bloqueio do SRAA tanto nos ARAs como nos IECAs que são conhecidos por potenciarem os níveis de creatinina, muitas vezes relacionados com a magnitude da redução da PA. A anúria é a única contra-indicação para o uso de azilsartan com clorotalidona. A hipocaliemia é uma reacção adversa dose-dependente relacionada com a clorotalidona. Por sua vez, o azilsartan pode atenuar a hipocaliemia relacionada com a clorotalidona (82)

Durante a gravidez, deve-se evitar tomar o azilsartan com clorotalidona devido à morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando os bloqueadores do SRAA são administrados durante o segundo e o terceiro trimestre (82).

## **7.2 Inibidores de neprilisina com antagonistas dos receptores da angiotensina II**

Em Julho de 2015, a FDA aprovou a primeira de uma nova classe de medicamentos para o tratamento da insuficiência cardíaca (83). O valsartan/sacubitril (anteriormente conhecido como LCZ696 e actualmente comercializado por Novartis como Entresto) é uma associação de um ARA, o valsartan, e o pró-fármaco com inibidor de neprilisina. O sacubitril inibe a neprilisina, a enzima responsável pela degradação dos péptidos natriuréticos e muitos outros péptidos vasoactivos. A sua inibição aumenta a biodisponibilidade dos péptidos natriuréticos, bradicinina e substância P, resultando em efeitos vasodilatadores e anti-proliferativos (84). Portanto, a combinação do ARA com inibidor de neprilisina aborda dois mecanismos fisiopatológicos da IC, a activação do SRAA e a diminuição da sensibilidade aos péptidos natriuréticos. Valsartan/sacubitril é um fármaco utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca, mas também é provável que seja um fármaco anti-hipertensor (83).

O teste PARADIGM-HF demonstrou que este fármaco era superior a um IECA (enalapril) na redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. A capacidade de bloquear o receptor de angiotensina e aumentar o sistema de péptido natriurético endógeno fornece um mecanismo de acção distinto em doenças cardiovasculares (83).

Num estudo clínico, um conjunto de doentes foi submetido a monitorização da PA. As doses de 200 mg e 400 mg de valsartan/sacubitril reduziram a PA mais significativamente do que apenas o valsartan de 160 mg e de 320 mg (85).

A farmacocinética do valsartan/sacubitril consiste numa dose diária única de 400 mg e pode ser administrada com ou sem alimentos. A administração de valsartan como valsartan/sacubitril aumenta a sua biodisponibilidade em 40 % no ser humano (85).

As taxas de angioedema em pacientes que tomam valsartan/sacubitril podem ser aumentadas por interacções medicamentosas se os doentes tomarem um IECA enquanto tomam valsartan/sacubitril. A recomendação actual é interromper o uso de inibidores da ECA pelo menos 36 horas antes do início do valsartan/sacubitril. A hipotensão foi a reacção adversa mais comum relatada com valsartan/sacubitril nos testes PARADIGM-HF e PARAMOUNT com uma frequência de 18% e 19%, respectivamente. Tal como os IECA e os ARA, o valsartan/sacubitril pode causar hipercaliemia, tosse e degradação da função renal (85).

O valsartan/sacubitril não deve ser administrado a mulheres grávidas, tais como os outros fármacos que inibem o SRAA (85).

### **7.3 Activadores da enzima de conversão da angiotensina II/ angiotensina (1-7)/ eixo do receptor MAS**

Uma das vias de RAAS foram descobertas nas últimas 2 décadas, foi a estimulação da activação da enzima de conversão da angiotensina II/Angiotensina (1-7)/eixo do receptor Mas.

A angiotensina- (1-7) é produzida principalmente a partir de angiotensina II pela enzima de conversão da angiotensina II. Através de estudos, a angiotensina (1-7) mostrou activar o receptor Mas acoplado à proteína G, desencadeando uma cascata de sinalização que resulta em vasodilatação. O papel essencial da angiotensina (1-7) na

hipertensão é modular o fluxo renal, provocando vasodilatação e contrabalançando a vasoconstrição induzida pela angiotensina II. A angiotensina (1-7) também possui acções natriuréticas e diuréticas, o que ajuda a diminuir a PA pelo aumento da excreção de sódio na urina. Nos últimos 25 anos a angiotensina (1-7) apresentou ainda diversas vantagens em termos de efeitos cardiovasculares entre as quais se incluem protecção contra IC, efeitos anti-trombóticos, anti-fibróticos antiarrítmicos e melhoria da disfunção vascular relacionada com a síndrome metabólica. A enzima de conversão da angiotensina II também medeia a degradação da angiotensina II, provavelmente contribuindo para o efeito anti-hipertensor (86).

Os IECAs e os ARAs, aumentam os níveis circulantes da angiotensina (1-7) e o antagonista do Mas atenua os efeitos dos IECAs e dos ARAs, o que indica que os dois bloqueadores do SRAA interagem, evidenciando o maior potencial terapêutico dos activadores da enzima de conversão da angiotensina II/angiotensina (1-7)/ eixo do receptor Mas na HTA (87).

Os benefícios relativos da activação do receptor Mas versus a estimulação da enzima de conversão da angiotensina II têm sido discutidos, no entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados para avaliar o potencial terapêutico dos activadores da enzima de conversão da angiotensina II/angiotensina (1-7)/ eixo do receptor Mas.

#### **7.4 Inibidores da aldosterona sintase**

Embora os antagonistas dos receptores mineralocorticóides reduzam a PA e actuem contra a HTA relacionada com danos de órgãos alvo, estes podem causar aumentos reactivos em componentes do SRAA como a aldosterona. Assim desenvolveu-se uma nova classe de fármacos, os inibidores da aldosterona sintase. LCI699 foi primeiro inibidor oral da aldosterona sintase para ser desenvolvido em humanos. LCI699 diminui o volume plasmático e as concentrações de aldosterona na urina, aumenta a atividade de renina plasmática, e previne danos nos órgãos-alvo em modelos animais de HTA (87).

Infelizmente, a falta de seletividade de LCI699 em doses mais elevadas (acima de 3 mg por dia) que dá origem a inibição da CYP11B1 e a alteração do eixo glucocorticóide, limita a dose que pode ser utilizada. Em estudos de fase I, em indivíduos normotensos que tomaram 3 mg por dia de LC1699, desencadearam-se respostas do cortisol à hormona adrenocorticotrófica (ACTH), e também houve sinais de hipoaldosteronismo

(taquicardia postural e hiponatremia leve). Dificilmente o LCI699 supera clinicamente os bloqueadores dos receptores mineralocorticóides, uma vez que estes últimos são mais eficazes na redução da pressão arterial (88).

Tal como acontece com o bloqueio dos receptores de mineralocorticóides, os inibidores de aldosterona sintase são susceptíveis de causar hipercalemia e hiponatremia. Além disso, o seu efeito a longo prazo sobre a função renal não é conhecido. Os estudos pré-clínicos mostraram resultados positivos em relação ao dano do órgão alvo nos rins, coração e vasos sanguíneos, no entanto, é necessário efectuar mais estudos em larga escala em seres humanos (88).



## **8 O papel do farmacêutico na hipertensão primária**

O papel do farmacêutico na abordagem da HTA primária pode ser relevante tanto na detecção da HTA através do rastreio, como no seguimento a longo prazo dos pacientes com HTA (89).

### **8.1 Rastreio**

O aumento da prevalência da HTA primária em todo o mundo recomenda a medição da PA como uma necessidade clínica para a execução de um rastreio efectivo da HTA primária e na prevenção das complicações CV (90). Em Portugal, apenas 39% dos doentes hipertensos usam medicamentos anti-hipertensores e apenas 11,2% tem a PA controlada. A falta de adesão à terapêutica é apontada como sendo a principal causa de ineficácia do tratamento e os efeitos secundários dos fármacos anti-hipertensores são responsáveis por cerca de 30% dos casos de abandono da terapêutica (91).

O rastreio é efectuado na farmácia e possui como objectivo a detecção precoce da HTA primária, identificando os doentes em risco que possam necessitar de tratamento e encaminhando-o para o médico. Os valores de medição de PA obtidos durante a consulta são geralmente mais elevados que os valores de medição obtidos em casa (89).

A medição da PA (ver Tabela 8.1) na farmácia é útil para despistar o efeito da bata branca que ocorre no consultório e a presença do farmacêutico assegura que sejam cumpridos todos os requisitos para uma medição correcta da PA (89).

Para medir a PA deve-se ter em conta alguns requisitos:

- Os aparelhos devem ser automáticos e medir a PA no braço;

- O aparelho utilizado deve ser submetido regulamente a uma calibração e deve ser validado por entidades independentes;
- Em doentes com arritmia, a determinação da PA, deve ser manual;
- A braçadeira deve ter um tamanho adequado e deve ser colocada 2-3 cm acima da prega da artéria do cotovelo e centralmente sobre a artéria braquial e ao nível do coração;
- A PA deve ser medida nos dois braços, em pelo menos uma visita. O braço que tiver uma PA consistentemente mais elevada, é o braço que deve ser utilizado para determinações subsequentes;
- Deve-se realizar pelo menos duas medições em cada visita, separadas 1-2 minutos entre si;
- Deve ser registada a PA do paciente, o ritmo cardíaco, o braço medido e a posição do doente;
- Em doentes com sintomas de hipotensão postural, deve-se medir a PA após dois minutos em pé, com o braço apoiado para manter a braçadeira ao nível do coração (11,89).

**Tabela 8.1 Medição da pressão arterial – adaptado de (24)**

<b>Como medir a pressão arterial</b>
A medição deve ser feita num ambiente tranquilo e sem ruídos;
O doente deve estar sentado e relaxado durante 5 minutos e com a bexiga vazia;
O doente não deve ter fumado nem ingerido estimulantes (como o café por exemplo) nos 30 minutos anteriores;
O braço deve estar sem roupa, relaxado e apoiado sobre alguma superfície;
Durante a medição, o doente deve estar sentado, com as costas direitas e com os pés assentes no chão (não deve cruzar as pernas) e em silêncio.

## **8.2 Seguimento dos doentes com hipertensão primária**

O seguimento dos doentes hipertensos tratados depende do controlo dos valores de PA, do risco CV do doente, do tipo de intervenção que esteja a receber devido aos possíveis ajustes que tenham sido feitos ao tratamento. Nos doentes que iniciam terapêutica farmacológica, ou cuja terapêutica foi ajustada, o seguimento deverá efectuar-se após

um período de tempo suficiente para que as medidas possam surtir efeito, no mínimo 4 a 5 semanas. Quando atingem o valor de PA alvo, as medições podem ser executadas a cada 3-6 meses. Nos doentes de baixo risco cardiovascular ou com HTA grau 1 deve ser recomendado o seguimento ao fim de 6 meses, enquanto que os doentes com risco elevado ou muito elevado de HTA deverão ser seguidos a cada 3 meses (89)

A facilidade de acesso das populações à farmácia, faz com que o farmacêutico tenha um papel fundamental no acompanhamento dos doentes com doenças crónicas, nomeadamente na HTA primária. O envolvimento do farmacêutico a longo prazo na monitorização da terapêutica do paciente com HTA pode melhorar os resultados e limitar possíveis reacções adversas a medicamentos, erros de medicação ou hospitalizações relacionadas com efeitos adversos. A monitorização, pelo farmacêutico, de doenças crónicas como a HTA, pode ser sustentada também pela melhoria de vários parâmetros terapêuticos e farmacológicos que incluem a conformidade e adesão ao regime terapêutico e a consciencialização dos pacientes (90).

Neste contexto, o farmacêutico desempenha um papel central na educação do doente com hipertensão, na recomendação de estratégias de modificação de estilos de vida saudáveis, no controlo da PA, na monitorização de recargas de medicamentos e na revisão do seu uso. Esta informação pode ser encaminhada ao médico para melhorar o controlo da PA (90,92). Embora o farmacêutico não possa tomar uma decisão sobre o tratamento do doente nem mudar o regime terapêutico, sem consultar o médico, o farmacêutico pode contribuir para a melhoria de resultados e objectivos terapêuticos (90).

O farmacêutico é o único que pode ter acesso a informações sobre todos os medicamentos que o doente toma. O médico e o farmacêutico podem trabalhar em conjunto para que os objectivos da terapêutica sejam alcançados. O farmacêutico pode fornecer informações ao médico sobre o número de levantamento de prescrição durante o último ano, o que pode ser um indicador útil da aderência à medicação e os médicos podem usar essa informação para tomar futuras decisões de tratamento (92).

Nos EUA é cada vez mais comum que alguns farmacêuticos comunitários estabeleçam relações com médicos especialistas. Nessas relações, os farmacêuticos mantêm uma estreita comunicação com o médico. Os médicos remetem os doentes para um farmacêutico para acompanhamento adicional entre as visitas ao consultório médico. O

farmacêutico pode medir a PA, ajustar as doses e alterar o regime anti-hipertensivo através de protocolos aprovados pelo médico. Durante o acompanhamento, o farmacêutico pode avaliar se os doentes têm reacções adversas aos medicamentos e se existem possíveis interacções medicamentosas e reportá-las ao médico. Três estudos mais recentes descobriram que o controlo da PA melhorou quando os farmacêuticos comunitários ajudaram na administração de fármacos, na adesão à medicação, na educação do doente e na monitorização da PA (92).

Através do aconselhamento farmacêutico os doentes poderão compreender melhor a medicação prescrita, podendo assim, melhorar a adesão e a obtenção de melhores resultados clínicos. Os doentes só irão beneficiar dos tratamentos, se entenderem a razão pela qual precisam de tomar os medicamentos que lhe são prescritos e a forma como os devem tomar. A interacção regular do farmacêutico com os doentes pode melhorar a adesão à terapêutica e conduzir a melhores resultados (93).

O farmacêutico deve, portanto, participar no processo de tomada de decisão de tratamento. O farmacêutico deve ser incluído antes de uma receita ser prescrita. Em muitos sistemas de prestação de cuidados de saúde, a principal responsabilidade do médico é efectuar e documentar o diagnóstico adequado. O farmacêutico é solicitado para escolher a medicação correta, dispensá-la e aconselhar sobre o seu uso e monitorizar o doente quanto a reacções adversas relacionadas a ela. Os farmacêuticos podem fornecer recomendações de tratamento aos médicos, relacionadas com a medicação e ajustar os medicamentos de acordo com um protocolo. Assim inclusão de farmacêuticos na decisão de tratamento pode reduzir os erros de medicação e melhorar a prescrição (92).

## 9 Conclusões

A HTA arterial primária, sendo um factor de risco para o desenvolvimento de DCV, é uma condição frequente que afecta milhões de pessoas em todo o mundo e tem um grande impacto na saúde pública.

Como a prevalência da HTA aumenta com a idade, espera-se que o envelhecimento da população conduza a um aumento ainda maior de doentes hipertensos e consequentemente um maior custo sobre os recursos de saúde existentes para gerir a hipertensão e as suas consequências.

É importante apostar na prevenção da HTA primária, através da modificação de estilos de vida (através da redução do sal, redução do peso, da ingestão de álcool e de tabaco, e aumento da prática regular de exercício físico), que deste modo, também contribuem para a prevenção da ocorrência de eventos cardiovasculares.

Quanto ao tratamento farmacológico, existem várias classes farmacológicas que são consideradas tratamento de primeira linha como os diuréticos, os IECAs, ARAs, os BCC e os BB. Todos estes fármacos são recomendados e adequados para o início e manutenção do tratamento anti-hipertensor, quer em monoterapia ou associados a outros fármacos.

Como a hipertensão primária geralmente é assintomática, a toma da medicação é um importante desafio para a maioria dos doentes, visto que o controlo adequado da PA requer frequentemente o uso de associação de fármacos anti-hipertensores, causando efeitos adversos e que podem dar origem a uma escassa adesão. Assim, é essencial a procura de medicamentos mais eficazes, com menos efeitos adversos e mais efeitos benéficos sobre a mortalidade, e que melhorem a adesão dos doentes ao tratamento prescrito.

Devido à facilidade de acesso dos utentes às farmácias, o farmacêutico possui um papel relevante tanto na detecção da hipertensão como no seguimento de doentes hipertensos. O envolvimento do farmacêutico a longo prazo na monitorização da terapêutica do doente com hipertensão pode melhorar os resultados e limitar possíveis reacções adversas a medicamentos, erros de medicação ou hospitalizações relacionadas com efeitos adversos. Através do aconselhamento farmacêutico os doentes poderão compreender melhor a medicação prescrita, podendo assim, melhorar a adesão e a obtenção de melhores resultados clínicos. Sugere-se também que num futuro próximo, os farmacêuticos possam participar no processo da escolha da terapêutica anti-hipertensora.

## Referências Bibliográficas

1. Chrysant SG, Chrysant GS. Usefulness of the Polypill for the Prevention of Cardiovascular Disease and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(2):14.
2. Mendoza A, Lazartigues E. The compensatory renin-angiotensin system in the central regulation of arterial pressure: New avenues and new challenges. 2016;9(4):201–8.
3. Coca A, Mazón P, Aranda P, Redón J, Divisón JA, Martínez J, et al. Role of dihydropyridinic calcium channel blockers in the management of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2013;11(1):91–105. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erc.12.155>
4. Lafeber M, Spiering W, Visseren FLJ, Grobbee DE. Multifactorial Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Hypertension: the Cardiovascular Polypill. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2016;18(5):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-016-0648-3>
5. Puar THK, Mok Y, Debajyoti R, Khoo J. Secondary hypertension in adults. *Singapore Med J*. 2016;57(5):228–31.
6. Androulakis ES, Tousoulis D, Papageorgiou N, Tsioufis C, Kallikazaros I, Stefanadis C. Essential Hypertension. *Cardiol Rev* [Internet]. 2009;17(5):216–21. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0045415-200909000-00003>
7. Barry L. C, Pharm. D, Hayden B. B, Green BB. Teamwork in Hypertension Therapy. *J Clin Hypertens*. 2013;14(1):319–35.
8. WHO. High blood pressure -Country experiences and effective interventions

- utilized across the European Region. *World Heal Organ*. 2013;
9. Uva MS, Victorino P, Roquette R, Machado A, Dias CM. Investigação epidemiológica sobre prevalência e incidência de hipertensão arterial na população portuguesa – uma revisão de âmbito. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2014;33(7–8):451–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2014.02.012>
  10. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245–54.
  11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* [Internet]. 2013;31(10):1925–38. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0004872-201310000-00002>
  12. Sanjuliani AF. Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. *Rev da SOCERJ* [Internet]. 2002;15(4):210–8. Available from: [http://www.rbconline.org.br/wp-content/uploads/a2002\\_v15\\_n04\\_art02.pdf](http://www.rbconline.org.br/wp-content/uploads/a2002_v15_n04_art02.pdf)
  13. Rashikh A, Ahmad SJ, Pillai KK, Najmi AK. Aliskiren as a novel therapeutic agent for hypertension and cardio-renal diseases. *J Pharm Pharmacol*. 2012;64(4):470–81.
  14. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gomez LM, Vecchiola A, Fardella CE, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: Molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):1–17.
  15. Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: A review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(1):50–61.
  16. Pool JL. Direct Renin Inhibition: Focus on Aliskiren. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2007;13(8 Supp B):21–33. Available from: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2007.13.s8-b.21>

17. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Ann Med*. 2012;44(February):119–26.
18. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med* [Internet]. 2011;17(11):1402–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2541>
19. Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014;21(2):89–105.
20. Hering D, Narkiewicz K. Sympathetic nervous system and arterial hypertension: New perspectives, new data. *Kardiol Pol*. 2013;71(5):441–6.
21. Zhou Y, Wu Q. Corin in Natriuretic Peptide Processing and Hypertension. *Natl Inst Heal*. 2014;16(2):415.
22. Demerath T, Staffel J, Schreiber A, Valletta D, Schweda F. Natriuretic peptides buffer renin-dependent hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2014;306(12):F1489-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717731>
23. Valenzuela-Flores AA, Solórzano-Santos F, Valenzuela-Flores AG, Durán-Arenas LG, Ponce De León-Rosales S, Patricia Oropeza-Martínez M, et al. Guías de práctica clínica Recomendaciones de la guía de práctica clínica de hipertensión arterial en el primer nivel de atención Key recommendations of the clinical guidelines of arterial hypertension in primary care. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2016;54(2):249–60. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im162q.pdf>
24. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Norma nº 020/2011 da Direção Geral Saúde. 2013;1–6.
25. Prieto-díaz MÁ. Guías en el manejo de la hipertensión. *Semer Med Gen / Fam* [Internet]. 2014;40(Supl 4):2–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1138-3593\(14\)74391-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1138-3593(14)74391-6)
26. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, Sierra A De. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res*.

- 2014;(March):1–7.
27. Liakos CI, Grassos CA, Babalis DK. 2013 ESH / ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension : What Has Changed in Daily Clinical Practice ? 2014;
  28. Padilla MCA, Armas-Hernández MJ, Hernández RH, Israili ZH, Valasco M. Update of Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Am J Ther* [Internet]. 2007;14(2):154–60. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00045391-200703000-00007>
  29. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2014;15(4):527–47. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2014.879118>
  30. Brown A, Captain B. 50 Years of Thiazides: Should Thiazide Diuretics Be Considered Third-Line Hypertension Treatment? *Am J Ther* [Internet]. 2011;18(6):e244-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21436766>
  31. Duarte JD, Cooper-Dehoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Natl Inst Heal*. 2011;8(6):793–802.
  32. Malha L, Mann SJ. Loop Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(4):27.
  33. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2014;15(5):605–21. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2014.879117>
  34. Smetana GW. Triamterene in the Treatment of Hypertension: More Than Just Potassium Sparing? *J Gen Intern Med*. 2015;31(1):7–8.
  35. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, O’Keefe JH. Not All Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Are Equal: Focus on Ramipril and Perindopril. *Postgrad Med*

- [Internet]. 2013;125(4):154–68. Available from:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3810/pgm.2013.07.2687>
36. Watanabe Y, Takasugi E, Shitakura K, Okajima K, Hota N, Kubo Y, et al. Administration of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Improves Vascular Function and Urinary Albumin Excretion in Low-Risk Essential Hypertensive Patients Receiving Anti-Hypertensive Treatment with Calcium Channel Blockers. Organ-Protecting Effects. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(4):246–54.
  37. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2088–97.
  38. Izzo JL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Hypertens*. 2011;13(9):667–75.
  39. Gonzaga CC, Passarelli Junior O, Amodeo C. Interações medicamentosas: inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, inibidores diretos da renina. (AU). *Rev bras Hipertens* [Internet]. 2009;16(4):221–5. Available from:  
<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/16-4/07-interacoes.pdf>
  40. Sica DA. The evolution of renin-angiotensin blockade: Angiotensin-converting enzyme inhibitors as the starting point. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(2):67–73.
  41. Abraham HMA, White CM, White WB. The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. *NIH Public Access*. 2016;38(1):33–54.
  42. Zaiken K, Hudd TR, Cheng JWM. A Review of the Use of Angiotensin Receptor Blockers for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Essential Hypertension Without Compelling Indications. *Ann Pharmacother*. 2013;47(5):686–93.
  43. Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol*

- Rev [Internet]. 2013;65(2):809–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23487168>
44. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin receptor blockers: pharmacology, efficacy, and safety. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(9):677–86.
  45. Israili ZH, Velasco M, Bermúdez V. Direct renin inhibitors as antihypertensive agents. *Am J Ther* [Internet]. 2010;17(3):237–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479579>
  46. Chaudhary K, Nistala R, Adam W-C. Is there a future for direct renin inhibitors? *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2010;19(5):653–61. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543784.10.3.417>
  47. Robles NR, Cerezo I, Hernandez-Gallego R. Renin–Angiotensin System Blocking Drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet]. 2014;19(1):14–33. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1074248413501018>
  48. Fisher ND, Meagher EA. Renin Inhibitors. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2011;13(9):662–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1751-7176.2011.00514.x>
  49. De La Sierra A, Salazar J. What is the role of direct renin inhibitors in the treatment of the hypertensive diabetic patient? *Adv Ther*. 2011;28(9):716–27.
  50. Azizi M, Ménard J. Renin inhibitors and cardiovascular and renal protection: An endless quest? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(2):145–53.
  51. Burnier M, Vuignier Y, Wuerzner G. State-of-the-art treatment of hypertension : established and new drugs. *Eur Heart J*. 2013;
  52. Akbar S, Alorainy MS. The current status of beta blockers’ use in the management of hypertension. *Saudi Med J*. 2014;35(11):1307–17.
  53. Ripley TL, Saseen JJ. B-Blockers: A Review of Their Pharmacological and Physiological Diversity in Hypertension. *Ann Pharmacother*. 2014;48(6):723–33.
  54. Bortolotto L a., Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. *Rev Bras Hipertens*. 2009;16(4):215–20.
  55. Che Q, Schreiber MJ, Rafey MA. Beta-blockers for hypertension: Are they going

- out of style? *Cleve Clin J Med*. 2009;76(9):533–42.
56. Sica DA. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(1):53–6.
  57. Elliott WJ, Ram CVS. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens*. 2011;13(9):687–9.
  58. Michel B, Menno P, Gregoire W. Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: What is the place of lercanidipine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2009;5(8):981–7. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355048120%5Cnhttp://www.informahealthcare.com/doi/pdf/10.1517/17425250903085135%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1517/17425250903085135%5Cnhttp://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx\\_local?sid=EMBASE&issn](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355048120%5Cnhttp://www.informahealthcare.com/doi/pdf/10.1517/17425250903085135%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1517/17425250903085135%5Cnhttp://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn)
  59. Mccomb MN, Chao JY, Ng TMH. Direct Vasodilators and Sympatholytic Agents. *J Cardiovasc*. 2015;
  60. Wexler R, Pleister A, Raman S V, Borchers JR. Disease Therapeutic Lifestyle Changes for Cardiovascular Disease. *physian Sportsmed*. 2015;40(1):109–15.
  61. Claas SA, Arnett DK. The Role of Healthy Lifestyle in the Primordial Prevention of Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-016-0728-7>
  62. Wrobel MJ, Figge JJ, Izzo JL. Hypertension in diverse populations : a New York State Medicaid clinical guidance document. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2011;5(4):208–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2011.05.003>
  63. Kjeldsen SE, Aksnes TA, Ruilope LM. Clinical Implications of the 2013 ESH / ESC Hypertension Guidelines : Targets , Choice of Therapy , and Blood Pressure Monitoring. 2014;(14):31–43.
  64. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma da Direção Geral Saúde [Internet]. 2011;026/2011:1–14. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0262011-de-29092011-atualizada-a-19032013-jpg.aspx>
  65. Aksnes TA, Skårn SN, Kjeldsen SE. Treatment of hypertension in diabetes : what

- is the best therapeutic option ? *Expert Rev Cardiovasc.* 2012;10(6):727–34.
66. Talreja H, Ruzicka M, McCormick BB. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Patients With Chronic Kidney Disease. 2013;(13):177–88.
  67. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys : unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens [Internet].* 2013;(February):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.55>
  68. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, B??hm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219.
  69. Aronow WS, Faha F. Current treatment of hypertension in patients with coronary artery disease recommended by different guidelines. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;
  70. Kiel RG, Deedwania P. Medical Treatment of Hypertension in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Cardiol Rep.* 2013;
  71. Scantlebury DC, Schwartz GL, Acquah LA, Moser M, Garovic VD. The Treatment of Hypertension During Pregnancy: When Should Blood Pressure Medications Be Started? *Curr Cardiol Rep.* 2014;15(11):1–17.
  72. Brown CM, Garovic VD. Drug Treatment of Hypertension in Pregnancy. 2015;74(3):283–96.
  73. Seely EW, Ecker J. Cardiovascular Management in Pregnancy Chronic Hypertension in Pregnancy. 2014;129:1254–61.
  74. Schäfer H, Villiers JD De, Sudano I, Dischinger S, Theus G, Zilla P, et al. Recommendations for the treatment of hypertension in the elderly and very elderly – a scotoma within international guidelines. *Swiss Med Wkly.* 2012;1–7.
  75. Aronow WS. Office Management of Hypertension in Older Persons. *AJM [Internet].* 2011;124(6):498–500. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.029>

76. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, Joly L, Grodzicki T, Rajkumar C. Polypharmacy in the Aging Patient Management of Hypertension in Octogenarians. 2015;314(2):170–80.
77. Ortega LM, Sedki E, Nayer A. Hypertension in the African American population : A succinct look at its epidemiology , pathogenesis , and therapy. *Rev la Soc Esp Nefrol* [Internet]. 2015;35(2):139–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.05.014>
78. Brewster LM, Seedat YK. Why do hypertensive patients of African ancestry respond better to calcium blockers and diuretics than to ACE inhibitors and  $\beta$  -adrenergic blockers ? A systematic review. *BMC Med* [Internet]. 2013;11(141). Available from: BMC Medicine
79. Adebayo O, Rogers RL. Hypertensive Emergencies in the Emergency Department. *Emerg Med Clin NA* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2015.04.005>
80. Phan DG, Dreyfuss-tubiana C, Blacher J. Vraies et fausses urgences hypertensives. *Presse Med* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.06.005>
81. Muiesan ML, Salvetti M, Amadoro V, Perlini S, Semplicini A, Borghi C, et al. An update on hypertensive emergencies and urgencies. *J Cardiovasc Med*. 2015;16:372–82.
82. Angeloni E. Azilsartan medoxomil in the management of hypertension : an evidence-based review of its place in therapy. Dove Press. 2016;1–10.
83. Vilela-martin JF. Spotlight on valsartan – sacubitril fixed-dose combination for heart failure : the evidence to date. Dove Press. 2016;10:1627–39.
84. Bavishi C, Messerli FH, Kadosh B, Ruilope LM, Kario K. Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension : insights from hypertension and heart failure trials. *Eur Heart J*. 2015;1–7.
85. Hubers SA, Brown NJ. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition. *HHS Public Access*. 2017;133(11):1115–24.
86. Padda RS, Shi Y, Lo C, Zhang S, John SD. Angiotensin-(1-7): A Novel Peptide

- to Treat Hypertension and Nephropathy in Diabetes? *J Diabetes Metab.* 2016;6(10):1–12.
87. Oparil S, Schmieder RE. New Approaches in the Treatment of Hypertension. *Circ Res.* 2015;116(6):1074–95.
  88. Hargovan M, Ferro A. Aldosterone synthase inhibitors in hypertension : current status and future possibilities. *J R Soc Med Cardiovasc Dis.* 2014;0(0):1–9.
  89. Mendes AP. Acompanhamento do doente hipertenso na farmácia I Educar na prevenção e tratamento. *Cent Informação do Medicam.* 2015;4–5.
  90. 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.
  91. Figueiredo IV, Castel-Branco M, Fernandez-Llimós F, Caramona M. O Farmacêutico clínico - A evidência da sua intervenção. *Cent Informação do Medicam.* 2014;
  92. Carter BL, Zillich AJ, Elliott WJ. How Pharmacists Can Assist Physicians With Controlling Blood Pressure. *J Clin Hypertens.* 2003;5:31–7.
  93. McAlister F, SR M, Padwal R, Fradette M, Thompson A. Pharmacists' role in hypertension management. 2014;8(1):8–11.

## Anexos

### A1. Opções terapêuticas preferenciais em função de determinadas patologias ou situações clínicas

	Situação clínica	Fármacos
<b>Lesão subclínica dos órgãos- alvo</b>	Hipertrofia ventricular esquerda	IECA, BCC, ARA
	Aterosclerose assintomática	BCC, IECA
	Microalbuminúria	IECA, ARA
	Disfunção renal	IECA, ARA
<b>Doença Clínica</b>	AVC	Qualquer anti-hipertensor
	Enfarte do miocárdio	BB, IECA, ARA
	Angina de peito	BB,BCC
	Insuficiência cardíaca	Diurético, BB, IECA, ARA, espironolactona
	Fibrilação auricular	ARA, IECA, BB, BCC (n/dihidropiridinico)
	Insuficiência renal/ proteinúria	IECA, ARA, diurético da ansa
	Doença arterial periférica	BCC
<b>Outra situação clínica</b>	Hipertensão sistólica isolada; idoso	Diurético, BCC
	Síndrome metabólico	IECA, ARA, BCC
	Diabetes <i>Mellitus</i>	IECA, ARA



## A2. Tratamento anti-hipertensor: contra-indicações absolutas e relativas

Grupo fármaco/terapêutico	Contra-indicações	
	Absolutas	Relativas
<b>Diurético Tiazídico</b>	- Gota	- Síndrome metabólico - Intolerância à gravidez - Gravidez
<b>Diurético poupador de potássio</b>	- Hipercaliemia	-
<b>Bloqueador beta</b>	- Asma; - Bloqueio A-V (2º e 3º grau)	- Doença arterial periférica - Intolerância à glicose - Doença pulmonar crônica - Atletas desportistas
<b>Bloqueador da entrada do cálcio (dihidropiridínico)</b>	-	- Taquiarritmias; - Insuficiência Cardíaca
<b>Bloqueador da entrada do cálcio (verapamil, diltizem)</b>	- Bloqueio A-V (2º e 3º grau) - Insuficiência cardíaca	-
<b>Inibidor da enzima de conversão da angiotensina</b>	- Gravidez - Edema angioneurótico - Hipercaliemia - Estenose bilateral da artéria renal	-
<b>Antagonista do recetor da angiotensina</b>	- Gravidez - Hipercaliemia - Estenose bilateral da artéria renal	-



### A3. Estratificação do risco absoluto

Outros fatores de risco, lesão subclínica de órgão ou patologia	Pressão Arterial (em mmHg)				
	Normal PAS 120-129 ou PAD 80-84	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 90-99	HTA grau 3 PAS > 180 ou PAD > 110
Ausência de outros FR	Risco médio	Risco médio	Risco acrescido baixo	Risco acrescido moderado	Risco acrescido alto
1 ou 2 FR	Risco acrescido baixo	Risco acrescido baixo	Risco acrescido moderado	Risco acrescido moderado	Risco acrescido muito alto
3 ou mais FR, SM, LO ou DM	Risco acrescido moderado	Risco acrescido alto	Risco acrescido alto	Risco acrescido alto	Risco acrescido muito alto
DVC confirmada ou doença renal	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto

Legenda:

DCV: doença cardiovascular

DM: Diabetes *mellitus*

FR: factor de risco

LO: Lesão subclínica de órgão

SM: síndrome metabólica