

## Capítulo 6

# Tratamento medicamentoso

### 6.1 OBJETIVOS

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares<sup>1,2</sup>. Assim, os anti-hipertensivos devem não só reduzir a pressão arterial (PA), mas também os eventos cardiovasculares fatais e não fatais, e, se possível, a taxa de mortalidade. As evidências provenientes de estudos de desfechos clinicamente relevantes, com duração relativamente curta, de três a quatro anos, demonstram redução de morbidade e mortalidade em estudos com diuréticos<sup>3-6</sup> (A), com betabloqueadores<sup>3,4,7,8</sup> (A), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)<sup>6,9-13</sup> (A), bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II (BRA II)<sup>14-20</sup> (A) e com antagonistas dos canais de cálcio (ACC)<sup>6,9,13,21-25</sup> (A), embora a maioria dos estudos utilize, no final, associação de anti-hipertensivos. Esse benefício é observado com a redução da PA *per se* e, com base nos estudos disponíveis até o momento, parece não depender da classe de medicamentos utilizados<sup>26</sup>. Metanálises recentes indicam que esse benefício é de menor monta com betabloqueadores, em especial com atenolol, quando comparado aos demais anti-hipertensivos<sup>27-29</sup>.

### 6.2 PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Os aspectos importantes na escolha do anti-hipertensivo estão na tabela 1. Deve-se explicar aos pacientes, detalhadamente, a ocorrência de possíveis efeitos adversos, a possibilidade de eventuais modificações na terapêutica instituída e o tempo necessário para que o efeito pleno dos medicamentos seja obtido.

### 6.3 ESCOLHA DO MEDICAMENTO

Qualquer medicamento dos grupos de anti-hipertensivos (Tabela 2) comercialmente disponíveis, desde que resguardadas as indicações e contraindicações específicas, pode ser utilizado para o tratamento da hipertensão arterial.

Os anti-hipertensivos comercialmente disponíveis no Brasil, por classes, estão relacionados na tabela 3, enquanto as principais associações medicamentosas podem ser observadas na tabela 4.

**Tabela 1.** Características importantes do anti-hipertensivo

Ser eficaz por via oral
Ser seguro, bem tolerado e com relação de risco-benefício favorável ao paciente
Permitir a administração em menor número possível de tomadas, com preferência para dose única diária
Ser iniciado com as menores doses efetivas preconizadas para cada situação clínica, podendo ser aumentadas gradativamente, ressaltando-se que, quanto maior a dose, maiores serão as probabilidades de efeitos adversos
Não ser obtido por meio de manipulação, pela inexistência de informações adequadas de controle de qualidade, bioequivalência e/ou de interação química dos compostos
Ser considerado em associação para os pacientes com hipertensão em estágios 2 e 3 e para pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular que, na maioria das vezes, não alcançam a meta de redução da pressão arterial preconizada com a monoterapia
Ser utilizado por um período mínimo de quatro semanas, salvo em situações especiais, para aumento de dose, substituição da monoterapia ou mudança das associações em uso
Ter demonstração em ensaios clínicos da capacidade de reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares associadas à hipertensão arterial (característica para preferência de escolha)

**Tabela 2.** Classes de anti-hipertensivos disponíveis para uso clínico

Diuréticos
Inibidores adrenérgicos
Ação central – agonistas alfa-2 centrais
Betabloqueadores – bloqueadores beta-adrenérgicos
Alfabloqueadores – bloqueadores alfa-1 adrenérgicos
Vasodilatadores diretos
Bloqueadores dos canais de cálcio
Inibidores da enzima conversora da angiotensina
Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II
Inibidor direto da renina

## Tratamento medicamentoso

**Tabela 3.** Anti-hipertensivos comercialmente disponíveis no Brasil

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
<b>Diuréticos</b>			
Tiazídicos			
Clortalidona	12,5	25	1
Hidroclorotiazida	12,5	25	1
Indapamida	2,5	5	1
Indapamida SR***	1,5	5	1
Alça			
Bumetanida	0,5	**	1-2
Furosemida	20	**	1-2
Piretanida	6	12	1
Poupadores de potássio			
Amilorida*	2,5	10	1
Espironolactona	25	100	1-2
Triantereno*	50	100	1
<b>Inibidores adrenérgicos</b>			
Ação central			
Alfametildopa	500	1500	2-3
Clonidina	0,2	0,6	2-3
Guanabenz	4	12	2-3
Moxonidina	0,2	0,6	1
Rilmenidina	1	2	1
Reserpina*	12,5	25	1-2
Betabloqueadores			
Atenolol	25	100	1-2
Bisoprolol	2,5	10	1-2
Carvedilol+	12,5	50	1-2
Metoprolol e Metoprolol (ZOK)***	50	200	1-2
Nadolol	40	120	1
Nebivolol++	5	10	1
Propranolol**/Propranolol (LA)***	40/80	240/160	2-3/1-2
Pindolol	10	40	1-2
Alfabloqueadores			
Doxazosina	1	16	1
Prazosina	1	20	2-3
Prazosina XL***	4	8	1
Terazosina	1	20	1-2
<b>Vasodilatadores diretos</b>			
Hidralazina	50	150	2-3
Minoxidil	2,5	80	2-3
<b>Bloqueadores dos canais de cálcio</b>			
Fenilalquilaminas			
Verapamil Retard***	120	480	1-2
Benzotiazepinas			
Diltiazem AP, SR ou CD***	180	480	1-2
Diidropiridinas			
Anlodipino	2,5	10	1
Felodipino	5	20	1-2
Isradipino	2,5	20	2
Lacidipino	2	8	1
Lercanidipino	10	30	1
Manidipino	10	20	1
Nifedipino Oros***	30	60	1
Nifedipino Retard***	20	60	2-3
Nisoldipino	5	40	1-2
Nitrendipino	10	40	2-3

**Tabela 3.** Anti-hipertensivos comercialmente disponíveis no Brasil (continuação)

<b>Inibidores da enzima conversora de angiotensina</b>			
Benazepril	5	20	1
Captopril	25	150	2-3
Cilazapril	2,5	5	1
Delapril	15	30	1-2
Enalapril	5	40	1-2
Fosinopril	10	20	1
Lisinopril	5	20	1
Perindopril	4	8	1
Quinapril	10	20	1
Ramipril	2,5	10	1
Trandolapril	2	4	1
<b>Bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub></b>			
Candesartana	8	32	1
Irbesartana	150	300	1
Losartana	25	100	1
Olmesartana	20	40	1
Telmisartana	40	160	1
Valsartana	80	320	1
<b>Inibidor direto da renina</b>			
Alisquireno	150	300	1

\* Medicamentos comercializados apenas em associações a outros anti-hipertensivos.

\*\* Dose máxima variável de acordo com a indicação médica.

\*\*\* Retard, SR, ZOK, Oros, XL, LA, AP, SR e CD: formas farmacêuticas de liberação prolongada ou controlada.

+ Alfa-1 e betabloqueador adrenérgico.

\*\* Betabloqueador e liberador de óxido nítrico.

**Tabela 4.** Combinações fixas de anti-hipertensivos disponíveis no Brasil

Associações	Posologia (mg)
<b>Diurético + Diurético</b>	
Clortalidona + Amilorida	25 + 5
Espironolactona + Hidroclorotiazida	50 + 50
Furosemida + Amilorida	40 + 10
Furosemida + Espironolactona	20 + 100
Hidroclorotiazida + Amilorida	25 + 2,5 50 + 5
Hidroclorotiazida + Triantereno	50 + 50
<b>Inibidor adrenérgico de ação central + Diurético</b>	
Alfametildopa + Hidroclorotiazida	250 + 15
Reserpina + Clortalidona	25 + 50
<b>Betabloqueador + Diuréticos</b>	
Atenolol + Clortalidona	25 + 12,5 50 + 12,5 100 + 25
Bisoprolol + Hidroclorotiazida	2,5 + 6,25 5 + 6,25 10 + 6,25
Metoprolol + Hidroclorotiazida	100 + 12,5
Metoprolol ZOK*** + Hidroclorotiazida	95 + 12,5
Pindolol + Clopamida	10 + 5
Propranolol + Hidroclorotiazida	40 + 25 80 + 12,5 80 + 25

**Tabela 4.** Combinações fixas de anti-hipertensivos disponíveis no Brasil (continuação)

<b>Inibidores da enzima conversora da angiotensina + Diuréticos</b>	
Benazepril + Hidroclorotiazida	5 + 6,25 10 + 12,5
Captopril + Hidroclorotiazida	50 + 25
Cilazapril + Hidroclorotiazida	5 + 12,5
Enalapril + Hidroclorotiazida	10 + 25 20 + 12,5 50 + 25
Fosinopril + Hidroclorotiazida	10 + 12,5
Lisinopril + Hidroclorotiazida	10 + 12,5 20 + 12,5
Perindopril + Indapamida	4 + 1,25
Ramipril + Hidroclorotiazida	5 + 12,5 5 + 25
<b>Bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> + Diurético</b>	
Candesartana + Hidroclorotiazida	8 + 12,5 16 + 12,5
Irbesartana + Hidroclorotiazida	150 + 12,5 300 + 12,5 300 + 25
Losartana + Hidroclorotiazida	50 + 12,5 50 + 25 100 + 25
Olmesartana + Hidroclorotiazida	20 + 12,5 40 + 12,5 40 + 25
Telmisartana + Hidroclorotiazida	40 + 12,5 80 + 12,5 80 + 25
Valsartana + Hidroclorotiazida	80 + 12,5 160 + 12,5 160 + 25 320 + 12,5 320 + 25
<b>Inibidor direto da renina + Diurético</b>	
Alisquireno + Hidroclorotiazida	150 + 12,5 150 + 25 300 + 12,5 300 + 25
<b>Bloqueadores dos canais de cálcio + Betabloqueador</b>	
Nifedipino + Atenolol	10 + 25 20 + 50
Anlodipino + Atenolol	5 + 25 5 + 50
<b>Bloqueadores dos canais de cálcio + Inibidores da enzima conversora da angiotensina</b>	
Anlodipino + Benazepril	2,5 + 10 5 + 10 5 + 20
Anlodipino + Enalapril	2,5 + 10 5 + 10 5 + 20
Anlodipino + Ramipril	2,5 + 5 5 + 5 5 + 10 10 + 10
Manidipino + Delapril	10 + 30

**Tabela 4.** Combinações fixas de anti-hipertensivos disponíveis no Brasil (continuação)

<b>Bloqueadores dos canais de cálcio + Bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub></b>	
Anlodipino + Losartana	2,5 + 50 5 + 50 5 + 100
Anlodipino + Olmesartana	5 + 20 5 + 40 10 + 40
Anlodipino + Valsartana	5 + 80 5 + 160 5 + 320 10 + 160 10 + 320
<b>Bloqueadores dos canais de cálcio + Bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> + Diurético</b>	
Anlodipino + Valsartana + Hidroclorotiazida	5 + 160 + 12,5 5 + 160 + 25 10 + 160 + 12,5 10 + 160 + 25

### 6.3.1 DIURÉTICOS

O mecanismo de ação anti-hipertensiva dos diuréticos se relaciona inicialmente aos seus efeitos diuréticos e natriuréticos, com diminuição do volume extracelular. Posteriormente, após cerca de quatro a seis semanas, o volume circulante praticamente se normaliza e há redução da resistência vascular periférica. Os diuréticos são eficazes no tratamento da hipertensão arterial, tendo sido comprovada sua eficácia na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares<sup>3-6</sup> (A). Para uso como anti-hipertensivos, são preferidos os diuréticos tiazídicos e similares, em baixas doses. Os diuréticos de alça são reservados para situações de hipertensão associada à insuficiência renal com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (D) e na insuficiência cardíaca com retenção de volume. Em pacientes com aumento do volume extracelular (insuficiências cardíaca e renal), o uso associado de diurético de alça e tiazídico pode ser benéfico tanto para o controle do edema quanto da PA, ressaltando-se o risco maior de eventos adversos. Os diuréticos poupadores de potássio apresentam pequena eficácia diurética, mas, quando associados aos tiazídicos e aos diuréticos de alça, são úteis na prevenção e no tratamento de hipopotassemia. Seu uso em pacientes com redução da função renal poderá acarretar em hiperpotassemia.

#### Principais reações adversas

Hipopotassemia, por vezes acompanhada de hipomagnesemia, que pode induzir arritmias ventriculares, e hiperuricemia. O emprego de baixas doses diminui o risco de efeitos adversos, sem prejuízo da eficácia anti-hipertensiva especialmente quando em associação com outros anti-hipertensivos. Os diuréticos também podem provocar intolerância à glicose, aumentar o risco do

aparecimento do diabetes melito, além de promover aumento de triglicérides, efeitos esses, em geral, dependentes da dose.

### 6.3.2 INIBIDORES ADRENÉRGICOS

#### 6.3.2.1 Ação central

Atuam estimulando os receptores alfa-2-adrenérgicos pré-sinápticos no sistema nervoso central, reduzindo o tônus simpático, como fazem a alfametildopa, a clonidina e o guanabeno e/ou os inibidores dos receptores imidazolidínicos, como a moxonidina e a rilmenidina.

Seu efeito hipotensor como monoterapia é, em geral, discreto (B). Entretanto, podem ser úteis em associação com medicamentos de outros grupos, particularmente quando há evidência de hiperatividade simpática.

A experiência favorável em relação à segurança do binômio materno-fetal recomenda a alfametildopa como agente de escolha para tratamento da hipertensão das grávidas.

Não interferem na resistência periférica à insulina ou no perfil lipídico.

#### Principais reações adversas

São, em geral, decorrentes da ação central, como sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual. A frequência é um pouco menor com os inibidores de receptores imidazolidínicos.

A alfametildopa pode provocar ainda, embora com pequena frequência, galactorreia, anemia hemolítica e lesão hepática, sendo contraindicada se houver insuficiência hepática.

No caso da clonidina, destaca-se a hipertensão rebote, quando da suspensão brusca da medicação e da ocorrência mais acentuada de boca seca.

#### 6.3.2.2 Betabloqueadores

Seu mecanismo anti-hipertensivo envolve diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção de renina, readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. Betabloqueadores de geração mais recente (3ª geração) como o carvedilol e o nebivolol, diferentemente dos betabloqueadores de 1ª e 2ª gerações, também proporcionam vasodilatação, que, no caso do carvedilol, decorre em grande parte do efeito de bloqueio concomitante do receptor alfa-1 adrenérgico<sup>30,31</sup> e, no caso de nebivolol, de aumento da síntese e liberação endotelial de óxido nítrico<sup>30,32</sup>.

São eficazes no tratamento da hipertensão arterial, entretanto, a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares é bem documentada em grupos de pacientes com idade inferior a 60 anos<sup>3,4,7,8</sup> (A). Estudos e metanálises recentes<sup>27-29</sup> não têm apontado redução de desfechos relevantes, principalmente acidente vascular encefálico, em pacientes com idade superior a 60 anos, situação em que o uso dessa classe de medicamentos seria reservada para situações especiais como nos portadores

de coronariopatia, com disfunção sistólica, arritmias cardíacas ou infarto do miocárdio prévio<sup>33</sup> (A). Estudos de desfecho com carvedilol, metoprolol, bisoprolol e, recentemente, com nebivolol têm demonstrado que esses fármacos são úteis na redução de mortalidade e morbidade cardiovasculares de pacientes com insuficiência cardíaca hipertensos ou não independentemente da faixa etária<sup>34-37</sup>. O propranolol se mostra também útil em pacientes com tremor essencial, síndromes hipercinéticas, cefaleia de origem vascular e naqueles com hipertensão portal.

#### Principais reações adversas

Broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual.

Betabloqueadores de 1ª e 2ª gerações podem acarretar também intolerância à glicose, induzir o aparecimento de novos casos de diabetes, hipertrigliceridemia com elevação do LDL-colesterol e redução da fração HDL-colesterol. O impacto sobre o metabolismo da glicose é potencializado quando são utilizados em combinação com diuréticos. O efeito sobre o metabolismo lipídico parece estar relacionado à dose e à seletividade, sendo de pequena monta com o uso de baixas doses de betabloqueadores cardiosseletivos.

Diferentemente, betabloqueadores de 3ª geração como o carvedilol e o nebivolol têm impacto neutro ou até podem melhorar o metabolismo da glicose e lipídico possivelmente em decorrência do efeito de vasodilatação com diminuição da resistência à insulina e melhora da captação de glicose pelos tecidos periféricos<sup>38</sup>. Estudos com o nebivolol também têm apontado para uma menor interferência na função sexual<sup>39</sup>, possivelmente em decorrência do efeito sobre a síntese de óxido nítrico endotelial.

A suspensão brusca dos betabloqueadores pode provocar hiperatividade simpática, com hipertensão rebote e/ou manifestações de isquemia miocárdica, sobretudo em hipertensos com PA prévia muito elevada. Devem ser utilizados com cautela em pacientes com doença vascular de extremidade.

Os betabloqueadores de 1ª e 2ª são formalmente contraindicados a pacientes com asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.

#### 6.3.2.3 Alfabloqueadores

Apresentam efeito hipotensor discreto em longo prazo como monoterapia, devendo, portanto, ser associados com outros anti-hipertensivos. Podem induzir ao aparecimento de tolerância, o que exige o uso de doses gradativamente crescentes. Têm a vantagem de propiciar melhora discreta no metabolismo lipídico e glicídico e dos sintomas de pacientes com hipertrofia prostática benigna.

**Principais reações adversas**

Hipotensão postural, mais evidente com a primeira dose, sobretudo se a dose inicial for alta, palpitações e, eventualmente, astenia. No estudo ALLHAT, a comparação entre o alfabloqueador doxazosina e a clortalidona indicou a maior ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva, no grupo tratado com a doxazosina. A partir dessas conclusões, estabeleceu-se a ideia de que o alfabloqueador testado nesse estudo não deva ser medicamento de primeira escolha para o tratamento da hipertensão<sup>40</sup> (A).

**6.3.3 VASODILADORES DIRETOS**

Atuam sobre a musculatura da parede vascular, promovendo relaxamento muscular com consequente vasodilatação e redução da resistência vascular periférica. São utilizados em associação com diuréticos e/ou betabloqueadores. Hidralazina e minoxidil são dois dos principais representantes desse grupo.

**Principais reações adversas**

Pela vasodilatação arterial direta, promovem retenção hídrica e taquicardia reflexa, o que contraindica seu uso como monoterapia.

**6.3.4 ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO**

A ação anti-hipertensiva decorre da redução da resistência vascular periférica por diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares. Apesar do mecanismo final comum, esse grupo é dividido em três subgrupos, com características químicas e farmacológicas diferentes: fenilalquilaminas, benzotiazepinas e di-hidropiridinas.

São anti-hipertensivos eficazes e reduzem a morbidade e a mortalidade cardiovasculares<sup>6,9,13,21-25</sup> (A). Deve-se dar preferência aos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) de longa duração de ação intrínseca ou por formulação galênica que permita uma liberação controlada. Estudo de desfecho reafirmou a eficácia, a tolerabilidade e a segurança do uso dessa classe de medicamentos no tratamento da hipertensão arterial de pacientes com doença coronariana<sup>41</sup>. Não são recomendados agentes de curta duração.

**Principais reações adversas**

Cefaleia, tontura, rubor facial – mais frequente com di-hidropiridínicos de curta ação – e edema de extremidades, sobretudo maleolar. Esses efeitos adversos são, em geral, dose-dependentes. Mais raramente, podem induzir à hipertrofia gengival. Os di-hidropiridínicos de ação curta provocam importante estimulação simpática reflexa, sabidamente deletéria para o sistema cardiovascular. Verapamil e diltiazem podem provocar depressão miocárdica e bloqueio atrioventricular. Obstipação intestinal é observada, particularmente, com verapamil.

**6.3.5 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA**

Agem fundamentalmente pela inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueando a transformação da angio-

tensina I em II no sangue e nos tecidos, embora outros fatores possam estar envolvidos nesse mecanismo de ação.

São eficazes no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), reduzindo a morbidade e a mortalidade cardiovasculares nos hipertensos<sup>6,7,10,13,42</sup> (A), pacientes com insuficiência cardíaca<sup>43-45</sup> (A), com infarto agudo do miocárdio, em especial quando apresentam baixa fração de ejeção<sup>11,45-47</sup> (A), de alto risco para doença aterosclerótica<sup>11</sup> (A), sendo também úteis na prevenção secundária do acidente vascular encefálico<sup>12</sup> (A). Quando administrados em longo prazo, os IECAs retardam o declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética ou de outras etiologias<sup>48-50</sup> (A).

**Principais reações adversas**

Tosse seca, alteração do paladar e, mais raramente, reações de hipersensibilidade com erupção cutânea e edema angioneurótico.

Em indivíduos com insuficiência renal crônica, podem eventualmente agravar a hiperpotassemia. Em pacientes com hipertensão renovascular bilateral ou unilateral associada a rim único, podem promover redução da filtração glomerular com aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina.

Seu uso em pacientes com função renal reduzida pode causar aumento de até 30% da creatinemia, mas em longo prazo prepondera seu efeito nefroprotetor<sup>51</sup>.

Seu uso é contraindicado na gravidez pelo risco de complicações fetais. Dessa forma, seu emprego deve ser cauteloso e frequentemente monitorado em adolescentes e mulheres em idade fértil.

**6.3.6 BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II**

Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA II) antagonizam a ação da angiotensina II por meio do bloqueio específico de seus receptores AT1. São eficazes no tratamento da hipertensão. No tratamento da hipertensão arterial, especialmente em populações de alto risco cardiovascular ou com comorbidades, proporcionam redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares<sup>14-20</sup> (A). Estudos também comprovam seu efeito benéfico em insuficiência cardíaca congestiva<sup>52-54</sup> (A) e são úteis na prevenção do acidente vascular cerebral<sup>14,15,55,56</sup> (A). São nefroprotetores no paciente com diabetes melito do tipo 2 com nefropatia estabelecida<sup>57-59</sup> (A) e incipiente<sup>60</sup> (A). Metanálise recente aponta para equivalência entre BRA II e IECA na redução de eventos coronarianos<sup>61</sup> e superioridade dos BRA II na proteção cerebrovascular<sup>61</sup>, contrapondo-se a metanálises anteriores que indicavam redução de eventos coronarianos apenas com os inibidores da ECA<sup>62,63</sup>. O tratamento com BRA II, assim como o uso de IECA, vem sendo associado a uma menor incidência de novos casos de diabetes melito do tipo II<sup>14,16,18,64,65</sup> (A).

**Principais reações adversas**

Os bloqueadores do receptor AT1 apresentam bom perfil de tolerabilidade.

## Tratamento medicamentoso

Foram relatadas tontura e, raramente, reação de hipersensibilidade cutânea (“rash”). As precauções para seu uso são semelhantes às descritas para os IECAs.

## 6.3.7 INIBIDORES DIRETOS DA RENINA

Alisquireno, único representante da classe atualmente disponível para uso clínico, promove uma inibição direta da ação da renina com consequentemente diminuição da formação de angiotensina II<sup>66,67</sup>. Especulam-se ainda outras ações, como redução da atividade plasmática de renina<sup>67</sup>, bloqueio de um receptor celular próprio de renina/prorenina<sup>67-69</sup> e diminuição da síntese intracelular de angiotensina II<sup>70,71</sup>.

Estudos de eficácia anti-hipertensiva comprovam sua capacidade em monoterapia de redução da PA de intensidade semelhante à dos demais anti-hipertensivos<sup>72-74</sup>. Estudos clínicos de curta duração indicam efeito benéfico na redução de morbidade cardiovascular e renal, hipertrofia de ventrículo esquerdo e proteinúria<sup>75-77</sup>. São aguardados os resultados de estudos de desfecho com avaliação do impacto desse medicamento na mortalidade e morbidade cardiovascular e renal.

*Principais reações adversas*

Apresentam boa tolerabilidade.

*Rash* cutâneo, diarreia (especialmente com doses elevadas, acima de 300 mg/dia), aumento de CPK e tosse são os eventos mais frequentes, porém em geral com incidência inferior a 1%. Contraindicado seu uso na gravidez.

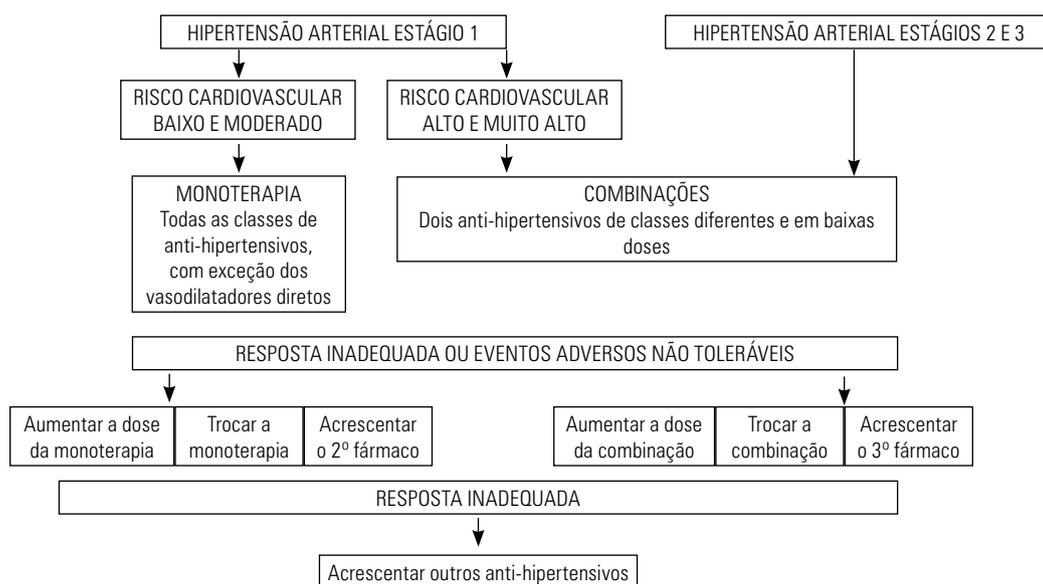
## 6.4 ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

## 6.4.1. MONOTERAPIA

A monoterapia pode ser a estratégia anti-hipertensiva inicial para pacientes com hipertensão arterial estágio 1 e com risco cardiovascular baixo a moderado.

O tratamento deve ser individualizado e a escolha inicial do medicamento como monoterapia deve basear-se nos seguintes aspectos: a) capacidade de o agente escolhido reduzir morbidade e mortalidade cardiovasculares; b) perfil de segurança do medicamento c) mecanismo fisiopatológico predominante no paciente a ser tratado; d) características individuais; e) doenças associadas; f) condições socioeconômicas. Com base nesses critérios, as classes de anti-hipertensivos atualmente consideradas preferenciais para o controle da PA em monoterapia inicial são: a) diuréticos<sup>3-6</sup> (A); b) betabloqueadores<sup>3,4,7,8</sup> (A) (com as ressalvas já apontadas na seção 6.3); c) bloqueadores dos canais de cálcio<sup>6,9,13,21-25</sup> (A); d) inibidores da ECA<sup>6,8-13</sup> (A); e) bloqueadores do receptor AT1<sup>14-20</sup> (A). Alisquireno pode ser considerado como opção para o tratamento inicial em monoterapia dos pacientes com hipertensão estágio 1 com risco cardiovascular baixo a moderado<sup>72-74</sup>, ressaltando-se que até o presente momento não estão disponíveis estudos que demonstrem redução de mortalidade cardiovascular com o seu uso.

A posologia deve ser ajustada até que se consiga redução da PA pelo menos a um nível inferior a 140/90 mmHg<sup>1,2,78</sup> (A). Se o objetivo terapêutico não for conseguido com a monoterapia inicial, três condutas são possíveis: a) se o resultado for parcial ou nulo, mas sem reação adversa, recomenda-se aumentar a dose do medicamento em uso ou associar anti-hipertensivo de outro grupo terapêutico; b) quando não se obtiver efeito terapêutico na dose máxima preconizada, ou se surgirem eventos adversos não toleráveis, recomenda-se a substituição do anti-hipertensivo inicialmente utilizado; c) se ainda assim a resposta for inadequada, devem-se associar dois ou mais medicamentos (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma para o tratamento da hipertensão arterial.

#### 6.4.2 TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSIVA COMBINADA

Com base em evidências de vários estudos mostrando que em cerca de dois terços dos casos a monoterapia não foi suficiente para atingir as reduções de pressão previstas, e diante da demonstração de que valores da PA mais baixos (130/80 mmHg) podem ser benéficos para pacientes com características peculiares: a) de alto e muito alto risco cardiovascular<sup>14,16,78,79</sup> (A); b) diabéticos<sup>15,79,80,81</sup> (A); c) com doença renal crônica<sup>57,58,59,82</sup> mesmo que em fase incipiente<sup>60</sup> (A); d) em prevenção primária<sup>79,83</sup> (B) e secundária<sup>12,56</sup> (A) de acidente vascular encefálico, há clara tendência atual para a introdução mais precoce de terapêutica combinada de anti-hipertensivos como primeira medida medicamentosa, sobretudo nos pacientes com hipertensão em estágios 2 e 3 e para aqueles com hipertensão arterial estágio 1, mas com risco cardiovascular alto e muito alto (Figura 1).

As associações de anti-hipertensivos (Tabela 5) devem seguir a lógica de não combinar medicamentos com mecanismos de ação similares, com exceção da combinação de diuréticos tiazídicos e de alça com poupadores de potássio. Tais associações de anti-hipertensivos podem ser feitas por meio de medicamentos em separado ou por associações em doses fixas.

**Tabela 5.** Associações reconhecidas como eficazes

Diuréticos com outros diuréticos de diferentes mecanismos de ação
Diuréticos com simpatolíticos de ação central
Diuréticos com betabloqueadores
Diuréticos com inibidores da enzima conversora de angiotensina
Diuréticos com bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II
Diuréticos com inibidor direto da renina
Diuréticos com bloqueadores dos canais de cálcio
Bloqueadores dos canais de cálcio com betabloqueadores
Bloqueadores dos canais de cálcio com inibidores da enzima conversora de angiotensina
Bloqueadores dos canais de cálcio com bloqueadores do receptor AT1
Bloqueadores dos canais de cálcio com inibidor direto da renina

A eficácia anti-hipertensiva dessas diferentes associações parece ser semelhante, embora sejam escassos os estudos que avaliaram de forma comparativa direta o tratamento com cada uma dessas combinações.

Recentemente um estudo de desfechos relevantes avaliou de forma comparativa, em pacientes de alto risco cardiovascular, o impacto do tratamento com a combinação fixa de um IECA com um diurético e com um BCC, tendo sido demonstrado que, para o mesmo grau de redução de controle da PA, a combinação do IECA com o BCC foi mais eficaz em reduzir a morbidade e mortalidade cardiovasculares<sup>84</sup> e a progressão da doença renal<sup>85</sup>.

O emprego da combinação de betabloqueadores e diuréticos deve ser cauteloso em pacientes com — ou altamente predispostos a apresentar — distúrbios metabólicos, especialmente glicídicos.

O uso da combinação de inibidor da ECA e bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II em pacientes hipertensos, além de não adicionar benefício cardiovascular quando comparado aos medicamentos usados em separado, aumentou o risco de eventos adversos<sup>20</sup>, não estando, portanto, indicado. Exceção se faz em relação àqueles com insuficiência cardíaca classes 3 e 4 da NYHA<sup>52,53</sup> ou com proteinúria<sup>86,87</sup> e, mesmo assim, devem ser usados com cautela.

Algumas associações destacadas na tabela 4 também estão disponíveis no mercado em doses fixas. Seu emprego, desde que criterioso, pode ser útil por simplificar o esquema posológico, reduzindo o número de comprimidos administrados e, assim, estimulando a adesão ao tratamento.

Se o objetivo terapêutico não for conseguido com a combinação inicial, três condutas são possíveis: a) se o resultado for parcial ou nulo, mas sem reação adversa, recomenda-se aumentar a dose da combinação em uso ou associar um terceiro anti-hipertensivo de outra classe; b) quando não se obtiver efeito terapêutico na dose máxima preconizada, ou se surgirem eventos adversos não toleráveis, recomenda-se a substituição da combinação; c) se ainda assim a resposta for inadequada, devem-se associar outros anti-hipertensivos (Figura 1).

Quando já estão sendo usados pelo menos dois medicamentos, o uso de um diurético é fundamental.

Pacientes aderentes ao tratamento e não responsivos à tríplex terapia otimizada que inclua um diurético caracterizam a situação clínica de hipertensão resistente. Nessa situação clínica, deverá ser avaliada a presença de fatores que dificultam o controle da PA, tais como ingestão excessiva de sal, álcool, obesidade, uso de fármacos com potencial de elevar a PA, síndrome de apneia obstrutiva do sono e de formas secundárias de hipertensão arterial, procedendo a correção desses fatores. Se ausentes ou se a PA persistir elevada mesmo após a correção dos fatores de agravamento do quadro hipertensivo, a adição de espironolactona e de simpatolíticos centrais e betabloqueadores ao esquema terapêutico tem-se mostrado útil<sup>88</sup>. Reserva-se, para pacientes que não responderam adequadamente à estratégia proposta, a adição de vasodilatadores diretos como hidralazina e minoxidil, que devem ser usados em combinação com diuréticos e betabloqueadores.

#### 6.4.3 OUTRAS CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DA TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSIVA

Com relação ao tratamento anti-hipertensivo, deve-se também considerar:

- O esquema anti-hipertensivo deve manter a qualidade de vida do paciente, de modo a estimular a adesão às recomendações prescritas.
- Existem evidências de que, para hipertensos com a PA controlada, a prescrição de ácido acetilsalicílico em bai-

## Tratamento medicamentoso

as doses (75 mg) diminui a ocorrência de complicações cardiovasculares, desde que não haja contra-indicação para o seu uso e que os benefícios superem os eventuais riscos da sua administração<sup>79,89</sup> (A).

- c) Em decorrência da necessidade de tratamento crônico da hipertensão arterial, o Sistema Único de Saúde (SUS) deve garantir o fornecimento contínuo de, pelo menos,

um representante de cada uma das cinco principais classes de anti-hipertensivos comumente usados.

## 6.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É importante conhecer as principais interações de anti-hipertensivos e medicamentos de uso contínuo que podem ser prescritos para o paciente hipertenso (Tabela 6).

**Tabela 6.** Anti-hipertensivos: interações medicamentosas

Anti-hipertensivo	Medicamentos	Efeitos
<b>Diuréticos</b>		
Tiazídicos e de alça	Digitálicos Anti-inflamatórios esteroides e não esteroides Hipoglicemiantes orais Lítio	Intoxicação digitálica por hipopotassemia Antagonismo do efeito diurético Efeito diminuído pelos tiazídicos Aumento dos níveis séricos do lítio
Poupadores de potássio	Suplementos de potássio e inibidores da enzima conversora de angiotensina	Hipercalemia
<b>Inibidores adrenérgicos</b>		
Ação central	Antidepressivos tricíclicos	Redução do efeito anti-hipertensivo
Betabloqueadores	Insulina e hipoglicemiantes orais  Amiodarona quinidina Cimetidina Cocaína Vasoconstritores nasais Diltiazem, verapamil Dipiridamol Anti-inflamatórios esteroides e não esteroides Diltiazem, verapamil, betabloqueadores e medicamentos de ação central	Redução dos sinais de hipoglicemia e bloqueio da mobilização de glicose Bradicardia Redução da depuração hepática de propranolol e metoprolol Potencialização do efeito da cocaína Facilitação do aumento da pressão pelos vasoconstritores nasais Bradicardia, depressão sinusal e atrioventricular Bradicardia Antagonismo do efeito hipotensor Hipotensão
<b>Inibidores da enzima conversora de angiotensina</b>		
	Suplementos e diuréticos poupadores de potássio Ciclosporina Anti-inflamatórios esteroides e não esteroides Lítio Antiácidos Hipoglicemiantes da classe dos inibidores da enzima DPP4	Hipercalemia Aumento dos níveis de ciclosporina Antagonismo do efeito hipotensor Diminuição da depuração do lítio Redução da biodisponibilidade do captopril Aumento do risco de angioedema associado ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina
<b>Bloqueadores dos canais de cálcio</b>		
	Digoxina Bloqueadores de H <sub>2</sub> Ciclosporina  Teofilina, prazosina Moxonidina	Verapamil e diltiazem aumentam os níveis de digoxina Aumento dos níveis dos bloqueadores dos canais de cálcio Aumento do nível de ciclosporina, a exceção de anlodipino e felodipino Níveis aumentados com verapamil Hipotensão
<b>Bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub></b>		
	Moxonidina Suplementos e diuréticos poupadores de potássio	Hipotensão com losartana Hipercalemia
<b>Inibidor direto da renina</b>		
	Ciclosporina e cetoconazol Furosemida  Suplementos e diuréticos poupadores de potássio	Aumento da concentração plasmática de alisquireno Redução da biodisponibilidade da furosemida – redução do efeito natriurético Hipercalemia

## 6.6 ADESÃO AO TRATAMENTO

A adesão ao tratamento é definida como o grau de coincidência entre a prescrição e o comportamento do paciente. Vários são os determinantes para não adesão ao tratamento<sup>90-92</sup> (Tabela 7).

**Tabela 7.** Principais determinantes da não adesão ao tratamento anti-hipertensivo

1. Falta de conhecimento por parte do paciente sobre a doença ou de motivação para tratar uma doença assintomática e crônica
2. Baixo nível socioeconômico, aspectos culturais e crenças erradas adquiridas em experiências com a doença no contexto familiar, e baixa autoestima
3. Relacionamento inadequado com a equipe de saúde
4. Tempo de atendimento prolongado, dificuldade na marcação de consultas, falta de contato com os faltosos e com aqueles que deixam o serviço
5. Custo elevado dos medicamentos e ocorrência de efeitos indesejáveis
6. Interferência na qualidade de vida após início do tratamento

Os percentuais de controle de PA são muito baixos apesar das evidências de que o tratamento anti-hipertensivo é eficaz em diminuir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares, devido à baixa adesão ao tratamento. Estudos isolados apontam controle de 20% a 40%<sup>93,94</sup>. A taxa de abandono, grau mais elevado de falta de adesão, é crescente conforme o tempo decorrido após o início da terapêutica. A tabela 8 indica sugestões para melhorar a adesão às prescrições para os hipertensos.

A relação médico-paciente deve ser a base de sustentação para o sucesso do tratamento anti-hipertensivo. A participação de vários profissionais da área da saúde, com uma abordagem multidisciplinar, pode facilitar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo e conseqüentemente aumentar o controle da hipertensão arterial (Tabela 8)<sup>95</sup>.

**Tabela 8.** Principais sugestões para a melhor adesão ao tratamento anti-hipertensivo

1. Educação em saúde com especial enfoque sobre conceitos de hipertensão e suas características
2. Orientações sobre os benefícios dos tratamentos, incluindo mudanças de estilo de vida
3. Informações detalhadas e compreensíveis aos pacientes sobre os eventuais efeitos adversos dos medicamentos prescritos e necessidades de ajustes posológicos com o passar do tempo
4. Cuidados e atenções particularizadas de conformidade com as necessidades
5. Atendimento médico facilitado sobretudo no que se refere ao agendamento de consultas

## 6.7 COMPLICAÇÕES HIPERTENSIVAS AGUDAS

PA muito elevada, acompanhada de sintomas, caracteriza uma complicação hipertensiva aguda e requer avaliação clínica adequada, incluindo exame físico detalhado, fundoscopia e

exames complementares, solicitados para avaliação das lesões em órgãos-alvo.

### 6.7.1 URGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

A elevação crítica da PA, em geral pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 120$  mmHg, porém com estabilidade clínica, sem comprometimento de órgãos-alvo, caracteriza o que se convencionou definir como urgência hipertensiva (UH).

Pacientes que cursam com UH estão expostos a maior risco futuro de eventos cardiovasculares se comparados a hipertensos que não a apresentam, fato que evidencia seu impacto no risco cardiovascular de indivíduos hipertensos e enfatiza a necessidade de controle adequado da PA cronicamente<sup>96</sup>. A PA, nesses casos, deverá ser tratada com medicamentos por via oral, buscando-se redução da PA em até 24 horas (D).

Embora a administração sublingual de nifedipino de ação rápida seja amplamente utilizada para esse fim, foram descritos efeitos adversos graves com essa conduta. A dificuldade de controlar o ritmo e o grau de redução da PA, sobretudo quando intensa, pode ocasionar acidentes vasculares encefálicos e coronarianos. O risco de importante estimulação simpática secundária e a existência de alternativas eficazes e mais bem toleradas tornam o uso do nifedipino de curta duração (cápsulas) não recomendável nessa situação. O uso desse medicamento, sobretudo de forma abusiva, foi analisado em parecer técnico do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo: <http://www.cremesp.org.br/> clicar em pareceres (parecer CREMESP 45922 de 2003).

### 6.7.2 EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

É condição em que há elevação crítica da PA com quadro clínico grave, progressiva lesão de órgãos-alvo e risco de morte, exigindo imediata redução da PA com agentes aplicados por via parenteral (D) (Tabela 9).

Há elevação abrupta da PA ocasionando, em território cerebral, perda da autorregulação do fluxo sanguíneo e evidências de lesão vascular, com quadro clínico de encefalopatia hipertensiva, lesões hemorrágicas dos vasos da retina e papiledema.

Habitualmente, apresentam-se com PA muito elevada em pacientes com hipertensão crônica ou menos elevada em pacientes com doença aguda, como em eclâmpsia, glomerulonefrite aguda e em uso de drogas ilícitas como cocaína. Podem estar associadas a acidente vascular encefálico, edema agudo dos pulmões, síndromes isquêmicas miocárdicas agudas e dissecação aguda da aorta. Nesses casos, há risco iminente à vida ou de lesão orgânica grave.

Depois de obtida a redução imediata da PA, deve-se iniciar a terapia anti-hipertensiva de manutenção e interromper a medicação parenteral. A hidralazina é contraindicada nos casos

**Tabela 9.** Medicamentos usados por via parenteral para o tratamento das emergências hipertensivas

Medicamentos	Dose	Início	Duração	Efeitos adversos e precauções	Indicações
Nitroprussiato de sódio (vasodilatador arterial e venoso)	0,25-10 mg/kg/min EV	Imediato	1-2 min	Náuseas, vômitos, intoxicação por cianeto. Cuidado na insuficiência renal e hepática e na pressão intracraniana alta. Hipotensão grave	Maioria das emergências hipertensivas
Nitroglicerina (vasodilatador arterial e venoso)	5-100 mg/min EV	2-5 min	3-5 min	Cefaleia, taquicardia reflexa, taquifilaxia, <i>flushing</i> , meta-hemoglobinemia	Insuficiência coronariana Insuficiência ventricular esquerda
Hidralazina (vasodilatador de ação direta)	10-20 mg EV ou 10-40 mg IM 6/6 h	10-30 min	3-12 h	Taquicardia, cefaleia, vômitos. Piora da angina e do infarto. Cuidado com pressão intracraniana elevada	Eclâmpsia
Metoprolol (bloqueador $\beta$ -adrenérgico seletivo)	5 mg EV (repetir 10/10 min, se necessário até 20 mg)	5-10 min	3-4 h	Bradicardia, bloqueio atrioventricular avançado, insuficiência cardíaca, broncoespasmo	Insuficiência coronariana Dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS)
Esmolol (bloqueador $\beta$ -adrenérgico seletivo de ação ultrarrápida)	Ataque: 500 $\mu$ g/kg Infusão intermitente: 25-50 $\mu$ g/kg/min $\uparrow$ 25 $\mu$ g/kg/min cada 10-20 min Máximo: 300 $\mu$ g/kg/min	1-2 min	1-20 min	Náuseas, vômitos, BAV 1 <sup>a</sup> grau, espasmo brônquico, hipotensão	Dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS) Hipertensão pós-operatória grave
Furosemida (diurético)	20-60 mg (repetir após 30 min)	2-5 min	30-60 min	Hipopotassemia	Insuficiência ventricular esquerda. Situações de hipervolemia
Fentolamina (bloqueador $\alpha$ adrenérgico)	Infusão contínua: 1-5 mg Máximo: 15 mg	1-2 min	3-5 min	Taquicardia reflexa, <i>flushing</i> , tontura, náuseas, vômitos	Excesso de catecolaminas

NPS: nitroprussiato de sódio.

de síndromes isquêmicas miocárdicas agudas e de dissecção aguda de aorta, por induzir ativação simpática, com taquicardia e aumento da pressão de pulso. Em tais situações, indica-se o uso de betabloqueadores e de nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio (C).

Na fase aguda de acidente vascular encefálico, a redução da PA deve ser gradativa e cuidadosa, evitando-se reduções bruscas e excessivas, não havendo consenso para se estabelecer a PA ideal a ser atingida.

## 6.8 ANÁLISE ECONÔMICA DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO BRASIL

A análise de custo-efetividade do tratamento anti-hipertensivo é útil para orientar alocação de recursos dos financiadores do sistema de saúde, tanto públicos como privados, porém não é capaz de responder às questões específicas sobre o impacto orçamentário. Existem modelos econômicos específicos para análise de impacto no orçamento, pelos quais o financiador estima, a partir do número de pessoas beneficiadas e da prevalência da doença em questão, qual será o comprometimento no seu orçamento. Essa análise permite

complementar a tomada de decisão sobre o financiamento da terapêutica para HAS.

Dib *et al.*<sup>97</sup> utilizaram a prevalência de 28,5% (33,6 milhões) de indivíduos hipertensos no ano 2005. Os autores levaram em consideração que aproximadamente 50% dos indivíduos hipertensos não estão diagnosticados<sup>98</sup> e somente 52% encontram-se em tratamento medicamentoso [Projeto Corações do Brasil (*online*). Atlas Corações do Brasil]<sup>99</sup>.

Os grupos de pacientes foram divididos em estágios 1, 2 e 3, com prevalência de 53,3%, 35,7% e 11%, respectivamente.

O custo anual para tratamento da HAS no SUS foi de aproximadamente R\$ 969.231.436,00 e, no Sistema Suplementar de Saúde, de R\$ 662.646.950 (Tabela 10). O custo total com o tratamento da HAS representou 0,08% do produto interno bruto (PIB) brasileiro em 2005 (Tabela 10).

Para subsidiar políticas de saúde em hipertensão, um estudo brasileiro que avaliou taxas de conhecimento e controle da hipertensão arterial e a relação custo-efetividade do tratamento anti-hipertensivo em uma cidade de grande porte do Estado de São Paulo mostrou que o uso de betabloqueador em monoterapia foi o fármaco que proporcionou a melhor taxa de controle da PA, mas que o uso de diurético foi o mais custo-efetivo<sup>100</sup>.

**Tabela 10.** Estimativa dos recursos utilizados com o tratamento da hipertensão arterial sistêmica em 2005

	<b>Sistema Único de Saúde (80%) (R\$)</b>	<b>% total</b>	<b>Sistema Suplementar de Saúde (20%) (R\$)</b>	<b>% total</b>	<b>TOTAL (R\$)</b>
Consulta médica	200.349.916,47	21	278.632.334,16	42	478.982.250,63
Avaliação nutricional	21.116.137,91	2	29.366.814,31	5	50.482.952,22
Exames complementares	160.328.821,93	17	113.551.681,99	17	273.880.503,92
Medicamentos anti-hipertensivos	507.754.332,05	52	181.340.832,87	27	689.095.164,92
Atendimento de urgência	79.682.228,48	8	59.755.287,01	9	139.437.515,49
<b>TOTAL</b>	<b>969.231.436,83</b>		<b>662.646.950,35</b>		<b>1.631.878.387,19</b>

## REFERÊNCIAS

- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;273:1571-6.
- Padwal R, Straus SE, McAlister FA. Cardiovascular risk factors and their impact on decision to treat hypertension: an evidence-based review. *BMJ*. 2001;322:977-80.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1977;277:739-45.
- Wright JM, Lee C-H, Chamber GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug. *CMAJ*. 1999;161:25-32.
- SHEP — Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-64.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcome in high-risk hypertensive patients to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of hypertension: principal results. *BMJ*. 1985;291:97-104.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317:713-20.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2000;356:1955-64.
- Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality on hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;35:1033-41.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;34:1129-33.
- Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention or endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-10.
- Julius S, Kejdelsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients in high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan and amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
- Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR, et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension*. 2006;48(3):385-91.
- Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial (CASE-J). *Hypertension*. 2008;51:1-6.
- Suzuki H, Kanno Y. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients (E-COST). *Hypertens Res*. 2005;28(4):307-14.
- Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. The ONTARGET Investigators. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
- Stassen JA, Fagard R, Thijs L. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic hypertension in Europe (SYST-EUR). *Lancet*. 1997;350:757-64.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-72.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and alpha-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356:359-65.
- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*. 2000;356:1949-54.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Calberg B, Samuelsson O, Lindholm LH: atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004;364:1684-89.
- Lindholm LH, Calberg B, Samuelsson O. Should  $\beta$  blocker remain a first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545-53.
- Bradley H, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for the use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analyses. *J Hypertens*. 2006;24:2131-41.
- Dulin B, Abraham WT. Pharmacology of carvedilol. *Am J Cardiol*. 2004;93(9A):3B-6B.
- Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9(4):269-77.
- De Cree J, Van Nueten L, Geukens H, Verhaegen H. Comparative cardiac haemodynamics of bisoprolol, celiprolol, carvedilol and nebivolol in normal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1992;12(4):159-63.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al.; Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1341-62.
- Doughty RN, White HD. Carvedilol: use in chronic heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(1):21-31.
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshtus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283(10):1295-302.

## Tratamento medicamentoso

36. Rosenberg J, Gustafsson F. Bisoprolol for congestive heart failure. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(2):293-300.
37. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al.; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215-25.
38. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2006;24(3):591-6.
39. Doumas M, Tsakiris A, Douma S, Grigorakis A, Papadopoulos A, Hounta A, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl*. 2006;8(2):177-82.
40. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;283:1967-75.
41. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens*. 2005;23(3):641-8.
42. White WB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: an update. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2009;9(11):876-82.
43. Garg R, Yusuf S. Collaborative Group on ACE-inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995;273:1450-6.
44. Pfeffer MA. Angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure: benefit and perspective. *Am Heart J*. 1993;126(3 Pt 2):789-93.
45. Fletcher MD, Yusuf S, Kober L, et al.; for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet*. 2000;355:1575-81.
46. Palardy M, Ducharme A, O'Meara E. Inhibiting the renin-angiotensin system with ACE inhibitors or ARBs after MI. *Curr Heart Fail Rep*. 2007;4(4):190-7.
47. Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA). *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl J:J52-5.
48. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-562.
49. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(15):939-45.
50. Giatra I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med*. 1997;127:337-45.
51. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160(5):685-93.
52. Cohn JN, Tognoni G on behalf of Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:167-75.
53. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-Overall Program. *Lancet*. 2003;362(9386):759-66.
54. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al.; HEAAL Investigators Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374(9704):1840-8.
55. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, et al.; for the SCOPE study group. Stroke prevention with the angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension. The Study on Cognition and Prognosis in Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1175-80.
56. Schrader J, Luders S, Kulschewsky A, et al. The ACCESS Study, evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke*. 2003;34:1699-703.
57. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
58. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
59. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al.; ONTARGET investigators Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-53.
60. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8, 2001.
61. Reboli G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancina G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2008;26(7):1282-9.
62. Strauss MH, Lonn EM, Verma S. Is the jury out? Class specific differences on coronary outcomes with ACE-Inhibitors and ARBs: insight from meta-analysis and the Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration. *Eur Heart J*. 2005;26:2351-3.
63. Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20:37-43.
64. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:821-6.
65. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens*. 2003;21:1563-74.
66. Wuerzner G, Azizi M. Renin inhibition with aliskiren. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(4):426-30.
67. Müller DN, Derer W, Dechend R. Aliskiren—Mode of action and preclinical data. *J Mol Med*. 2008;86(6):659-62.
68. Krop M, Garrelts IM, de Bruin RJ, van Gool JM, Fisher ND, Hollenberg NK, et al. Aliskiren accumulates in Renin secretory granules and binds plasma prorenin. *Hypertension*. 2008;52(6):1076-83.
69. Danser AH. (Pro)renin receptors: are they biologically relevant? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(1):74-8.
70. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes*. 2008;57(12):3297-306.
71. Sakoda M, Ichihara A, Kurauchi-Mito A, Narita T, Kinouchi K, Murohashi-Bokuda K, et al. Aliskiren inhibits intracellular angiotensin II levels without affecting (pro)renin receptor signals in human podocytes. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):575-80.
72. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;8(4):CD007066.
73. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens*. 2009;23(8):495-502.
74. Luft FC, Weinberger MH. Antihypertensive therapy with aliskiren. *Kidney Int*. 2008;73(6):679-83.
75. Pimenta E, Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):453-63.
76. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, et al.; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2009;119(4):530-7.
77. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008 5;358(23):2433-46.
78. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension task force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
79. Hansson L, Zanchetti A, Caruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
80. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and the risk of macrovascular and microvascular complications in type diabetes. UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.

81. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2010. *Diabetes Care*. 2010;33 (suppl 1):S1-S61.
82. Petterson JC, Adler S, Bukart JM, *et al*. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD). *Ann Intern Med*. 1995;123:754-62.
83. Du X, Cruickshank K, McNamee R, *et al*. Case-control of stroke and quality of hypertension control in north west England. *BMJ*. 1997;341:272-6.
84. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, *et al*. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
85. Bakris GL, Sarafi PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, *et al*.; for the ACCOMPLISH Trial investigators Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a pre-specified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81.
86. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(1):8-20.
87. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008;148(1):30-48.
88. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2008;10(3):239-44.
89. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, *et al*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
90. Busnello RG, Melchior R, Faccin C, *et al*. Características associadas ao abandono do acompanhamento de pacientes hipertensos atendidos em um ambulatório de referência. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76:349-51.
91. Pierin AMG, Mion Jr D, Fukushima J, Pinto AR, Kaminaga M. O perfil de um grupo de pessoas hipertensas de acordo com conhecimento e gravidade da doença. *Rev Esc Enf USP*. 2001;35:11-8.
92. Lessa I, Fonseca J. Raça, aderência ao tratamento e/ou consultas e controle da hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 1997;68:443-9.
93. Strelec MAM, Pierin AMG, Mion Jr D. A influência do conhecimento sobre as doenças e atitude frente à tomada dos remédios no controle da hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81:349-54.
94. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalência, reconhecimento e controle da hipertensão arterial sistêmica no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(5):424-8.
95. Pierin AMG, Strelec MAAM, Mion Jr D. O desafio do controle da hipertensão arterial e a adesão ao tratamento. In: Pierin AMG. Hipertensão arterial: uma proposta para o cuidar. São Paulo: Manole; 2004. p. 275-89.
96. Vicek M, Bur A, Woisetschläger C, Herkner H, Laggner AN, Hirschl MM. Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension. *J Hypertension*. 2008;26:657-62.
97. Dib *et al*. Estimate of the annual cost of arterial hypertension treatment in Brazil. *Pan Am J Public Health* 2010. [in press]
98. WHO Technical Report Series, nº. 628, 1978 (Arterial Hypertension: report of a WHO Expert Committee, p. 9).
99. Disponível em: <http://educacao.cardiol.br/coracoesdobrasil>. Acessado em: 25 de maio, 2009.
100. Moreira GC, Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cesarino CB, *et al*. Evaluation of the awareness, control and cost-effectiveness of hypertension treatment in a Brazilian city: populational study. *J Hypertens*. 2009;27(9):1900-7.