

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

**ARTIGO DE REVISÃO**

I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente

**ARTIGO ORIGINAL**

Caracterização da farmácia domiciliar de hipertensos em uma comunidade de Teresina, Brasil

**ARTIGO JOVEM PESQUISADOR**

Ingestão de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> versus HAS: bases para o seu manejo e protocolo de investigação

**ARTIGO DE REVISÃO**

Pulse pressure, arterial stiffness, and macrocirculation in hypertension: a review

**Novo Curso!**

# **Diagnóstico e Tratamento da Hipertensão Arterial em 2012**

**A Universidade Corporativa da  
Sociedade Brasileira de Cardiologia, em parceria  
com o Departamento de Hipertensão Arterial e a CJTEC,  
lança novo curso de capacitação para os  
cardiologistas brasileiros, com o tema  
"Diagnóstico e Tratamento da Hipertensão Arterial em 2012".**

**Visite o site e confira a programação completa**

**<http://www.sbccursosonline.com.br/diagnostico-ha-2012/>**





IX Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial/SBC

X Congresso Latinoamericano de Hipertensión Arterial - LASH

IV Simpósio de Hipertensão Arterial do MERCOSUL

II Simpósio Luso Brasileiro de Hipertensão

22 a 24 de novembro de 2012

Plaza São Rafael Hotel e Centro de Eventos — Porto Alegre/RS — Brasil

[www.departamentos.cardiol.br/dha/congresso2012](http://www.departamentos.cardiol.br/dha/congresso2012)

**INSCRIÇÕES:** Faça sua inscrição com desconto especial até o dia 09 de novembro de 2012.

Reserve em sua agenda o período de 22 a 24 de novembro de 2012, faça sua inscrição on-line e garanta sua vaga!

### TABELA DE VALORES

CATEGORIAS	01/08 a 09/11/2012	Local
Palestrante Médico	200,00	200,00
Cardiologista Sócio SBC/DHA	320,00	380,00
Cardiologista Sócio LASH (Não Brasileiro)	320,00	380,00
Cardiologista Não Sócio SBC/DHA	395,00	475,00
Médicos outras especialidades	395,00	475,00
Outros profissionais	260,00	310,00
Residentes (1)	130,00	140,00
Estudantes de Graduação - Medicina (1)	90,00	100,00
Estudantes de Graduação - Outras profissionais (1)	90,00	100,00

(1) Residentes, Estudantes de Graduação devem apresentar comprovante da matrícula na universidade atualizado. Valores expressos em reais. Tabela válida para brasileiros e participantes de outros países.

Patrocinador Platina:



Patrocinador Ouro:



Patrocinador Prata:



Patrocinadora Bronze:



Promoção/Realização:



Apoio Internacional:



Apoio:



Agência Oficial de Turismo:



Organização:



# Brator<sup>H</sup>

valsartana +  
hidroclorotiazida

Ação combinada no tratamento da hipertensão

80 mmHg

120 mmHg

2/3 dos pacientes precisam usar combinações para atingir a meta da PA<sup>1</sup>

Uma das associações recomendadas e preferidas pela *American Society of Hypertension* (indicado a todos com hipertensão estágio II e III)<sup>2</sup>

Eficaz no tratamento de pacientes hipertensos que não responderam à monoterapia<sup>3,4</sup>

Excelente tolerabilidade mantida ao longo do tempo<sup>5,6</sup>



## APRESENTAÇÕES

80 mg + 12,5 mg

30 comprimidos

160 mg + 12,5 mg

30 comprimidos

160 mg + 25 mg

30 comprimidos

320 mg + 12,5 mg

30 comprimidos

320 mg + 25 mg

30 comprimidos

**Contraindicações:** gravidez e hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

**Interações medicamentosas:** diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio podem elevar os níveis de potássio.

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida). Registro MS: 1.0525.0050. **USO ORAL.USO ADULTO. Composição, Formas farmacêuticas e Apresentações:** BRATOR H (80 mg + 12,5 mg); BRATOR H (160 mg + 12,5 mg); BRATOR H (160 mg + 25 mg); BRATOR H (320 mg + 12,5 mg); BRATOR H (320 mg + 25 mg). Embalagens com 30 comprimidos. **Indicações:** Tratamento da hipertensão arterial sistêmica. **Contraindicações:** pacientes que possuem hipersensibilidade conhecida à valsartana, hidroclorotiazida, outras sulfonamidas ou a qualquer um dos componentes da formulação. É contraindicado durante a gravidez e a pacientes que apresentam insuficiência hepática grave, cirrose biliar, colestase, anúria, insuficiência renal grave (deuração de creatinina < 30 mL/min), hipocalemia refratária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática. Este medicamento é contraindicado para uso por crianças. **Principais advertências e precauções:** Alterações dos eletrólitos séricos: com o uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que aumentem o nível sérico de potássio. Hipocalemia em pacientes sob terapia com diuréticos tiazídicos. Aconselha-se monitorização frequente do potássio sérico. A hidroclorotiazida, tem Depleção de sódio e de volume: antes do início do tratamento com valsartana + hidroclorotiazida, a depleção de sódio e/ou a hipovolemia devem ser tratadas. Insuficiência renal: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (deuração de creatinina > 30 mL/min). Insuficiência hepática: Não é necessário ajuste de dose, em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, sem colestase. Lúpus eritematoso sistêmico: pode ser acentuado ou ativado pelo uso de diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida. **Interações medicamentosas:** Tem interação com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que possam alterar os níveis de potássio. Há relatos de aumento reversível dos níveis séricos de lítio e toxicidade durante a administração de inibidores da ECA e de diuréticos tiazídicos. Em função do componente tiazídico, pode haver interação com derivados do curare, anti-inflamatórios não-esteroides, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados do ácido salicílico, insulina e/ou antidiabéticos orais, alopurinol, agentes anticolinérgicos, metildopa, colestiramina e carbamazepina. **Reações adversas:** As reações adversas são, em geral, de intensidade leve e passageira. A valsartana + hidroclorotiazida apresentou incidência total de reações adversas ocorridas semelhante ao do placebo. As mais frequentes foram: diarreia, cefaleias, lombalgia, fadiga, artralgia, tonturas e tosse. **Posologia:** a dose indicada de BRATOR H é de 1 comprimido uma vez ao dia. Quando clinicamente apropriado pode ser administrado 80 mg + 12,5 mg ou 160 mg + 12,5 mg ou 320 mg + 12,5 mg. Se necessário, pode ser utilizado 160 mg + 25 mg ou 320 mg + 25 mg. O efeito anti-hipertensivo máximo é obtido entre 2 e 4 semanas. Não é necessário o ajuste de dose em pacientes que apresentam insuficiência renal leve a moderada (deuração de creatinina > 30 mL/min). Para pacientes com insuficiência hepática de origem não biliar leve a moderada e sem colestase não há necessidade de ajuste de dose. Não foram determinadas a segurança e a eficácia de valsartana + hidroclorotiazida em crianças. Pacientes idosos: não há necessidade de ajuste de dose. (Set 2011). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. AO PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1. Vi Diétrizes Brasileiras de Hipertensão. Revista Brasileira de Hipertensão, 2010; 17 (1): 1-64. 2. Grandman AH, et al. "Combination therapy in hypertension" *J Am Hypertens* 2010; 4 (2): 90-98. 3. Schmidt A, Adam SA, Kolloch R, Weidinger G, Handrock R. "Antihypertensive effects of valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension". *Blood Press* 2001; 10: 230-237. 4. Benz JR, Black HR, Graff A, et al. "Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy". *J Hum Hypertens* 1998; 12: 861-866. 5. Hall J, Marbury T, Gray J, et al. "Long term safety, tolerability and efficacy of valsartan: results from one and two year trials". *J Clin Res* 1998; 1: 147-159. 6. Chrysant SG, Wombolt DA, Feliciano N, Zheng H. "Long-term efficacy, safety and tolerability of valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension". *Curr Ther Res Clin E* 1998; 59: 762-772.

metabolismo  
torrent

torrent  
ANOS DE BRASIL  
torrent

Juntos a favor da vida.

SAT www.torrent.com.br  
0800-770-8818  
Serviço de Atendimento Torrent

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

## PUBLICAÇÕES DE 2011

Número 1 – Janeiro / Março

**V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA)**

Número 2 – Abril / Junho

**Hipertensão Secundária**

Luiz Aparecido Bortolotto

Número 3 – Julho / Setembro

**Hipertensão, Cardiometabolismo e Diabetes**

Número 4 – Outubro / Dezembro

**Novos tratamentos da hipertensão resistente**

## PUBLICAÇÕES DE 2012

Número 1 – Janeiro / Março

**Hipertensão arterial no perioperatório e em pronto-atendimento**

Número 2 – Abril / Junho

**Temas variados em hipertensão arterial**

## EXPEDIENTE

### Editor

Luiz Aparecido Bortolotto

### Editores-Assistentes

Rui Póvoa

Fernanda Marciano Consolim-Colombo

Paulo César Jardim

Miguel Gus

Marcus V.B. Malachias

### Editores-Setoriais

Fernanda Marciano Consolim-Colombo (Casos Clínicos)

Celso Amodeo (Estudos Clínicos)

Heitor Moreno (Pesquisa Básica)

Marco Motta (Medida de Pressão Arterial)

Armando da Rocha Nogueira (Como Eu Trato)

Flávio Fuchs (Epidemiologia Clínica)

Wilson Nadruz (Espaço Jovem Investigador)

Mário F. Neves (Espaço Pós-Graduação)

## Conselho Editorial

Agostinho Tavares (SP)

Alexandre Alessi (PR)

Andréa Araujo Brandão (RJ)

Antônio Carlos P. Chagas (SP)

Antonio Felipe Sanjuliani (RJ)

Armando da Rocha Nogueira (RJ)

Armênio C. Guimarães (BA)

Audes Feitosa (PE)

Carlos Eduardo Negrão (SP)

Carlos Roberto Sobrinho (CE)

Celso Amodeo (SP)

Cibele Rodrigues (SP)

Claudia Forjaz (SP)

Dalton Vassalo (ES)

Dante M. A. Giorgi (SP)

David de Padua Brasil (MG)

Décio Mion Júnior (SP)

Eduardo Barbosa (RS)

Eduardo Barbosa Coelho (SP)

Eduardo Cantoni Rosa (SP)

Eduardo M. Krieger (SP)

Emilton Lima Júnior (PR)

Flávio Borelli (SP)

Flávio D. Fuchs (RS)

Gilson Soares Feitosa (BA)

Hélio C. Salgado (SP)

Heno Ferreira Lopes (SP)

Ínes Lessa (BA)

Joel Heimann (SP)

José Antonio F. Ramirez (SP)

José Augusto Barreto Filho (SE)

José Carlos Aidar Ayoub (SP)

José Eduardo Krieger (SP)

José Luis Santello (SP)

José Márcio Ribeiro (MG)

Katia Ortega (SP)

Lourenço Gallo Júnior (SP)

Luciano Drager (SP)

Márcio Kalil (MG)

Maria Eliane C. Magalhães (RJ)

Maurício Wajngarten (SP)

Michel Batlouni (SP)

Osvaldo Kohlmann Jr. (SP)

Oswaldo Passarelli Jr. (SP)

Paulo Toscano (PA)

Rafael Leite Luna (RJ)

Roberto Sá Cunha (ES)

Rogério Baumgratz de Paula (MG)

Sérgio Henrique Ferreira (SP)

Weimar Sebba (GO)

Wille Oigman (RJ)

Sociedade Brasileira de Cardiologia



**Diretoria (Biênio 2012/2013)**

<b>Presidente</b>	Jadelson Pinheiro De Andrade
Vice-Presidente	Dalton Bertolim Précoma
Diretor Científico	Luiz Alberto Piva E Mattos
Diretor de Comunicação	Carlos Eduardo Suaide Silva
Diretor Administrativo	Marcelo Souza Hadlich
Diretor Financeiro	Eduardo Nagib Gaudi
Diretor de Relações Governamentais	Daniel França Vasconcelos
Diretor de Pesquisa	Fernando Bacal
Diretor de Departamentos Especializados	Gilberto Venossi Barbosa
Diretor de Relações Com Estaduais E Regionais	Marco Antonio De Mattos
Diretor de Qualidade Assistencial	José Xavier De Melo Filho
Diretor de Tecnologia da Informação	Carlos Eduardo Suaide Silva
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular - Sbc/Funcor	Carlos Alberto Machado
Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Luiz Felipe P. Moreira
Coordenador do Conselho de Educação Continuada	Antonio Carlos De Camargo Carvalho
Coordenador de Tecnologia da Informação	Marcio Kalil
Coordenador do Conselho de Normatizações E Diretrizes	Harry Correa Filho
Coordenador do Conselho de Projeto Epidemiológico	David De Pádua Brasil
Coordenadores do Conselho de Ações Sociais	Alvaro Avezum Junior
	Ari Timerman
Coordenadora do Conselho de Novos Projetos	Gláucia Maria Moraes De Oliveira
Coordenador do Conselho de Inserção do Jovem Cardiologista	Fernando Augusto Alves Da Costa
Coordenador do Conselho de Aplicação de Novas Tecnologias	Washington Andrade Maciel
Coordenador do Conselho de Avaliação da Qualidade da Prática Clínica e Segurança do Paciente	Evandro Tinoco Mesquita



**Diretoria (Biênio 2012/2013)**

<b>Presidente</b>	Dr. Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)
Vice-Presidente	Dr. Alexandre Alessi (PR)
Diretor da Campanha Eu sou 12 por 8	Dr. Marcus Vinicius Bolivar Malachias
Comissão Científica	Dr. Nelson Siqueira, Sergio Baiocchi
	Dr. Paulo Cesar Jardim
	Dr. Andréa Araujo Brandão
	Dr. Marco Mota Gomes
	Dr. Augusto Rocha
	Dr. Roberto Dischinger Miranda
	Dr. Heitor Moreno
	Dr. Eduardo Barbosa
Editor da Revista	Dr. Luiz Bortolotto
Diretor Administrativo	Dr. Audes Diogenes de Magalhães Feitosa (PE)
Diretor Financeiro	Dr. Mario Fritsch Toros Neves (RJ)
Diretor Científico	Dr. Rui Manuel dos Santos Povoá (SP)
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	Dr. Oswaldo Passarelli Junior (SP)

**Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA**

Av. Marechal Câmara, 160 – 3º andar – Sala 330 – Centro – 20020-907 – Rio de Janeiro, RJ

**Produção Editorial – Zeppelini Editorial**

Rua Bela Cintra, 178 – Cerqueira César – 01415-000 – São Paulo, SP

Tel.: 55 11 2978-6686 – www.zeppelini.com.br

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

31 **EDITORIAL**

32 **PALAVRA DO PRESIDENTE**

**ARTIGO DE REVISÃO**

33 **I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente**

*Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia*

**ARTIGO ORIGINAL**

42 **Caracterização da farmácia domiciliar de hipertensos em uma comunidade de Teresina, Brasil**

*Giuliano André Silva Santos, Adnny Fernanda Lima Campos, Natálio Alves de Barros Netto, José Vilmore Silva Lopes Júnior, Geandra Batista Lima Nunes, Lívio César Cunha Nunes*

**ARTIGO JOVEM PESQUISADOR**

48 **Ingestão de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> versus HAS: bases para o seu manejo e protocolo de investigação**

*Tatiana Maria Palmeira dos Santos, Sandra Mary Lima Vasconcelos*

**ARTIGO DE REVISÃO**

53 **Pulse pressure, arterial stiffness, and macrocirculation in hypertension: a review**

*Michel E. Safar, Luiz Aparecido Bortolotto*





Caros leitores,

Nesta segunda edição de 2012 da Revista Brasileira de Hipertensão, contamos com quatro artigos de diferentes características. Primeiramente, publicamos uma revisão do professor Michel Safar, reconhecida autoridade em função vascular, hoje atuando no hospital Hotel Dieu em Paris, discutindo sobre a importância da avaliação da pressão central para a melhor estratificação de risco cardiovascular do paciente. Ao mesmo tempo, apresentamos o primeiro relatório do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Hipertensão Resistente. Esse relatório foi fruto de importante coordenação do Diretor Científico do Departamento, Dr. Rui Póvoa, e do presidente, Dr. Weimar Barroso, com a colaboração de diversos membros do Departamento. Essa publicação garante a melhor avaliação e tratamento desse grupo de pacientes que constituem o grupo de hipertensos com maior risco de complicações.

Esta edição também traz dois artigos originais, sendo o primeiro uma breve revisão sobre a importância dos íons de sódio e potássio no controle e descontrole da pressão arterial. O outro artigo original trata de um assunto não muito abordado e também pouco estudado, que são as condições de armazenamento e cuidados domésticos com a medicação anti-hipertensiva. Isso tem importância prática, pois pode implicar na dificuldade de se obter a meta pressórica.

Finalizando, quero enfatizar que estamos realizando todos os esforços possíveis para agilizar os trabalhos de avaliação e publicação dos artigos originais, e já nos próximos meses estaremos em dia com todas as avaliações.

Tenham todos uma leitura proveitosa.

**Luiz Bortolotto**

Editor



Prezados amigos,

Encerramos o primeiro semestre com uma série de projetos traçados para essa gestão concluídos e/ou em andamento:

- Curso na web Diagnóstico e Tratamento da Hipertensão Arterial em 2012.
- Campanha “Eu sou 12 por 8”, com o tema de 2012 “Eu quero viver mais”, lançado no dia 26 de abril em mais de 60 cidades.
- Publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia de julho sobre o Posicionamento do DHA sobre a Hipertensão Arterial Resistente. Estamos trabalhando agora na construção do Posicionamento sobre Hipertensão Arterial e Diabetes.
- Participação do DHA no Simpósio Latino Americano durante o Congresso Europeu de Hipertensão em Londres. Também assinamos um protocolo de aproximação entre o Departamento e a Sociedade Europeia de Hipertensão.
- Viabilização para a realização do primeiro Registro Brasileiro de Hipertensão Arterial em parceria com a SBC.
- Conclusão da 2ª Edição do Tratado de Hipertensão Arterial, que será lançado oficialmente durante o congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia em Recife. Preparamos também um simpósio durante o Congresso Brasileiro de Hipertensão em Porto Alegre, que discutirá os principais tópicos abordados no livro. Nessa oportunidade, serão distribuídos gratuitamente 300 exemplares aos participantes.
- Lançamento do Projeto DHA Presente, com a proposta da realização de simpósios do Departamento de Hipertensão Arterial nos congressos estaduais e regionais da SBC, patrocinados pelo DHA, com o objetivo de fortalecimento e aproximação com as estaduais e como reconhecimento ao trabalho realizado pelos representantes do DHA em suas regiões.

Para o segundo semestre, o grande projeto é a realização do IX Congresso Brasileiro de Hipertensão Arterial nos dias 22 a 24 de novembro em Porto Alegre, com uma programação científica concluída e de altíssimo nível. Participação confirmada de 40 convidados nacionais e 28 convidados internacionais, representando as sociedades canadense (CHEP e Hypertension Canada), europeia (ESH), internacional (ISH), latino-americana (LASH) e portuguesa de hipertensão arterial.

Excelente oportunidade para o nosso aprimoramento científico e reencontro com os amigos.

Vemo-nos em Porto Alegre.

Abraços a todos.

**Weimar Sebba Barroso\***

\*Presidente do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) – São Paulo (SP), Brasil; Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade Federal de Goiás (UFGO); Cardiologista da Liga de Hipertensão Arterial da UFGO – Goiás (GO), Brasil.

# I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente

## I Brazilian Statement on Resistant Hypertension

Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia\*

### DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

#### DEFINIÇÃO

Hipertensão Arterial Resistente (HAR) é definida quando a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente diurético, ou quando em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos, mesmo com a PA controlada.<sup>1</sup>

A HAR verdadeira deve ser diferenciada da pseudorresistência, que ocorre devido à não adesão ao tratamento, medidas inadequadas da PA, uso de doses ou esquemas terapêuticos não apropriados, ou presença do efeito do avental branco.<sup>2</sup> Na tabela 1 encontram-se os valores de normalidade da PA, no consultório, pela MAPA, MRPA, e na auto medida.

#### CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO BRASIL E NO MUNDO

A hipertensão arterial (HA) atinge em média 30% da população adulta, cerca de 1,2 bilhão no mundo.<sup>3</sup> No Brasil, 14 estudos populacionais (1994 – 2009) revelaram baixos níveis de controle da PA (19,6%).<sup>4</sup>

O fato de o controle da HA ter duplicado nos EUA entre 1988 – 2008 (27,3 versus 53,5%)<sup>5</sup> e quintuplicado no Canadá entre 1992 – 2009 (13,2 versus 64,6%),<sup>6</sup> reflete importantes avanços na detecção e no tratamento nesses países.

#### INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DE HAR

Daugherty et al. demonstraram a incidência de 1,9% de HAR em seguimento por 18 meses de hipertensos que iniciaram o tratamento. Este estudo envolveu uma grande coorte com diversidade étnica e levou em consideração a adesão ao tratamento, excluindo, desta forma, a pseudorresistência.<sup>7</sup>

Embora a exata prevalência de HAR ainda não esteja estabelecida, estima-se que esta condição atinja 12 – 15% dos hipertensos.<sup>8</sup> A análise dos dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) no período de 2003 a 2008 mostrou que 12,8% dos hipertensos em uso de anti-hipertensivos nos EUA foram certificados como HAR.<sup>9</sup> Egan et al. destacaram que esses percentuais têm aumentado nos EUA.<sup>10</sup>

#### FATORES RELACIONADOS À HAR

Tanto a hipertensão sistólica quanto a diastólica podem ser resistentes, sendo a primeira mais prevalente.<sup>1</sup> Fatores causais incluem maior sensibilidade ao sal, hipervolemia (decorrente de maior ingestão de sódio, nefropatia crônica ou inadequada terapêutica diurética), substâncias exógenas (anti-inflamatórios não hormonais, corticosteroides, contraceptivos orais, simpatomiméticos, quimioterápicos, antidepressivos, imunodepressores, descongestionantes nasais, anorexígenos, álcool e cocaína) e causas secundárias de hipertensão (com ênfase no aldosteronismo primário, apneia obstrutiva do sono, nefropatia crônica e estenose de artéria renal).<sup>11,12</sup>

São características predominantes nos pacientes com HAR: idade mais avançada, afrodescendentes, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda, *diabetes mellitus*, nefropatia crônica, síndrome metabólica, aumento da ingestão de sal e menor atividade física. Ressalte-se que o efeito do avental branco está presente em cerca de 30% dos pacientes com HAR.<sup>1,13</sup>

#### ASPECTOS PROGNÓSTICOS

A HAR é uma entidade de difícil controle clínico associada a alto risco cardiovascular. A maioria dos estudos epidemiológicos que avaliaram o prognóstico da HAR apresenta limitações, como falta de uniformidade na definição e informação dos fármacos em

Recebido em: 18/06/2012. Aprovado em: 26/07/2012

\*Alexandre Alessi, Andrea A. Brandão, Antonio Coca, Antonio Cordeiro, Armando da Rocha Nogueira, Audes Feitosa, Carlos Alberto Machado, Celso Amodeo, Cibele Rodrigues, David Calhoun, Eduardo Barbosa, Eduardo Pimenta, Elizabeth Muxfeldt, Fernanda Consolin-Colombo, Gil Salles, Guido Rosito, Heitor Moreno Jr., Jose Fernando Vilela Martin, Juan Carlos Yugar, Luís Cesar Nazário Scala, Luiz Bortolotto, Marcio de Souza, Marco Antonio Mota Gomes, Marcus Bolívar Malaquias, Miguel Gus, Oswaldo Passarelli Jr., Paulo Cesar Veiga Jardim, Paulo Roberto Toscano, Ramiro Sanchez, Roberto D. Miranda, Rui Póvoa, Weimar Sebbá Barroso.

Correspondência para: Dr. Weimar Sebbá – Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Avenida Marechal Câmara, 160, 3º andar – Centro – CEP: 20020-907 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: simonemartins@cardiol.br ou michelemoura@cardiol.br

uso, incluindo casos de pseudo-hipertensão, além de tempo de seguimento insuficiente e não inclusão de jovens.<sup>1-14</sup>

O prognóstico está associado principalmente aos seguintes fatores: exposição prolongada a níveis pressóricos elevados, aumento dos níveis pressóricos, danos em órgãos-alvo e excesso de mineralocorticoides (aldosterona), e consumo elevado de sódio.<sup>15-17</sup> Inúmeros estudos demonstram que a aldosterona é um marcador importante da gravidade da doença cardiovascular.<sup>18</sup>

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é um importante marcador de prognóstico, especialmente a pressão noturna e a pressão de pulso de 24 horas.<sup>14,19,20</sup>

## FLUXOGRAMA DE AVALIAÇÃO

A primeira etapa na investigação da hipertensão arterial resistente é a exclusão das causas de pseudorresistência, tais como técnica inadequada de aferição da PA, baixa adesão ao tratamento, pseudo-hipertensão e o efeito do avental branco.<sup>1</sup> A MAPA é o exame de eleição para confirmação do inadequado controle pressórico, porém, caso não disponível, a monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) ou automedida da pressão arterial (AMPA) podem colaborar.<sup>13,21</sup>

Lesões em órgãos-alvo e comorbidades associadas devem ser investigadas pela realização de exames especializados, pois influenciam na estratificação de risco cardiovascular e são marcadores de prognóstico.<sup>22,23</sup>

Dentre as causas de pseudorresistência a má adesão é o grande desafio. A inércia terapêutica, prescrição de doses insuficientes ou medicações não sinérgicas e má relação médico-paciente devem ser observadas, bem como a procura por drogas que possam interferir no controle pressórico. Caso a meta a ser atingida não seja alcançada em seis meses, a internação por curto período deve ser considerada.<sup>24</sup>

Aproximadamente 30 a 50% dos pacientes subestimam sua ingestão de sódio. O impacto de sua restrição em resistentes está bem demonstrado e a dosagem da excreção urinária de sódio em 24 horas deve ser realizada como controle.<sup>16</sup> O diagnóstico de hipertensão secundária deve ser exaustivamente buscado nos casos de hipertensão resistente.

## MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

O uso de técnica acurada para a medida da PA é essencial para o diagnóstico preciso da HAR. O paciente deve estar sentado, em ambiente calmo, por cinco minutos antes da medida, com as costas apoiadas e o braço ao nível do coração. Devem-se utilizar manguitos adequados à circunferência do braço (proporção largura/comprimento de 1:2, largura da bolsa de borracha do manguito correspondendo a 40% e comprimento a 80% da circunferência do braço, respectivamente).<sup>25</sup> Um mínimo de três leituras devem ser feitas em intervalos de pelo menos um minuto

e a média das duas últimas medições deve ser utilizada, caso a diferença seja inferior ou igual a 4 mmHg entre estas últimas. A PA deve ser medida em ambos os braços e o braço com as pressões mais elevadas deve ser usado para fazer medidas futuras. Caso a diferença entre os braços seja superior a 15 mmHg para a PA sistólica e/ou 10 mmHg para a PA diastólica deve-se investigar doença vascular aterosclerótica.<sup>26</sup> Medidas da PA nas posições supina e ereta devem ser realizadas nas avaliações de seguimento para avaliação de hipertensão ortostática.

## MAPA

A MAPA é uma ferramenta importante no diagnóstico de uma das principais causas de pseudorresistência, em que indivíduos supostamente fora da meta pressórica no consultório possuem MAPA normal. Essa diferença entre a medida da PA no consultório e a MAPA na vigília é denominada de efeito do avental branco. Níveis pressóricos muito elevados podem ser uma limitação ao exame, devido ao desconforto ao paciente. Nessas situações são alternativas a MRPA e a AMPA.

## MRPA

A MRPA é o registro da pressão arterial por método indireto, com três medidas pela manhã e três à noite, por cinco dias.<sup>4</sup> Suas indicações são basicamente as mesmas da MAPA, porém, em pacientes com a PA muito elevada a MRPA pode ser mais bem tolerada. Também é capaz de identificar o efeito do avental branco e, assim, afastar ou confirmar a HAR.

## AMPA

Trata-se da medida realizada geralmente no domicílio por pacientes ou familiares. A principal vantagem da AMPA é a possibilidade de obter uma estimativa mais real da PA, tendo em vista que os valores são obtidos no ambiente onde os pacientes vivem, desde que sejam utilizados equipamentos validados e calibrados.

## LESÕES EM ÓRGÃOS-ALVO

### ALTERAÇÕES VASCULARES E CEREBRAIS

As alterações vasculares podem estar presentes nas fases iniciais da doença hipertensiva. A HAR se associa com grau mais acentuado de disfunção vascular, avaliada por vasodilatação dependente do endotélio e biomarcadores séricos, podendo justificar a ausência de descenso noturno e maior pressão de pulso durante a MAPA.<sup>27,28</sup> Existe íntima relação entre altos níveis de PA, disfunção endotelial e maior rigidez vascular em hipertensos resistentes, demonstrado por redução na vasodilatação mediada pelo fluxo e velocidade de onda de pulso elevada. Nesta população também são observados maiores níveis de aldosterona.<sup>29,30</sup>

O sistema nervoso pode ser afetado precocemente na HAR, e é o órgão que melhor se beneficia com o controle adequado da PA. As alterações vasculares são universais e os vasos cerebrais são comprometidos relativamente cedo no processo hipertensivo. As anormalidades microvasculares na retina são um espelho do que está ocorrendo no cérebro. Por meio da análise retiniana podemos encontrar microaneurismas, hemorragias, exudatos duros e moles, cruzamentos arteriovenosos patológicos e espessamento arterial.

As estenoses de carótidas, aterosclerose intracranial e do arco aórtico, além da lesão cardíaca podem ser responsáveis por fenômenos isquêmicos ou tromboembólicos. A hipertensão não controlada, com o tempo, pode levar aos pequenos aneurismas cerebrais que podem romper, ocasionando hemorragias subaracnoideas ou intracerebrais de grande magnitude.<sup>31</sup> Os infartos lacunares são pequenos, em geral inferiores a 2,0 cm de diâmetro, resultantes de obstruções de pequenos vasos perfurantes, podendo ser responsáveis por demência progressiva.

#### ALTERAÇÕES CARDÍACAS

A principal lesão no coração dos pacientes com HAR é a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). No Brasil, a prevalência de HVE diagnosticada por ecocardiograma em indivíduos com HAR é de 83,3%.<sup>32</sup> Nesses pacientes, alterações eletrocardiográficas com inversão de onda T e depressão do segmento ST nas derivações V<sub>5</sub> e V<sub>6</sub> levam a um pior prognóstico.<sup>33,34</sup> HVE é um importante fator de risco independente para a morbidade e mortalidade cardiovascular, acrescentando risco 1,5 vezes maior para os indivíduos portadores dessa lesão.<sup>35</sup> Predispõe ao aparecimento de insuficiência cardíaca, taquiarritmias ventriculares, acidente vascular encefálico isquêmico ou embólico e fibrilação atrial. Na HVE ocorre diminuição da reserva coronária, endurecimento arterial e disfunção endotelial, ocorrendo significativa isquemia miocárdica. Esses indivíduos, por apresentarem disfunção endotelial macrovascular e microvascular, devem ter valorizado os sintomas de dor torácica mesmo quando a cinecoronariografia não apresenta evidência de doença coronariana relevante.<sup>36</sup>

#### ALTERAÇÕES RENAIS

As lesões renais ocorrem precocemente e são comuns, com alterações hemodinâmicas secundárias à perda de massa glomerular, mas que determinam hipertrofia e hiperfiltração dos néfrons residuais normais.

A nefrosclerose hipertensiva denominada "benigna" caracteriza-se por arteriosclerose e arteriolosclerose, hialinose, lesões túbulo-intersticiais e a glomerulosclerose segmentar focal e global.<sup>37</sup> Por outro lado, a hiperplasia miointimal e necrose fibrinoide são descritas como comemorativas da lesão provocada pela hipertensão maligna.<sup>37</sup>

Vários são os fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da nefrosclerose hipertensiva: idade superior a 50 anos, sexo masculino, predisposição genética e étnica (afrodescendentes), duração e gravidade da HA, baixo nível socioeconômico, intensidade da proteinúria, grau de disfunção renal, dislipidemia, além de outros agressores: fumo, excesso de sal e proteínas na dieta, uso de anti-inflamatórios não hormonais, antibióticos e de outras drogas nefrotóxicas.<sup>38</sup>

#### FENÓTIPO DO HIPERTENSO RESISTENTE

A idade avançada é um dos principais fatores relacionados à dificuldade de se atingir as metas para a PA sistólica. Paralelamente a essa observação, o estudo de Framingham encontrou correlação entre dificuldade de controle da PA e presença de níveis basais elevados de pressão sistólica.<sup>39</sup> A HVE e a obesidade são também fortes preditores de insucesso no controle da HA, sendo este último mais associado à dificuldade de controle da pressão arterial diastólica. As altas taxas de ingestão de sódio,<sup>18</sup> doença renal crônica (ritmo de filtração glomerular  $\leq 60$  mL/min), diabetes, afrodescendentes, completam o quadro de características clínicas associadas à dificuldade de controle da PA.<sup>1</sup> Outras condições vêm sendo associadas, tais como: a) presença de lesões silenciosas e precoces em órgãos-alvo como a microalbuminúria,<sup>23,40,41</sup> a HVE,<sup>42,43</sup> a síndrome da apneia obstrutiva do sono<sup>44-46</sup> e a síndrome metabólica.<sup>47</sup> Embora para as duas últimas condições, relações entre causa e efeito com a HAR ainda não estejam totalmente definidas, alguns estudos têm apontado mecanismos comuns entre obesidade, síndrome metabólica, diabetes, distúrbios do sono e atividade inflamatória em hipertensos, de forma geral.<sup>48,49</sup> É comum a associação entre o teste de *screening* positivo para hipercortisolismo com diabetes, idade avançada e padrão *non-dipper* em uma população de hipertensos resistentes.<sup>50</sup> Além disso, pacientes com HAR com diabetes tipo 2 apresentam maior grau de disfunção autonômica associada a níveis mais elevados de índice de massa corporal e níveis plasmáticos reduzidos de adiponectina.<sup>51</sup> A presença de níveis plasmáticos elevados de aldosterona tem sido apontada como relevante para o insucesso do controle da PA.<sup>52</sup>

#### HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA

Não há dados que indiquem a real prevalência de causas secundárias entre indivíduos com hipertensão resistente. Entretanto, é notadamente maior a probabilidade de ocorrência de causas secundárias entre portadores de hipertensão grave e/ou de difícil controle. Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), aldosteronismo primário (AP), doença parenquimatosa renal crônica (DPR), hipertensão renovascular (HRV), feocromocitoma (FEO), síndrome de Cushing (SC), coarctação de aorta (CoA), distúrbios

da tireoide e uso de alguns fármacos que alteram a pressão arterial, drogas ilícitas e abuso de álcool são as formas secundárias mais comuns de hipertensão resistente. A SAOS é altamente prevalente e, em nosso meio, foi encontrada em 64% dos pacientes com hipertensão resistente.<sup>46</sup> Foi observada uma prevalência de 20% de AP na população de hipertensos resistentes.<sup>53</sup> A HRV aterosclerótica está presente em 12,5% dos pacientes

hipertensos resistentes com idade acima de 50 anos.<sup>54</sup> O FEO se associa a quadro clínico de hipertensão arterial paroxística (30% dos casos) ou resistente com ou sem paroxismos em 50 a 60% dos casos.<sup>55</sup> A possibilidade de uma causa secundária constitui um dos pontos fundamentais da avaliação do hipertenso. Na HAR, entretanto, deve-se dar maior ênfase à pesquisa de causas secundárias, assim como à propedêutica específica em casos

**Tabela 1.** Valores da Pressão Arterial em mmHg no consultório, Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, Monitorização Residencial da Pressão Arterial e Automedida da Pressão Arterial que caracterizam valores de normalidade e o efeito avental branco.

	Consultório	MAPA vigília (média)	MRPA	AMPA
Normotensão	< 140/90	≤ 130/85	≤ 130/85	≤ 130/85
Hipertensão	≥ 140/90	> 130/85	> 130/85	> 130/85
Efeito do avental branco	Diferença entre a medida da PA no consultório a medida da MAPA na vigília (ou na MRPA)			

**Tabela 2.** Principais causas de hipertensão secundária, sintomas e sinais, exames de rastreamento inicial e de confirmação diagnóstica.

Causa	Achados clínicos sugestivos	Exames de rastreamento	Propedêutica avançada
SAOS	Roncos, episódios de apneia no sono, sonolência diurna, obesidade, pescoço curto	Questionário de Berlim, escala de sonolência de Epworth	Polissonografia (índice de apneia-hipopneia > 5 eventos/hora)
Aldosteronismo primário	Hipocalemia espontânea ou induzida por diuréticos, parestesias	Relação aldosterona/ renina > 30 (Renina < 1 e Aldo > 12)	Tomografia computadorizada (nódulo ou hiperplasia), teste com fludrocortisona, teste de infusão salina, dosagem de aldosterona em veias adrenais por cateterização
Doença renal crônica	Edema facial, hálito urêmico, anemia, presença de diabetes ou história familiar de nefropatia	Creatininemia, ritmo de filtração glomerular estimado por fórmulas (< 60ml/min), microalbuminúria, proteinúria	Ultrassom renal (sinais de nefropatia parenquimatosa)
Hipertensão renovascular	Sopro abdominal, elevação > 30% de creatinina com uso de IECA, BRA ou IDR; hipertensão em jovens ou idosos	Doppler de artérias renais (pico velocidade ≥ 150 cm/s; relação velocidade renal/aorta ≥ 3), angiogramia/angiorensonância de artérias renais	Arteriografia renal (lesão acima de 60% / gradiente translesional > 20 mmHg)
Síndrome de Cushing	Fácies de lua, giba, estrias violáceas, obesidade central, hirsutismo	Cortisol urinário de 24 horas, teste de supressão de cortisol plasmático após baixa dose de dexametasona ( <i>overnight</i> ), cortisol salivar noturno	Tomografia computadorizada de adrenais e/ou ressonância magnética de hipófise
Feocromocitoma	Cefaleia, palpitações, sudorese, taquicardia, hipotensão ortostática, síncope	Metanefrinas plasmáticas, metanefrinas urinárias, catecolaminas plasmáticas	Ressonância magnética de adrenais, cintilografia com MIBG, PET scan
Coarctação da aorta	Redução de pulsos em pernas, diferença de pressão maior que 20 mmHg entre braços e pernas, sopro em dorso.	Angiorrensonância magnética da aorta, ecocardiograma	Aortografia
Hipertireoidismo e hipotireoidismo	Taqui/bradicardia ou aumento da sensibilidade ao calor/frio, mixedema, diarreia ou constipação, alterações menstruais	TSH, T4 livre	Ultrassom de tireóide
Substâncias que podem elevar a pressão arterial		Investigar uso de: analgésicos não narcóticos, anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, agentes simpaticomiméticos (descongestionantes, anorexígenos, cocaína), estimulantes (metilfenidato, dexmetilfenidato, dextroanfetamina, anfetamina, metanfetamina, modafinil), álcool, contraceptivos orais, ciclosporina, eritropoyetina, alcaçuz, ervas ( <i>ephedra</i> , <i>mahuang</i> )	

suspeitos. A Tabela 2 mostra as principais causas de hipertensão secundária, a sintomatologia sugestiva e os principais métodos diagnósticos para a pesquisa dessas condições.

## MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

O uso de medidas não farmacológicas é de grande importância no tratamento da HAR.<sup>1</sup> Apesar do pequeno número de estudos avaliando a eficácia dessas medidas, estas já se mostraram eficazes no tratamento de pacientes hipertensos em geral e seu benefício parece ser maior em hipertensos graves do que naqueles com hipertensão leve/moderada. Dessa forma, pacientes com HAR devem ser orientados quanto à importância da redução de sal na dieta, perda de peso, prática de exercícios físicos regulares e moderação no consumo de álcool.<sup>1,4</sup>

**Restrição de sal:** a ingestão elevada de sódio na dieta comprovadamente contribui para a resistência à terapia anti-hipertensiva. Pacientes idosos, afrodescendentes ou com função renal diminuída são especialmente mais sensíveis ao sal. Apesar de a dieta hipossódica reduzir moderadamente (3,7 – 7,0 / 0,9 – 2,5 mmHg) a PA em pacientes hipertensos em geral,<sup>56-59</sup> aqueles com HAR são particularmente sal-sensíveis. Um estudo que comparou os efeitos da dieta hipossódica em hipertensos resistentes mostrou que uma dieta contendo aproximadamente 2,5 g de sal/dia é capaz de reduzir a PA em até 23,0/9,0 mmHg. Esse estudo demonstra que a redução no consumo de sal (3,0 – 4,0 g de sal/dia) é imprescindível no manejo de pacientes com HAR. É importante ressaltar a dificuldade de se alcançar a redução do sal na dieta para os valores recomendados.<sup>60</sup>

**Álcool:** existe relação direta entre a quantidade de álcool consumida e os níveis pressóricos, de tal maneira que o consumo excessivo contribui de forma importante para a dificuldade no controle da PA.<sup>61</sup> Homens que consomem quantidade excessiva de álcool ( $\geq 4$  doses/dia) têm 50% mais chances de apresentar PA fora da meta.<sup>62</sup> Aguilera et al. avaliaram o efeito da abstinência de álcool sobre a PA em bebedores inveterados e verificaram uma redução média de 7,2 e 6,6 mmHg respectivamente na PA sistólica e diastólica de 24 horas.<sup>63</sup> No mesmo estudo, a prevalência de hipertensão entre os participantes diminuiu de 42 para 12%. Recomenda-se moderação no consumo de álcool ( $\leq 20$  g de etanol ou duas doses por dia) ou abstinência total para os bebedores inveterados.

**Diminuição do peso:** a obesidade está associada com a estimulação do sistema nervoso simpático, retenção de sal e apneia obstrutiva do sono.<sup>1,4</sup> Desta forma, associa-se à elevação dos níveis pressóricos e à resistência ao tratamento anti-hipertensivo, e a diminuição do peso reduz a PA de forma significativa. Pacientes com índice de massa corporal (IMC)<sup>3</sup>  $30 \text{ kg/m}^2$  têm 50% mais de chance de apresentar PA

não controlada do que aqueles com IMC normal ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ).<sup>64</sup> Um estudo transversal com 45.125 pacientes revelou que, quando comparados àqueles com IMC normal, pacientes com IMC  $> 40 \text{ kg/m}^2$  apresentavam risco três vezes maior de requerer o uso de três anti-hipertensivos e cinco vezes maior de necessitar de quatro fármacos para controle adequado da PA.<sup>65</sup> Assim, a perda de peso deve ser sempre buscada em indivíduos com HAR que apresentem sobrepeso ou obesidade.

**Atividade física:** os dados disponíveis apontam para um claro efeito benéfico da prática regular de atividade física na redução da PA.<sup>1,66</sup> A prática de exercícios físicos aeróbicos tem efeito direto na redução da pressão arterial e melhora o perfil metabólico. Exercícios resistidos também parecem exercer efeito benéfico sobre a pressão arterial, devendo complementar as atividades aeróbicas.<sup>4,66</sup> Desse modo, pacientes hipertensos resistentes devem ser encorajados a realizar atividade física leve a moderada após avaliação médica. A sessão de treinamento não deverá ser iniciada se as pressões arteriais sistólica e diastólica estiverem acima de 160 e/ou 105 mmHg, respectivamente.

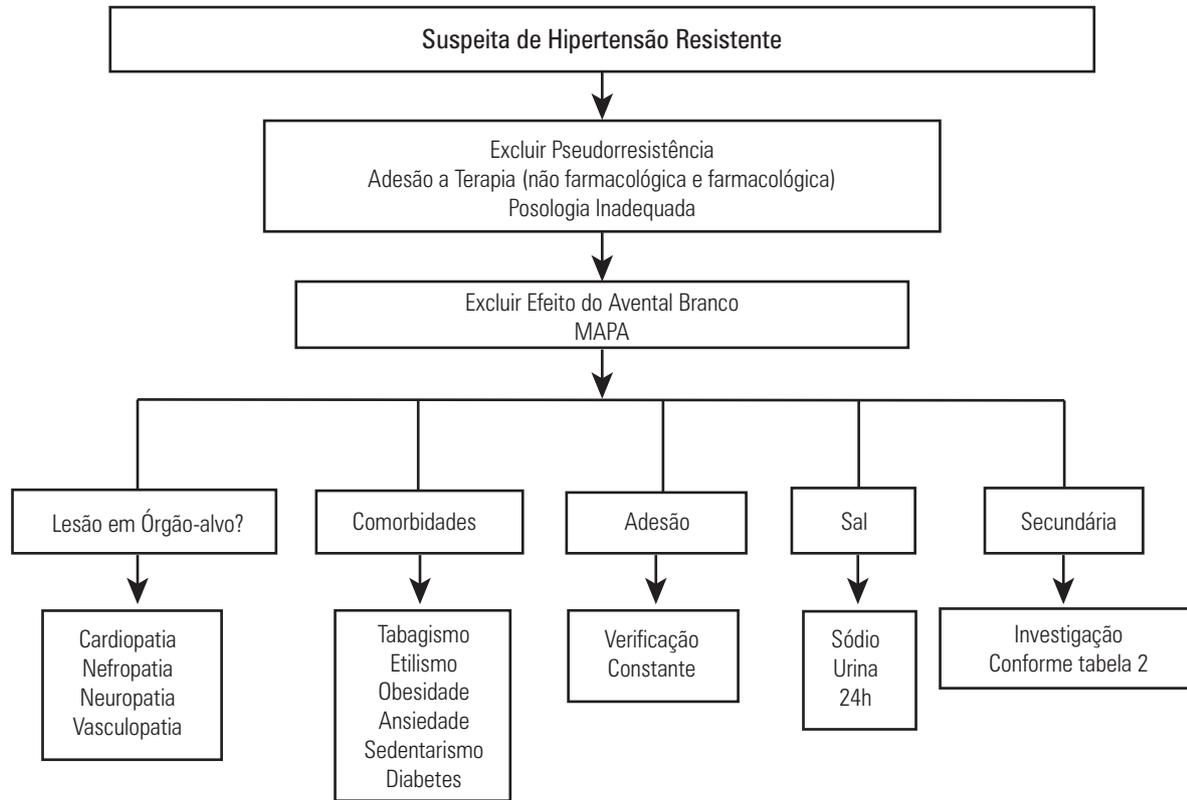
## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O objetivo do tratamento medicamentoso da HAR é a redução do risco cardiovascular. Para isto preconiza-se atingir a meta pressórica da PA de consultório de 130/80 mmHg, na MAPA 24 horas 125/75 (ideal), podendo ser tolerável 130/80 mmHg e MRPA 130/80 mmHg.<sup>13,19</sup>

A verificação do esquema anti-hipertensivo em relação às combinações medicamentosas e sua posologia, para a otimização adequada, corrigindo subdoses ou falta de adesão, bem como a investigação da utilização de outras classes de fármacos que possam interferir na eficácia anti-hipertensiva deve sempre ser observada para a confirmação diagnóstica da HAR.<sup>1</sup>

O racional na escolha de um esquema de fármacos anti-hipertensivos é o bloqueio de todos os possíveis mecanismos envolvidos na elevação pressórica. (Figura 1) A combinação de um fármaco que bloqueie o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), podendo ser utilizado um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II (BRA), associado a um antagonista dos canais de cálcio (ACC) dihidropiridínico de ação prolongada e um diurético tipo tiazídico, costumam ser bastante eficazes e com boa tolerância clínica. Esta é considerada a melhor combinação tripla, a mais eficaz e sinérgica na busca da meta pressórica preconizada.<sup>67,68</sup> A utilização de um inibidor da renina como fármaco que bloqueie o SRAA tem menor evidência na proteção cardiovascular.

A expansão volumétrica parece ser o mecanismo fisiopatológico mais frequente nesta população. Diuréticos tipo



**Figura 1.** Fluxograma de avaliação da hipertensão arterial resistente.

tiazídicos de ação prolongada são recomendados, como a clortalidona, por ter uma potência anti-hipertensiva maior que a hidroclorotiazida e uma meia-vida plasmática estimada entre 45 a 60 horas, sendo preferencialmente recomendada para os portadores de HAR com função renal preservada.<sup>1</sup> Os diuréticos de alça estarão indicados se o *clearance* de creatinina for inferior a 30 mL/min. Pela sua curta duração de ação, entre 3 a 6 horas, recomenda-se sua utilização em duas tomadas diárias.

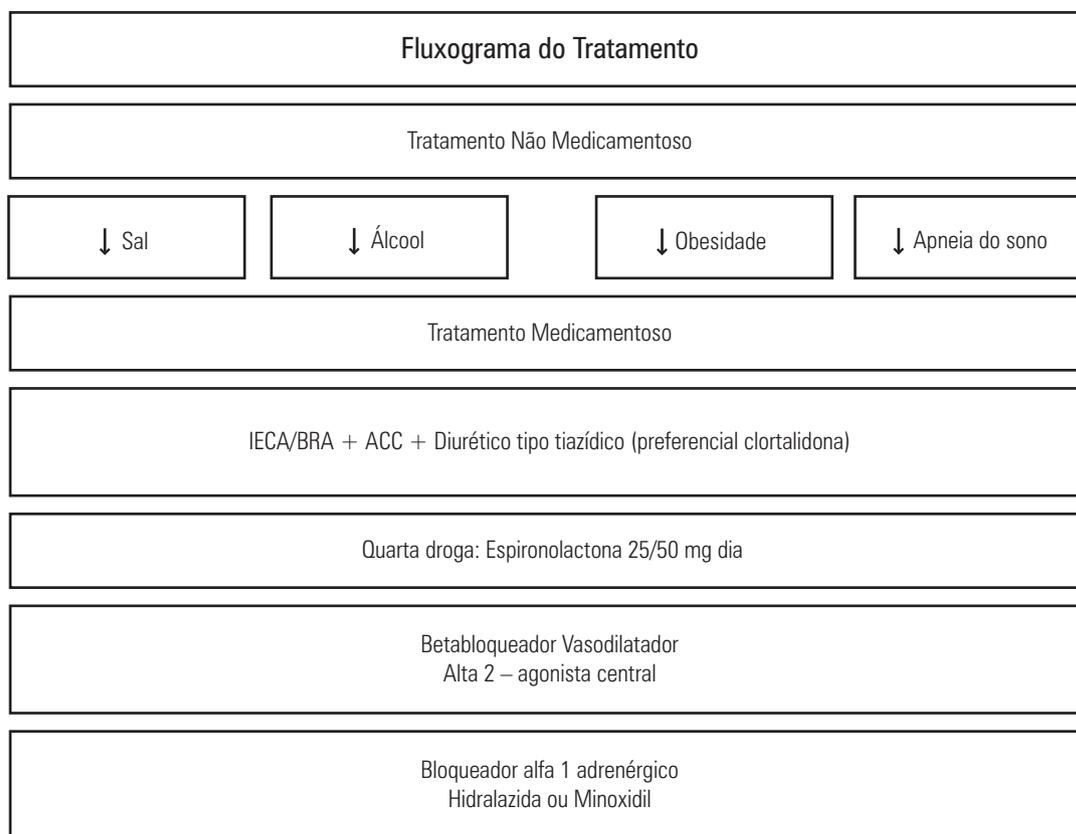
Várias classes de fármacos anti-hipertensivos concorrem à posição de quarto fármaco, sem que até o momento tenha sido realizado nenhum estudo comparativo entre eles, que demonstrem superioridade, tanto em potência anti-hipertensiva quanto em proteção cardiovascular. A adição de bloqueadores dos receptores mineralocorticoides ao tratamento medicamentoso convencional é a estratégia de quarto fármaco com maior evidência e reduz a PA de forma significativa em pacientes com HAR. Em um subestudo do ASCOT, os participantes que terminaram o estudo e não tiveram a PA controlada com três agentes anti-hipertensivos receberam espironolactona (média 25 mg) como quarto

medicamento. Após seguimento médio de 1,3 anos a PA sistólica e a PA diastólica reduziram 21,9 e 9,5 mmHg, respectivamente. A redução pressórica com a espironolactona ocorre independentemente da relação aldosterona/atividade plasmática da renina.<sup>69</sup>

A escolha de medicamentos adicionais à combinação quádrupla é empírica e deve ser individualizada<sup>4,70</sup> (Figura 2). A interação não é recomendada para a investigação da HA secundária ou otimização terapêutica, porém, é uma estratégia que pode ser utilizada quando disponível, se após seis meses de otimização terapêutica não se tenha a meta pressórica preconizada, sendo uma alternativa de verificação da adesão e restrição de sódio.

Embora não tenhamos evidência da redução do risco cardiovascular, a cronoterapia é uma estratégia coadjuvante em pacientes em uso de três fármacos e que estejam com a PA fora de controle antes da associação de uma quarta droga, pode-se utilizar a administração de um ACC no período noturno.<sup>71</sup> Com essa estratégia foi demonstrada eficácia na implementação da redução pressórica e do descenso do sono.

A adesão pode ser implementada com a simplificação do esquema terapêutico através da utilização de combinações



**Figura 2.** Fluxograma do tratamento da Hipertensão Arterial Resistente.

medicamentosas fixas. Mesmo que a meta pressórica não seja atingida devemos perseguir o valor pressórico mais próximo possível do objetivo preconizado.

### NOVOS TRATAMENTOS

A falta de evidências sobre a melhor terapêutica na HAR levou ao desenvolvimento de novos tratamentos que estão sendo testados, prioritariamente, em pacientes com má resposta ao tratamento inicial farmacológico.

#### ESTIMULAÇÃO DIRETA DO SEIO CAROTÍDEO

O aumento do tônus simpático e diminuição do tônus parassimpático aumentam a resistência vascular periférica, a retenção de sódio, diminuem o fluxo renal e o metabolismo da glicose, além de contribuírem negativamente para o remodelamento miocárdico.<sup>72</sup> A estimulação crônica de barorreceptores pode exercer efeito benéfico sobre a pressão arterial.

*The Rheos BaroreflexActivationTherapy System* é um dispositivo programável tipo marca-passo implantado cirurgicamente e constituído por um gerador de impulsos. O ensaio clínico *Rheos Pivotal Trial* não detectou benefícios significativos com

esse sistema e se aguardam novos estudos que mostrem o benefício do dispositivo.<sup>73</sup>

#### DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL

Os nervos simpáticos renais contribuem para o aparecimento e manutenção da hipertensão, sendo que a atividade simpática renal está exacerbada em hipertensos. A ablação simpática endovascular renal foi avaliada em série de casos de pacientes com HAR. Em dois anos verificou-se uma redução de 32 e 14 mmHg na PAS e PAD, respectivamente, com taxa de complicações muito baixa.<sup>74</sup> No estudo *Symlicity-2* em seis meses a diferença na queda pressórica entre os grupos foi de 33 e 11 mmHg na PAS e PAD, respectivamente. No grupo de intervenção, 84% dos pacientes tiveram uma redução de pelo menos 10 mmHg, enquanto no Grupo Controle esta proporção foi de 35%. Não foram descritas complicações maiores relacionadas ao procedimento. Esses achados mostram que a ablação endovascular da artéria renal é um procedimento promissor no contexto de HAR, porém ainda faltam estudos que mostrem a possibilidade de reprodução dos resultados e a melhor divulgação da técnica.

## USO DE PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA (CPAP)

Os efeitos do CPAP na HAR foram testados em ensaio clínico com 75 pacientes que tiveram a sua condição de HAR confirmada por MAPA e que apresentavam índice apneia hipopneia (AIH)  $\geq 15/h$ .<sup>75</sup> Após três meses de seguimento apenas a PAD 24 horas reduziu significativamente no grupo tratado com CPAP ( $4,9 \pm 6,4$  mmHg *versus*  $0,1 \pm 7,3$  mmHg no Controle). O efeito anti-hipertensivo foi mais acentuado naqueles que toleraram mais que 5,8 horas diárias de CPAP. O conjunto das evidências sobre o efeito anti-hipertensivo do CPAP e os resultados desse ensaio realizado em HAR indicam que esta opção pode ser tentada como tratamento auxiliar em pacientes com IAH maior que 15/h e, principalmente, naqueles que toleram a sua utilização em períodos maiores que 5 h/dia.

## REFERÊNCIAS

- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
- Sander GE, Giles TD. Resistant Hypertension: concepts and approach to management. *Curr Hypertens Rep*. 2011;(5)13:247-355.
- Kearney PM, Whelton M, Kristi R, Whelton PK, Jiang He. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertension*. 2004;22(1):11-9.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2010;(Suppl 1):1-51.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303(20):2043-50.
- McAlister FA, Wilkins K, Joffres M, et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ*. 2011;183(9):1007-13.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
- Pimenta E & Calhoun DA. Resistant Hypertension: Incidence, prevalence and prognosis. *Circulation*. 2012;125(13):1594-6.
- Persell SD. Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57(6):1076-80.
- Egan BM, Zhao Y, Axon NE, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046-58.
- Pimenta E, Calhoun DA. Treatment of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2010;28(11):2194-5.
- Pimenta E. Update on diagnosis and treatment of resistant hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(4):215-27.
- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902.
- Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens* 2008; 26(5):878-84.
- Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens*. 2004;22(11):2217-22.
- Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008;51(2):339-44.
- Pimenta E, Gordon RD, Ahmed AH, et al. Cardiac dimensions are largely determined by dietary salt in patients with primary aldosteronism: results of a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2813-20.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
- Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2340-6.
- Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension*. 2010;56(5):824-30.
- White WB. Ambulatory blood pressure monitoring as an investigative tool for characterizing resistant hypertension and its rational treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(1 Suppl 1):25-30.
- Cittadino M, Goncalves de Sousa M, Ugar-Toledo JC, Rocha JC, Tanus-Santos JE, Moreno H Jr. Biochemical endothelial markers and cardiovascular remodeling in refractory arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2003;25(1):25-33.
- Salles GF, Cardoso CR, Pereira VS, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of a reduced glomerular filtration rate and interaction with microalbuminuria in resistant hypertension: a cohort study. *J Hypertens*. 2011;29(10):2014-23.
- Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162(4):413-20.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations of blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):697-716.
- Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9819):905-14.
- de La Sierra A, Larrousse M, Oliveras A, et al. Abnormalities of vascular function in resistant hypertension. *Blood Press*. 2012;21(2):104-9.
- Muxfeldt ES, Fiszman R, Castelpoggi CH, Salles GF. Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: which correlates better with arterial stiffness in resistant hypertension? *Hypertens Res*. 2008;31(4):607-13.
- Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens*. 2011;25(9):532-8.
- Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press*. 2012;21(1):31-8.
- Sierra C, López-Soto A, Coca A. Connecting cerebral White matter lesions and hypertensive target organ damage. *J Aging Res*. 2011;2011:438978.
- Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit*. 2003;8(5):181-5.
- Salles G, Cardoso C, Nogueira AR, Bloch K, Muxfeldt E. Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2006;48(3):437-42.
- Salles GF, Cardoso CRL, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of baseline and serial changes in electrocardiographic strain pattern in resistant hypertension. *J Hypertens*. 2010;28(8):1715-23.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322(22):1561-6.
- Lonnnebaken MT, Rieck AE, Gerdtts E. Contrast stress echocardiography in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:33.
- Kashgarian M. Hypertensive disease and kidney structure. In *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Eds JH Laragh & BM Brenner, 2<sup>nd</sup> edition, Raven Press, New York, 1995, p. 433-43.
- Toto RB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int*. 2003;64(3):2331-41.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393-404.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(11):2063-70.
- Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):199-204.
- Salles GF, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;50(4):723-8.
- Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *Am Heart J*. 2010;159(5):833-40.
- Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62.

45. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1135-9.
46. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.
47. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(5):401-9.
48. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med.* 2009;150(11):776-83.
49. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr.* 2009;4(2):89-95.
50. Martins LC, Conceição FL, Muxfeldt ES, Salles GF. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2012;30(5):967-73.
51. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, et al. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:24.
52. Ubaid-Girioli S, Adriana de Souza L, Yugar-Toledo JC, et al. Aldosterone excess or escape: Treating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009;11(5):245-52.
53. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002;40(6):892-6.
54. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(14):1007-14.
55. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):92-102.
56. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III--Analysis of data from trials of salt reduction. *BMJ.* 1991;302(6780):819-24.
57. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 275(20):1590-7.
58. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens.* 2002;16(11):761-70.
59. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2 Suppl):643S-651S.
60. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension.* 2009;54(3):475-81.
61. Wildman RP, Gu D, Muntner P, et al. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. *J Hypertens.* 2005;23(4):737-43.
62. de Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, et al. Socioeconomic inequalities in hypertension prevalence and care: the IHPAF Study. *Hypertension.* 2002;39(6):1119-25.
63. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 1999;33(2):653-7.
64. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension.* 2000;36(4):594-9.
65. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens.* 2004;17(10):904-10.
66. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 58(5):950-8.
67. Passarelli Jr O, Gonzaga CC. Combinação medicamentosa tripla. In: Passarelli Jr O, Póvoa R, Malachias MVB, Bortolotto LA. Combinações de fármacos anti-hipertensivos na prática clínica. São Paulo: Segmento Farma; 2010:89-100.
68. Mancia G, Laurent S, Rosei-Agabiti E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27(11):2121-58.
69. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49(4):839-45.
70. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant Hypertension. an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(22):1749-57.
71. Hermida RC. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2010;23(4):432-9.
72. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens.* 2010;23(10):1052-60.
73. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7):765-73.
74. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57(5):911-7.
75. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens.* 2010;28(10):2161-8.

# Caracterização da farmácia domiciliar de hipertensos em uma comunidade de Teresina, Brasil

*Characterization of household pharmacies of hypertensive on a community of Teresina, Brazil*

Giuliano André Silva Santos<sup>1</sup>, Adnny Fernanda Lima Campos<sup>1</sup>, Natálio Alves de Barros Netto<sup>1</sup>, José Vilmore Silva Lopes Júnior<sup>2</sup>, Geandra Batista Lima Nunes<sup>3</sup>, Lívio César Cunha Nunes<sup>1</sup>

## RESUMO

Este trabalho teve por objetivo avaliar o armazenamento e o uso de medicamentos em domicílios em uma população de hipertensos através de um levantamento quantitativo. Trinta hipertensos entre 30 e 59 anos acompanhados por equipes da Estratégia de Saúde da Família de Teresina (PI), foram avaliados. O formulário de pesquisa incluiu coleta de dados demográficos e socioeconômicos, hábitos cotidianos relacionados a cuidados com saúde, condições de uso e armazenamento dos medicamentos. Os principais medicamentos em uso para hipertensão foram os agentes do sistema renina-angiotensina e os diuréticos. A droga mais encontrada nas residências, a dipirona, 8,6%, possui interação com as mais utilizadas na hipertensão. Quanto ao armazenamento de medicamentos foi verificado 75,5% de ausência da bula, além 35% de escolha de locais com temperatura inadequada para guarda. Nosso estudo mostrou uma porcentagem significativa de problemas relacionados a padrões de armazenamento e uso de medicamentos em pacientes hipertensos, evidenciando, assim, a necessidade de intervenções nesses pontos, visando seu uso racional.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; polimedicação; conduta do tratamento medicamentoso.

## ABSTRACT

This study aimed to evaluate the home storage and use of drugs in a hypertensive population through a quantitative survey in its households. Thirty hypertensive patients between 30 and 59 years followed by teams of the "Family health Strategy" of Teresina, Piauí, were evaluated. The data collection was performed by a questionnaire which included demographic and socioeconomic factors, lifestyle habits related to health care, conditions of use and storage of medicines. The main medications used for hypertension were the agents of the renin-angiotensin system and diuretics. The most commonly drug found at homes, dipyrone or metamizole, 8.6%, has an interaction with the most commonly drugs used in hypertension. The storage had no drug leaflet in 75,5% and was done in locations with inadequate temperature in 35%. Our study showed a significant percentage of problems related to storage and use of medications in hypertensive patients, supporting the need for interventions in this point targeting their rational use.

## KEYWORDS

Hypertension; polypharmacy; medication therapy management.

Recebido em: 15/02/2012. Aprovado em: 13/04/2012

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí (UFPI) – Teresina (PI), Brasil.

<sup>2</sup>Secretaria de Saúde do Estado do Piauí – Teresina (PI), Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Saúde da Família de Teresina – Teresina (PI), Brasil.

Correspondência para: Lívio César Cunha Nunes – Grupo de Estudos Sobre Uso de Medicamentos, Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí – Campus Universitário Ministro Petrônio Portella – Ininga – CEP: 64049-550 – Teresina (PI), Brasil – E-mail: liviocesar@hotmail.com

Fonte de financiamento: MS/CNPq/FAPEPI/PPSUS.

Conflito de interesse: nada a declarar.

## INTRODUÇÃO

Considera-se uso racional de medicamentos quando o paciente recebe o medicamento apropriado às suas necessidades clínicas, na dose e posologia corretas, por um período de tempo adequado e ao menor custo para ele e para a comunidade, sendo imprescindível a sua qualidade, eficácia e segurança para evitar riscos e danos à saúde individual e coletiva.<sup>1</sup> Desta forma, os usuários de medicamentos devem assumir a sua parcela de responsabilidade quanto ao tratamento. Além disso, os pacientes em tratamento com medicamentos de uso contínuo, como hipertensos e diabéticos, merecem atenção e orientação especiais.<sup>2</sup>

As pesquisas farmacoeconômicas examinam a população, as doenças para as quais são usados medicamentos e a relação risco-benefício do seu uso, fazendo assim uma análise e avaliação do impacto na saúde populacional.<sup>3</sup> A determinação desses padrões de consumo de medicamentos e os fatores a eles associados auxilia principalmente no planejamento de ações voltadas para o seu uso correto,<sup>1</sup> pois a detecção de reações adversas, ineficácia de tratamentos, efeitos colaterais, bem como má utilização dos medicamentos possibilita a realização de intervenções adequadas e oportunas.<sup>4</sup>

Dentre as enfermidades crônicas, as doenças cardiovasculares são as que mais se destacam, sendo a principal causa de mortalidade no Brasil em 2008, com 30,8% dos óbitos e 16,22% de gastos no sistema de saúde.<sup>5</sup> Como a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) tem papel central na patogênese dessas doenças, seu controle adequado na população constitui um grande desafio às autoridades de saúde pública.<sup>6</sup>

Percebe-se um aumento dos custos em saúde a partir de um aumento do uso de medicamentos, maior incidência de hospitalizações e de intercorrências, além de diminuição da produtividade de trabalho desses indivíduos devido a complicações, que poderiam ser evitadas com modificações no estilo de vida e seguimento racional da farmacoterapia.<sup>7</sup>

Um dos maiores problemas em evitar as complicações causadas pela HAS é o fato de esta se apresentar na maior parte do seu curso assintomática e, por isso, seu diagnóstico e tratamento serem frequentemente negligenciados, com baixa adesão por parte do paciente ao tratamento prescrito. No Brasil, são cerca de 17 milhões de portadores de hipertensão arterial e esse número é crescente. Seu aparecimento está cada vez mais precoce e estima-se que cerca de 4% das crianças e adolescentes também sejam portadoras.<sup>8</sup>

É frequente a prática do armazenamento de medicamentos em domicílio e são formadas verdadeiras farmácias caseiras com diversos tipos de medicação, desde simples analgésicos e antipiréticos a drogas de controle especial. Esse hábito, unido à falta de informação, resulta em mais um fator de risco.<sup>9</sup>

O presente trabalho teve por objetivo avaliar o armazenamento e o uso de medicamentos em uma população de hipertensos. Para alcançar este objetivo foi realizada uma pesquisa domiciliar com a observação do estoque domiciliar de medicamentos dos pacientes hipertensos de uma comunidade e identificação de problemas relacionados ao uso e armazenamento de medicamentos que devam receber atenção e possam ser corrigidos.

## MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa exploratória transversal descritiva com abordagem quantitativa. Os dados foram coletados nos domicílios dos hipertensos acompanhados pelas equipes 128 e 130 da Estratégia de Saúde da Família (ESF) em Teresina (PI), que atendem a Unidade Integrada de Saúde do Parque Piauí, localizada em um antigo conjunto habitacional heterogêneo e bem estruturado.

Os sujeitos da pesquisa foram hipertensos de ambos os sexos, com idade entre 30 e 59 anos que estavam cadastrados e sendo acompanhados pela ESF do Sistema Único de Saúde (SUS). Realizou-se amostragem probabilística sistemática em que, para estimativa dos números, utilizaram-se os dados do Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) e da Fundação Municipal de Saúde de Teresina (FMS).

As equipes 128 e 130 da ESF acompanhavam 616 hipertensos até julho de 2009, sendo que 286 estariam dentro dos critérios de inclusão de acordo com os dados da FMS dos moradores do bairro atendido pelas equipes. Obteve-se em amostra piloto com cinco indivíduos desta população a média de idade de  $50,2 \pm 5,9$  anos. O tamanho de amostra mínima calculado foi de 24 indivíduos, considerando a variável idade para cálculo da amostra mínima, nível de significância  $\alpha$  igual a 0,05 e erro máximo da média populacional de 2,0 anos.<sup>10</sup>

Realizou-se visita no período de abril a junho de 2010, com preenchimento de formulário estruturado por alunos do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí acompanhados de um Agente Comunitário de Saúde da ESF no momento da visita.

O formulário incluiu coleta de dados demográficos e socioeconômicos (data de nascimento, número de moradores hipertensos e não hipertensos na residência, outras doenças crônicas do entrevistado, renda familiar, escolaridade e ocupação), hábitos cotidianos relacionados a cuidados com saúde, uso e armazenamento dos medicamentos (área e local de armazenamento, condições de armazenamento, quantidade total de medicamentos na residência, medicamentos em uso pelo hipertenso tanto para hipertensão como para outros fins, posologia seguida e prescrita, data de validade, origem dos medicamentos, sintomas que levaram à compra, efeitos adversos

decorrentes do uso). Cada residência contribuiu com apenas um formulário.

Os dados foram registrados e analisados por frequência simples e listagem nos programas Epi-Info™ 3.5.1 e Microsoft® Office Excel® 2007. Os medicamentos encontrados foram classificados pelo código anatômico-terapêutico-químico (ATC) de substâncias atribuído pela Organização Mundial da Saúde (OMS). As demais patologias foram classificadas de acordo com a décima revisão da Classificação Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID 10). Avaliaram-se também os riscos de interações no uso de medicamentos encontrados nas residências.

Este trabalho teve sua execução no referido cenário com autorização da Fundação Municipal de Saúde de Teresina e tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí (CAAE nº 0136.0.045.000-09), conforme a Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Brasil.

## RESULTADOS

Foram visitadas trinta residências, onde moravam 121 pessoas, das quais 42 eram hipertensas. Conforme os critérios de seleção, cada residência só poderia contribuir com um formulário. As visitas somente foram realizadas quando acompanhadas pelos Agentes Comunitários de Saúde, fato limitante e determinante da amostra, tendo em vista que seu auxílio era imprescindível por se tratar de uma pesquisa com pessoas portadoras de doenças crônicas.

O sexo feminino e a faixa etária de 50 e 54 anos de idade prevaleceram no estudo, com idade média dos indivíduos de  $50,3 \pm 6,5$  anos, sendo a mínima e máxima registradas 35 e 58 anos, respectivamente. A maior parte dos hipertensos tinha renda familiar média menor que três salários mínimos, não frequentou o Ensino Médio e não trabalhava.

Vinte hipertensos (67% do total) possuíam uma ou mais doenças crônicas associadas à hipertensão e para algumas destas associavam também terapia medicamentosa. As doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas prevaleceram, com destaque para as dislipidemias e diabetes (Tabela 1).

A principal fonte de informação em saúde desses hipertensos (83%) é a televisão e o rádio, sendo as demais fontes citadas: consulta a profissionais (77%) e balconistas de farmácia (23%). Mudança nos hábitos de vida foi o tratamento preferencial de 73% dos hipertensos, e alternativas terapêuticas como a prática de exercícios físicos (40%) e o consumo de chás (57%), normalmente entendido como "remédio natural", foram mencionadas. No entanto, quando questionados quanto à percepção da sua condição de saúde, os pacientes mencionaram com maior frequência qualidade ruim ou muito ruim,

demonstrando que é necessário um melhor atendimento às necessidades dessa população.

Foram encontrados 163 medicamentos durante as visitas domiciliares, em média  $5,4 \pm 3,1$  por residência, dentre os quais 14 produtos manipulados, 2 fitoterápicos e nenhum homeopático, sendo que muitos estavam sem bula e/ou mal armazenados (Tabela 2).

Os medicamentos, inclusive os entregues regularmente pelos agentes comunitários de saúde para a hipertensão, fornecidos pelo SUS, não possuíam as bulas ou por não serem entregues junto à medicação ou porque eram jogadas no lixo, pelo fato de os pacientes não compreenderem sua importância.

As condições de armazenamento também foram avaliadas em cada residência, de forma a definir que cuidados estavam sendo tomados na escolha do local. A maior parte dos hipertensos o fazia de forma apropriada e, em geral, os medicamentos usados para hipertensão estavam sujeitos às mesmas condições de armazenamento dos demais (Tabela 3).

A quantidade de medicamentos vencidos ou sem prazo de validade legível (13,5%) foi representativa. Foi identificada uma preocupação em se manter a identificação e validade dos medicamentos em uso, embora houvesse problemas relacionados tanto em relação à guarda de medicamentos fora de uso quanto à dificuldade para se entenderem os procedimentos de descarte.

**Tabela 1.** Frequência de patologias associadas à Hipertensão Arterial Sistêmica de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde. Teresina, 2010.

Classificação CID 10	%
E Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	53,3
H Doenças do olho e anexos	3,3
I Doenças do aparelho circulatório	10,0
K Doenças do aparelho digestivo	3,3
M Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	13,3
N Doenças do aparelho geniturinário	6,7
S Lesões, envenenamento e outras consequências de causas externas	10,0

**Tabela 2.** Frequência de medicamentos mal armazenados, sem bula, sem identificação e fora da validade encontrados nas residências. Teresina, 2010.

Situação	Unidades (%)	Média por residência
Mal armazenados	57 (35,0)	$1,9 \pm 3,2$
Sem bula	123 (75,5)	$4,1 \pm 3,4$
Sem identificação	5 (3,1)	—
Fora do prazo ou sem validade	22 (13,5)	$0,7 \pm 1,9$

O quarto e a cozinha foram os principais cômodos utilizados para guarda de medicamentos que eram mantidos, geralmente, em armários. A temperatura inadequada (33,3%), isto é, mais elevada, foi associada com a estocagem em locais próximos a paredes mais aquecidas com a incidência da luz solar durante o dia.

Vários dos hipertensos faziam a proteção dos medicamentos em recipientes vedados e opacos para guarda em locais úmidos e onde havia incidência direta de luz do sol.

Foram encontrados 149 medicamentos de referência, similares ou genéricos com fórmulas distintas com as informações legíveis para registro nos formulários.

Entre os medicamentos usados para hipertensão, destacaram-se a hidroclorotiazida e o enalapril. Entre os medicamentos em uso para outros fins, destacaram-se o ácido acetilsalicílico e a dipirona (Tabela 4; Figura 1). Do total de medicamentos, 15% eram associações medicamentosas, os demais possuíam apenas um princípio ativo na fórmula, 44% dos medicamentos guardados não estavam sendo utilizados.

Foram encontrados seis hipertensos fazendo uso de medicamentos em horários divergentes do indicado, tendo sido recomendada a procura do médico para reavaliação da terapia medicamentosa nesses casos.

A principal justificativa para o uso de outros medicamentos além dos anti-hipertensivos foi a presença de outras doenças cardiovasculares associadas. O medicamento mais usado nesses casos foi o ácido acetilsalicílico.

A relação custo/benefício do uso de medicamentos foi bem avaliada por 84% dos hipertensos, tendo sido determinantes para este resultado o baixo consumo de medicamentos, a indicação apropriada e as poucas queixas de reações adversas. A maioria dos hipertensos também cumpria a posologia adequada dos medicamentos.

Foram registrados nove casos de suspeita de reações adversas a medicamentos anti-hipertensivos. Os principais medicamentos envolvidos foram o captopril e a losartana, com cinco e dois casos, respectivamente. Os dados relativos a queixas de reações adversas não foram suficientes para determinação da casualidade e gravidade, porém, o achado dessas reações motiva uma pesquisa por adesão ao tratamento e possíveis intervenções na terapêutica.

## DISCUSSÃO

Nosso estudo apresenta, em uma amostra de pacientes hipertensos, problemas pouco discutidos em nosso meio referentes ao armazenamento doméstico e ao uso apropriado dos medicamentos para hipertensão, avaliando diretamente no domicílio do paciente. Além disso, outros dados demográficos podem ser responsáveis pela pouca informação dos pacientes a respeito do uso correto da medicação, o modo de guardá-los e as interações com outras medicações. Houve maior prevalência de hipertensos com baixa escolaridade neste estudo. No Brasil, a HAS é mais prevalente entre indivíduos com menor escolaridade,<sup>11</sup> o que foi encontrado também em outras pesquisas envolvendo esta faixa etária e com resultados demográficos e socioeconômicos similares.<sup>12,13</sup> O uso de anúncios em televisão e rádio como fonte de informação sobre as diversas patologias, além da baixa renda e escolaridade pode ter influenciado na opção por mudança de hábitos de vida desta população, em vez da "polimedicação" como forma alternativa de tratamento. No entanto, deve haver preocupação com a menor busca pelos profissionais de saúde, o que pode desencadear maiores complicações, principalmente pelo fato de que a propaganda de medicamentos nesses meios de comunicação comumente contém informações incompletas e tendenciosas, mesmo com a regulação de agências sanitárias.<sup>14</sup>

Ter medicamentos estocados em domicílio pode parecer uma atitude preventiva, mas sem o cumprimento das recomendações de armazenamento e da prescrição adequadas, eles podem se tornar ineficazes ou trazer consequências graves à saúde do usuário.<sup>9</sup> Além da possibilidade de intoxicações por ingestão acidental, a falta de cuidados com a farmácia caseira pode afetar a segurança no uso dos medicamentos anti-hipertensivos.<sup>15</sup> A ingestão concomitante de outro medicamento, o consumo de alimentos ou fatores intrínsecos relacionados ao paciente (idade, obesidade, patologias entre outros) aumentam a possibilidade de interações medicamentosas indesejáveis e prejudiciais ao indivíduo.<sup>16,17</sup>

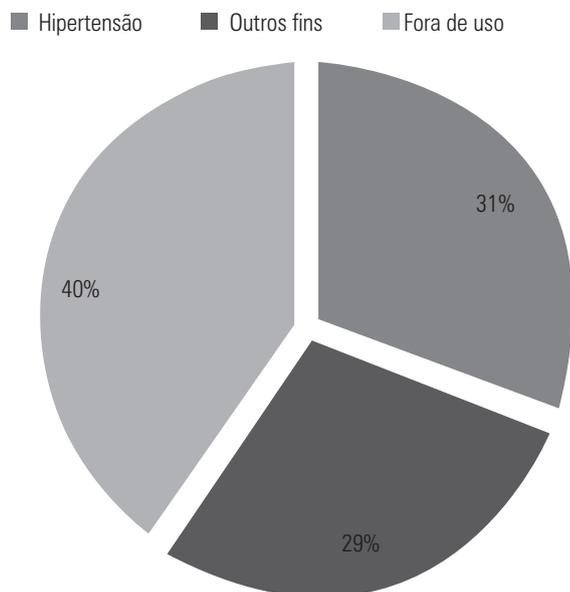
As principais recomendações não medicamentosas para a prevenção primária da HAS são: alimentação saudável, consumo controlado de sódio e de álcool, ingestão de potássio e combate ao sedentarismo e ao tabagismo.<sup>11</sup> Como estratégias para tratamento da hipertensão arterial podem ser usadas a

**Tabela 3.** Frequência das más condições de armazenamento de medicamentos encontradas nas residências. Teresina, 2010.

Condições de armazenamento	Todos os medicamentos (%)	Anti-hipertensivos (%)
Incidência de luz solar	23,3	25,0
Temperatura inadequada	33,3	32,1
Umidade	20,0	25,0
Pouca higiene	6,7	7,1
Ao alcance de crianças e animais	13,3	10,7

**Tabela 4.** Frequência dos princípios ativos associados ou não em medicamentos de referência, similares e genéricos encontrados nas residências. Teresina, 2010.

Medicamentos encontrados / Princípios ativos	%
<b>Anti-hipertensivos</b>	<b>36,96</b>
Hidroclorotiazida	22,06
Enalapril	16,18
Captopril	11,76
Losartana	8,82
Anlodipino	7,35
Atenolol	5,88
Outras	27,94
<b>Demais</b>	<b>63,04</b>
Dipirona	8,62
Ácido acetilsalicílico	6,03
Paracetamol	4,31
Cafeína	3,45
Sinvastatina	3,45
Outros	74,14



**Figura 1.** Medicamentos estocados, por finalidade. Teresina, 2010.

monoterapia e a associação entre fármacos anti-hipertensivos, principalmente em hipertensão arterial que não responde às medidas não medicamentosas.<sup>18</sup> Mas a incidência das interações medicamentosas aumenta exponencialmente com o número de fármacos prescritos.<sup>19</sup>

A principal interação identificada foi entre os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e analgésicos, e em nosso estudo particularmente a dipirona, cujo uso é muito difundido em nosso país. Apesar de os AINEs afetarem mais o efeito anti-hipertensivo de alguns medicamentos, sobretudo os diuréticos, os

analgésicos também podem induzir a uma redução do efeito hipotensor de alguns fármacos. Muitos AINEs provocam aumento da pressão arterial e podem antagonizar parcial ou totalmente os efeitos de agentes anti-hipertensivos. Dessa forma, podem aumentar a morbidade relacionada à hipertensão arterial, pois o efeito na pressão arterial pode variar de nenhum efeito até crises hipertensivas.<sup>20</sup>

A ausência das bulas dos medicamentos guardados representou o maior problema identificado no armazenamento. O uso racional, mesmo para o autocuidado, depende da posologia correta, tempo de tratamento adequado e avaliação dos efeitos indesejados presentes na bula.<sup>2</sup> Além disso, representa um descuido com a hipertensão, pois se deve sempre avaliar o risco do uso de quaisquer outros fármacos nesses pacientes. De acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (DBH VI) é importante conhecer as principais interações de anti-hipertensivos e medicamentos de uso contínuo que podem ser prescritos para o paciente hipertenso.<sup>11</sup>

São exemplos de motivações que contribuem para a utilização irracional dos medicamentos a enorme oferta em quantidade e variedade, a atração por novidades terapêuticas, muitas das quais são apenas variações de fórmulas já conhecidas, o poderoso *marketing* e o direito supostamente inalienável do médico em prescrever.<sup>4</sup>

A administração inadequada de medicamentos, tal como a prescrição errônea, pode resultar em efeitos indesejáveis, enfermidades iatrogênicas e mascaramento de doenças evolutivas, sendo um exemplo da gravidade desse problema o desenvolvimento de resistência microbiana.<sup>21</sup>

Em estudo de Tourinho et al. em relação às especialidades farmacêuticas estocadas, os analgésicos/antipiréticos e antibióticos para uso sistêmico foram as medicações mais encontradas.<sup>22</sup> Em outro estudo, Lima et al. encontraram que os medicamentos também eram acondicionados em locais limpos e com pouca incidência de umidade e de luz, demonstrando que há tendência da população em efetuar o acondicionamento adequado.<sup>9</sup> A quantidade de fármacos encontrados por domicílio nesta pesquisa foi próxima à do estudo de Bueno, Weber e Oliveira, com 4,2 medicamentos por residência<sup>23</sup> e bem abaixo dos 20 por domicílio do estudo de Schenkel, Fernández e Mengue.<sup>24</sup>

Na pesquisa de Arrais sobre eventos adversos a medicamentos, 9,2% dos entrevistados que consumiram medicamentos nos 15 dias anteriores à entrevista informaram ter sofrido algum evento adverso. Entre os medicamentos envolvidos, também se incluía o captopril.<sup>1</sup>

Quanto ao descarte dos medicamentos, não há regulamentação em nível domiciliar e o usuário torna-se responsável por realizá-lo. Em estudo recente, o lixo comum foi o principal meio

de descarte (56,87%) e 88,16% dos hipertensos alegaram não ter recebido nenhuma informação.<sup>23</sup>

## CONCLUSÃO

Em nosso estudo, encontramos vários medicamentos que estavam em uso pelos hipertensos, que, por sua vez, possuíam bom conhecimento sobre a medicação em guarda. A maioria dos medicamentos fora prescrita em consultas médicas e a indicação e a posologia correta para uso eram conhecidas, enquanto poucas suspeitas de reações adversas foram registradas. Porém, as bulas não eram guardadas e a temperatura do local de armazenamento não era ideal em muitos casos. O uso de alguns medicamentos além dos anti-hipertensivos mostrou-se preocupante por haver possibilidade de interações medicamentosas, principalmente com dipirona ou ácido acetilsalicílico, presentes na formulação de vários medicamentos encontrados.

Riscos de perda de qualidade dos medicamentos e de ocorrência de reações adversas foram identificados, principalmente devido à falta de preocupação com as informações sobre o armazenamento e o uso dos medicamentos associados, demonstrando uma excessiva valorização da eficácia sem que se atente aos cuidados necessários para alcançá-la. Demonstrou-se também risco nas interações medicamentosas, inclusive com a possibilidade de redução do efeito dos anti-hipertensivos, prejudicial à terapia como um todo. A consulta regular ao médico deve ser incentivada, promovendo-se avaliação, com correção ou modificação da terapia conforme o caso.

Existe, portanto, a necessidade de que os hipertensos sejam educados para o uso racional dos seus medicamentos como medida de prevenção aos agravos na sua saúde e de difusão do conhecimento acadêmico e científico relevante para esta população.

## AGRADECIMENTOS

Apoio MS/CNPq/FAPEPI/PPSUS.

## REFERÊNCIAS

1. Arrais PSD. Medicamentos: consumo e reações adversas – um estudo de base populacional. Fortaleza: UFC; 2009.
2. Marin N, Luiza VL. Assistência farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS; 2003.
3. Bisson MP. Farmácia clínica e atenção farmacêutica. Barueri: Manole; 2007.
4. Melo DO, Ribeiro E, Storpirtis S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. Rev Bras Ciênc Farm. 2006;42(4):475-85.
5. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV, et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto – SP. Arq Bras Cardiol. 2008;91(1):31-5.
6. Hartmann M, Dias-da-Costa JS, Olinto MTA, Patussi MP, Tramontini A. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados: um estudo de base populacional em mulheres no Sul do Brasil. Cad Saúde Pública. 2007;23(8):1857-66.
7. Giorgi DMA. Estratégias para melhorar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo. Rev Bras Hipertens. 2006;13(1):47-50.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de atenção Básica n. 15. Hipertensão arterial sistêmica. Brasília (DF): 2006. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno\\_atencao\\_basica15.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_basica15.pdf). Acesso em: 25 Maio, 2010.
9. Lima GB, Araujo EJJ, Sousa KMH, et al. Avaliação da utilização de medicamentos armazenados em domicílios por uma população atendida pelo PSF. Rev Bras Farm. 2008;89(2):146-9.
10. Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed; 2003.
11. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Rev Bras Hipertens. 2010;17(1):7-60.
12. Stamler J, Elliott P, Appel L, et al. Higher blood pressure in middle-aged American adults with less education – role of multiple dietary factors: The INTERMAP Study. J Hum Hypertens. 2003;17(9):655-775.
13. Nascente FMN, Jardim P, Peixoto MDG, et al. Hipertensão arterial e sua correlação com alguns fatores de risco em cidade brasileira de pequeno porte. Arq Bras Cardiol. 2010;95(4):502-9.
14. Vacca C, Vargac C, Cañas M, Reveiz L. Drug advertising and promotion: regulations and extent of compliance in five Latin American countries. Pan Am J Public Health. 2011;29(2):76-83.
15. Brum CA, Depizzol MCA, Lopes TV, Loures GF, Valadão AF. Avaliação do estoque de medicamentos das residências da Região do Vale do Aço-MG. Rev Bras Farm. 2007;88(4):173-6.
16. Franco GCN, Cogo K, Montan MF, et al. Interações medicamentosas: fatores relacionados ao paciente (Parte I). Rev Cir Traumatol Buco-maxilo-fac. 2007;7(1):16-28.
17. Rozenfeld S, Fonseca MJM, Acurcio FA. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. Pan Am J Public Health. 2008;23(1):34-43.
18. Silva Júnior ED, Sette IMF, Belém LF, Pereira GJS, Barbosa JAA, Dantas AM. Eficácia e segurança no tratamento medicamentoso da Hipertensão Arterial em pacientes internados na clínica geral de um hospital público. Rev Bras Farm. 2008;89(4):302-7.
19. Lima REF, Cassiani SHB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. Rev Latino-Am Enferm. 2009;17(2):81-7.
20. Fortes ZB, Nigro D. Aspectos farmacológicos da interação anti-hipertensivos e antiinflamatórios não-esteróides. Rev Bras Hipertens. 2005;12(2):108-11.
21. Awad AI, Ball DE, Eltayeb IB. Improving rational drug use in Africa: the example of Sudan. East Mediterr Health J. 2007;13(5):1202-11.
22. Tourinho FSV, Bucaretychi F, Stephan C, Cordeiro R. Farmácias domiciliares e sua relação com a automedicação em crianças e adolescentes. J Pediatr. 2008;84(5):416-22.
23. Bueno CS, Weber D, Oliveira KR. Farmácia caseira e descarte de medicamentos no bairro Luiz Fogliatto do município de Ijuí – RS. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2009;30(2):203-10.
24. Schenkel EP, Fernandes LC, Mengue SS. Como são armazenados os medicamentos nos domicílios? Acta Farm Bonaerense. 2005;24(2):266-70.

# Ingestão de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> versus HAS: bases para o seu manejo e protocolo de investigação

*Intake of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> versus hypertension: basis for its management and research protocol*

Tatiana Maria Palmeira dos Santos, Sandra Mary Lima Vasconcelos

## RESUMO

A participação do Sódio (Na<sup>+</sup>) e do Potássio (K<sup>+</sup>) na hipertensão arterial sistêmica (HAS) está bem estabelecida. Este artigo apresenta aspectos da fisiologia, metabolismo e da sua influência nos fatores de risco cardiovascular, bem como da importância do seu manejo na dieta de portadores de HAS. Cita-se, no contexto da intervenção dietética, as dietas Mediterrânea e *Dietary Approaches to Stop Hypertension* – DASH, para as quais há evidências de efeito benéfico, seja reduzindo a incidência de doença cardiovascular ou os níveis pressóricos. Tais padrões de dieta apresentam em comum maior oferta de potássio e restrição de sódio. Por fim, o artigo apresenta uma proposta de protocolo de investigação da ingestão de Na e K no sentido de estimular pesquisas nessa área.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; dieta; sódio; potássio.

## ABSTRACT

The role of sodium (Na<sup>+</sup>) and potassium (K<sup>+</sup>) in hypertension is well established. This article presents aspects of physiology, metabolism and its influence on cardiovascular risk factors, as well as the importance of their dietary management of patients with hypertension. As an example, in the context of dietary intervention, the Mediterranean and DASH diets (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), for which there is evidence of a beneficial effect, be reducing the incidence of cardiovascular disease or blood pressure levels. These dietary patterns have in common an increased supply of potassium and sodium restriction. Finally, the article proposes a protocol for the intake of Na and K in order to stimulate research in this area.

## KEYWORDS

Hypertension; diet; sodium; potassium.

## INTRODUÇÃO

A participação do sódio (Na<sup>+</sup>) e potássio (K<sup>+</sup>) no controle da pressão arterial (PA) e na hipertensão arterial sistêmica (HAS) está bem estabelecida, de modo que são recomendadas dietas restritas em Na<sup>+</sup> e ricas em K<sup>+</sup> para hipertensos.<sup>1</sup> Neste artigo são apresentados elementos da fisiologia do Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>, do seu metabolismo e da sua participação como fatores de risco cardiovascular, a importância do manejo desses eletrólitos na dieta de portadores de HAS, bem como uma proposta de protocolo de pesquisa de investigação da sua ingestão. Com esta abordagem pretende-se sedimentar e reforçar a necessidade de desenvolver pesquisas nesta linha de investigação.

## ASPECTOS DA FISILOGIA DO SÓDIO E DO POTÁSSIO COMO PONTO DE PARTIDA

O K<sup>+</sup> é o mais abundante íon intracelular (140 – 150 mEq/L) com concentração de 3,5 a 5,0 mEq/L no líquido extracelular (LEC), o que é garantido pela bomba de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase.<sup>2</sup> O K<sup>+</sup> aumenta a captação de norepinefrina nos terminais do nervo simpático, e isso promove o relaxamento do músculo liso vascular e aumenta o fluxo sanguíneo.<sup>2</sup>

O Na<sup>+</sup> é o cátion predominante do LEC (135 – 145 mEq/L), o que o torna responsável pela sua regulação e contribui principalmente para a pressão osmótica do plasma.<sup>3</sup> No meio intracelular sua concentração é de 10 a 14 mEq/L, sendo seu transporte para fora da célula realizado contra um gradiente

Recebido em: 22/03/2012. Aprovado em: 24/08/2012

Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGNUT), Faculdade de Nutrição (FANUT), Universidade Federal de Alagoas (UFAL) – Maceió (AL), Brasil; Laboratório de Nutrição em Cardiologia (NUTRICARDIO), Faculdade de Nutrição FANUT, UFAL – Maceió (AL), Brasil.

Correspondência para: Sandra Mary Lima Vasconcelos – Faculdade de Nutrição, Laboratório de Nutrição em Cardiologia, Universidade Federal de Alagoas – Campus A. C. Simões – BR 104 Norte, km 97 – Tabuleiro dos Martins – CEP: 57072-970 – Maceió (AL), Brasil – E-mail: sandra-mary@hotmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar.

eletroquímico pela bomba de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase dependente de energia.<sup>3</sup> O Na<sup>+</sup> é essencial à sobrevivência pelo seu papel central na manutenção dos volumes intravascular e extracelular. Em baixas concentrações de Na o sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado, culminando em aumento do LEC antinatriurese e aumento na excreção de K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>, decorrente da excessiva troca de sódio por esses íons.<sup>4,5</sup>

Para a homeostase hidroeletrólítica é importante manter uma ingestão equilibrada de Na<sup>+</sup> (≤ 2 g/dia) e de K<sup>+</sup> (≥ 4,7 g/dia) através da dieta.

#### INGESTÃO DIETÉTICA, DIGESTÃO E METABOLISMO DO Na<sup>+</sup> E K<sup>+</sup>

O balanço de K<sup>+</sup> pode ser mantido, com uma ingestão entre 50 a 150 mEq/dia através de consumo de alimentos fontes, como verduras cruas, frutas e legumes. O K<sup>+</sup> filtrado é absorvido no intestino delgado por difusão ativa, sendo reabsorvido, em maior quantidade (60 – 70%), no túbulo proximal, em menor quantidade (20 – 30%) na alça de Henle. Apenas 10% do K<sup>+</sup> filtrado chega ao túbulo distal, pois aquele presente na urina é em grande parte o secretado para o ducto coletor. Cerca de 80 a 90% do K<sup>+</sup> ingerido é excretado na urina.<sup>3</sup>

O Na<sup>+</sup> é prontamente absorvido no intestino e transportado para os rins, onde é filtrado e, para manter os níveis sanguíneos adequados, retorna em quantidades necessárias para o sangue. Embora seja eliminado nas fezes e suor a excreção renal é a mais importante. Cerca de 67% do Na<sup>+</sup> é reabsorvido no túbulo contornado proximal e 10% na *vasa recta*, atingindo até aí uma reabsorção de 80% da carga filtrada. Com isso, 20% do Na<sup>+</sup> filtrado é reabsorvido em segmentos distais ao túbulo proximal. Cerca de 90 a 95% é eliminado através da urina e o restante na transpiração e nas fezes.<sup>3</sup>

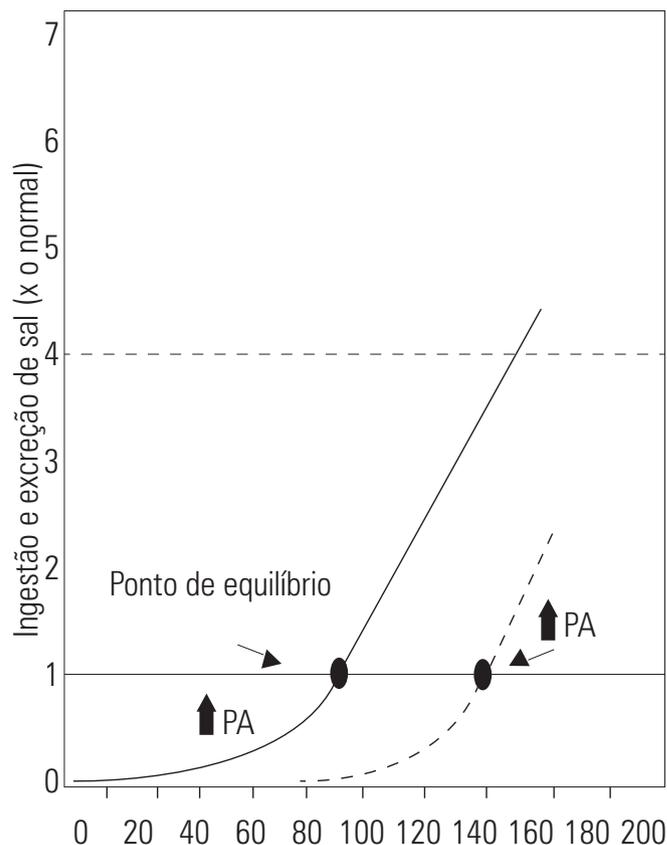
A população brasileira consome grande quantidade de sal na dieta, atingindo nível superior a 12 g/dia, o que corresponde a 2,2 vezes a quantidade recomendada em uma dieta saudável. Estima-se que do total de sódio consumido 75% seja proveniente de produtos industrializados; 15% de sal de adição e 10% seja sódio intrínseco dos alimentos.<sup>1</sup> Isso indica a presença marcante de alimentos processados na dieta do brasileiro.

A relação entre a excreção urinária de sódio e a pressão arterial média (PAM) constitui o clássico fenômeno conhecido como natriurese pressórica. Há um nível de PAM (100 mmHg) cuja excreção urinária de sódio é igual à ingestão de sódio (Figura 1); porém, se a PAM elevar-se a excreção urinária torna-se maior que a ingestão, resultando em balanço negativo de sódio, redução do LEC e queda da PA, com retorno ao ponto de equilíbrio. O contrário se dá quando há uma diminuição da PAM. Tal fenômeno ocorre nos rins na ausência de influências humorais e hormonais.<sup>6</sup>

Se a ingestão de sal aumentasse em quatro vezes, a pressão de equilíbrio se elevaria para cerca de 160 mmHg (Figura 1). Ao reduzir-se a ingestão, a pressão também reduzirá. Porém, em uma incapacidade do rim de eliminar sódio, como em doença renal primária, provocaria uma incapacidade renal de equilibrar o balanço de sódio em níveis de pressão arterial normal, desviando a curva de excreção de sal e água para a direita.<sup>7</sup>

#### PAPEL DO SÓDIO E POTÁSSIO NA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E NA HAS

As razões que levam indivíduos a responder de diferentes formas às mudanças nas cargas de Na<sup>+</sup> são incertas, mas podem ser decorrentes da diferença na capacidade de o sistema vascular adaptar-se às mudanças no fluxo de volume plasmático e da existência de um dano renal, que pode também reduzir a capacidade do rim para lidar com a carga de Na<sup>+</sup>.<sup>8</sup>



**Figura 1.** Representação gráfica da alteração da curva de natriurese pressórica: ingestão e excreção em número de vezes o normal versus Pressão Arterial Média (PAM). O ponto de equilíbrio representa o nível de PAM que é de 100 mmHg cuja excreção urinária de sódio é igual à ingestão, porém o aumento da ingestão de sal e água provocaria elevação da pressão de equilíbrio (linha cheia). A linha pontilhada ilustra o desvio da curva de natriurese para a direita, comprovando ser necessária a elevação da PA para alcançar a pressão de equilíbrio. Fonte: Gonçalves, Zatz e Heimann, 2000.<sup>7</sup>

Por outro lado, o efeito do K<sup>+</sup> sobre a redução da PA, além de promover a natriurese e diminuir a secreção de renina,<sup>9</sup> reúne vários mecanismos que envolvem o endotélio: inibe a formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio nas células endoteliais e nos macrófagos; inibe a proliferação das células musculares lisas do vaso; inibe a agregação plaquetária e a trombose arterial; reduz a resistência vascular renal e aumenta a filtração glomerular.

#### PARTICIPAÇÃO DO SÓDIO E POTÁSSIO NOS FATORES DE RISCO PARA HAS

O Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> também participam através de vários mecanismos numa relação causa-efeito de fatores de risco cardiovascular (FRCV) (Tabela 1).<sup>10-18</sup>

#### PADRÃO DIETÉTICO E CONTROLE DA HAS

É consenso que a dieta exerce influência direta sobre a PA, de modo que práticas alimentares adequadas são medidas importantes no controle da HAS. Neste sentido, é importante ressaltar a dieta mediterrânea<sup>19</sup> e a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) como marcos na elucidação desta terapêutica: na primeira, o mais importante foi o impacto na morbidade e mortalidade cardiovascular, inclusive devido à redução na PA, o que se atribui ao fato de ser uma dieta rica em antioxidantes e potássio e com baixo teor de gorduras saturadas<sup>20</sup>. Já o padrão dietético do estudo DASH rico em frutas, verduras, legumes, grãos integrais, peixes, leite derivados desnatados e carne vermelha magra revelou grande impacto na redução da PA nas duas etapas (DASH I e II): no estudo DASH I, mantendo os mesmos níveis de Na<sup>+</sup> nas dietas em teste, a DASH

apresentou maior redução na PA indicando que não o Na, mas outros nutrientes estavam associados à redução da PA (Figura 2A).<sup>21</sup> Já o DASH II revelou o impacto do sódio na redução da PA, sendo este maior na dieta DASH (Figura 2B).<sup>22</sup> Esses resultados foram tão contundentes que o padrão dieta DASH vem sendo expressamente recomendado no tratamento dietético da hipertensão, pelas diretrizes brasileiras e internacionais de HAS.

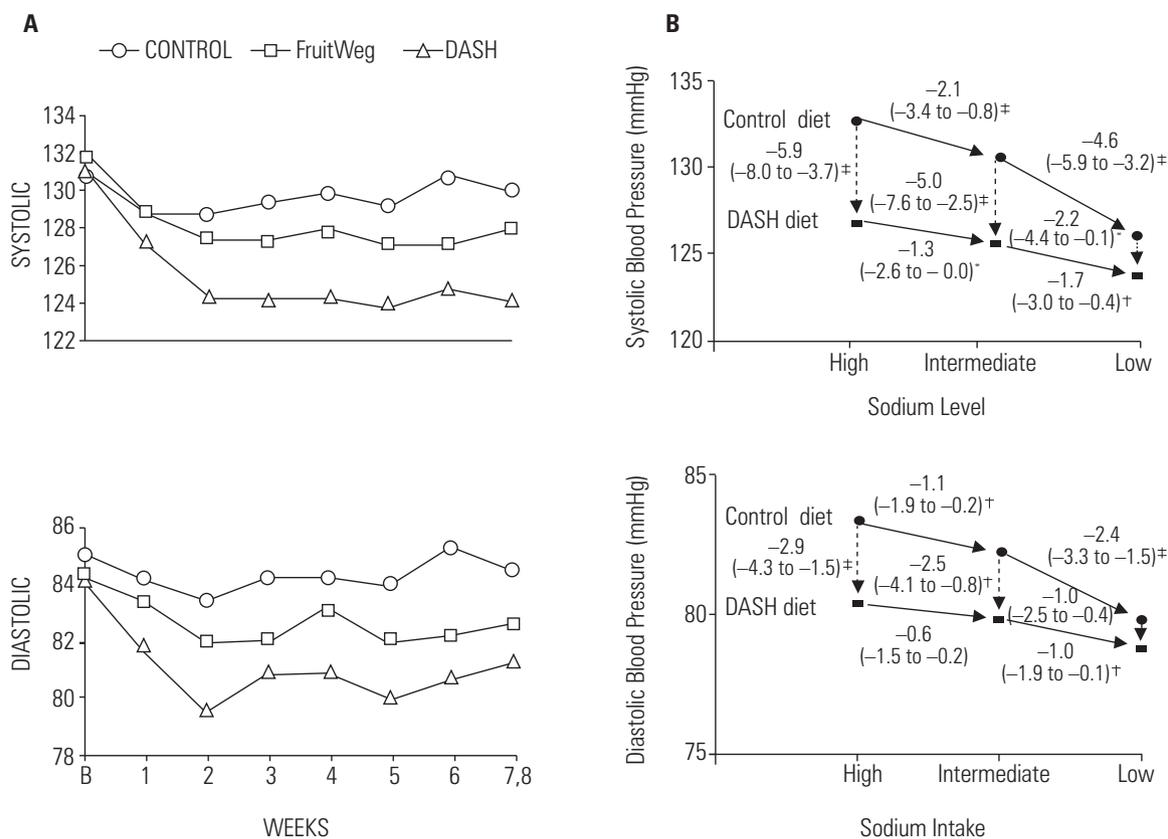
#### PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DA INGESTÃO DE SÓDIO E POTÁSSIO

Sugere-se que o protocolo de pesquisa clínica de ingestão de Na e K inclua pelo menos três inquéritos dietéticos do tipo recordatório de 24 horas (IDR24H) e autorregistro alimentar (ARA) com coleta de urina de 24 horas em um dos dias de registro para análise da excreção (EU24H), e um questionário de frequência de consumo alimentar (QFA) dos alimentos fonte (até 5%, entre 10 e 20% e maior que 20% das *Dietary Reference Intake* — DRIs por porção) desses minerais, além de outras fontes de ingestão, como medicamentos (antiácidos e alguns xaropes, como fontes de Na, por exemplo):

- 1) No primeiro contato com o paciente aplica-se o IDR24H e orienta-se para o ARA de três dias em domicílio (um dos quais, dia de fim de semana), fornecendo *kit* de medidas caseiras e manual de figura de alimentos, além de orientar para a coleta de urina nas 24 horas que antecedem o segundo contato;
- 2) No segundo contato, recebe-se a urina, recolhe-se e confere-se os ARA e coleta-se mais um IDR24H para comparação com a EU24H; aplica-se o QFA do tipo quantitativo,

**Tabela 1.** Participação do sódio e potássio nos Fatores de Risco Cardiovasculares.

FRCV	Participação dos eletrólitos Na e K	Fonte
Idade	– O aumento da PA com a idade está também relacionado com o maior consumo de sal ao longo da vida	Intersalt Cooperative Research Group <sup>10</sup>
Etnia	– Uma menor atividade da bomba Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /ATPase foi relatada em Afro-Americanos – Afro-americanos excretam sódio com um nível mais alto de PA. Tal alteração na excreção de sódio foi atribuída ao denominado gene economizador de sal	Rygielski <sup>11</sup> Wilson <sup>12</sup>
Sobre-peso/ Obesidade	– Alterações mecânicas intrarrenais decorrentes do acúmulo de gordura capsular e no interstício medular renal com elevação da pressão tecidual dos rins estariam envolvidas na ativação do sistema renina-angiotensina, além de promoverem um desvio da curva de natriurese pressórica facilitando a reabsorção tubular de sódio – A hiperinsulinemia e hiperleptinemia alteram a reabsorção tubular de sódio	Sugerman, <sup>13</sup> Galvão <sup>14</sup> Galvão <sup>14</sup>
Tabagismo	– A nicotina promove a liberação de catecolaminas, alterando a permeabilidade ao sódio, culminado com aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica	Viegas <sup>15</sup>
Etilismo	– O álcool inibe a bomba Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /ATPase, provocando retenção de Na	Batlouni <sup>16</sup>
Dieta	– O K <sup>+</sup> aumenta a natriurese e diminui a secreção de renina – A alta ingestão de sal provoca a vasoconstrição renal por aumento da reatividade vascular e a elevação dos inibidores de canais da Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /ATPase	Haddy, <sup>17</sup> Weinberger <sup>18</sup>



A: Níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) aferidas no estudo DASH I. Níveis de variação da PAS e PAD de acordo com dietas oferecidas ao longo de 8 semanas: dieta padrão americana (control, dieta controle), ou esta acrescida de frutas e verduras (Fruit/Veg) ou a dieta DASH, mantendo os mesmos níveis de Na<sup>+</sup>. Fonte: extraído de Appel et al., 2006.<sup>21</sup>  
 B: Níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) média segundo níveis de ingestão de sal (alto, intermediário e baixo) do estudo DASH II. Nesse estudo DASH II foram testadas as dietas controle do DASH I e a própria DASH, com diferentes teores de sal: alto, intermediário e baixo (150, 100 e 50 mmol/dia, respectivamente) onde foi verificado o efeito da restrição de sal sobre a redução da PAS e PAD, efeito esse observado nas duas dietas, porém muito maior na DASH. Fonte: extraído de Sacks et al., 2001.<sup>22</sup>

**Figura 2.** Resultados do estudo DASH (Dietary Approaches Stop Hypertension) I (A) e II (B).

estruturado com uma lista das três categorias de alimentos-fonte (até 5%, 5 – 10% e > 20% das DRIs por porção) e medicamentos-fonte;

- 3) A partir desses dados avalia-se a ingestão, a variabilidade intraindividual, intra e entre grupos (se estudo caso-controle), a probabilidade de a ingestão estar adequada/inadequada frente às DRIs<sup>23</sup> e a correlação entre os métodos de avaliação de ingestão via dieta/ingestão versus via EU24H, além de outras correlações (ingestão versus FRCV, por exemplo).

## CONCLUSÃO

Os elementos apresentados explicam por que Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> devem estar em quantidades e proporções adequadas no contexto de uma dieta saudável e terapeuticamente eficiente no controle da HAS, de forma que o seu manejo na dieta seja capaz de promover a homeostase hidroeletrolítica. Estudos de sua ingestão constituem uma linha de investigação relevante, de fácil execução e de baixo custo. Portanto, pesquisas nesta área devem ser estimuladas.

## REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Rev Bras Hipertens. 2010;13:4-64.
- Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou F. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006; 290:546-52.
- Riella MC, Pachaly MA, Riella LV. Metabolismo do sódio e fisiopatologia do edema. In: Riella MC. Princípios da nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos. 4ª ed. Guanabara Koogan; 2003. p.132-61.
- Contra HS; Estrada LR; Chávez AG; Hernández HH. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. Rev Mex Cardiol. 2008;19(1):21-9.
- Santos RAS, Ferreira AJ, Pinheiro SVB. Papel do sistema renina-angiotensina. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD. Hipertensão. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 66-75.
- Mullins LJ, Bailey MA, Mullins JJ. Hypertension, kidney, and transgenics: a fresh perspective. Physiol Rev. 2006;86:709-746.
- Gonçalves ARR, Zatz R, Heimann JC. O papel do rim no controle da pressão arterial. Hipertensão. 2000;3(1):6-14.
- Kaplan NM. Kaplan's Clinical Hypertension. 9 ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. 518 p.
- Velásquez CG, López Gómez LM. Hipertensión y su relación con el sodio, el potasio, el calcio y el magnesio. Perspect. Nutr Hum. 2006;15:47-66.
- Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ. 1988;297(6644):319-28.
- Rygielski D, Reddi AJM, Kuriyama SJ, Lakser N, Aviv A. Erythrocyte ghost Na<sup>+</sup>.K<sup>+</sup>-ATPase and blood pressure. Hypertension.1987;10(3):259-66.
- Wilson TW, Grin CE. Biohistory of slavery and blood pressure differences in blacks today: a hypothesis. Hypertension. 1991;17(1 Suppl):1122-8.

13. Sugerman HJ. The pathophysiology of severe *obesity* and the effects of surgically induced weight loss. *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1(2):109-19.
14. Galvão R, Jr OK. Hipertensão arterial no paciente obeso. *Rev Bras Hipertens*. 2002;9(3):262-7.
15. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para cessação do tabagismo. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):845-80.
16. Batlouni, M. Álcool e Sistema Cardiovascular. *Arq Med ABC*. 2006; 31(Suppl 2):14-6.
17. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(3):R546-52.
18. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension*. 2001; 37 (Part 2): 429-32.
19. Nunez-Cordoba JM, Valencia-Serrano F, Toledo E, Alonso A, Martinez-Gonzalez MA. The Mediterranean diet and incidence of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169(3):339-46.
20. Myers VH, Champagne CM. Nutritional effects on blood pressure. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(1):20-4.
21. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47:296-308.
22. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3-10.
23. Vasconcelos SML, Silva JVL, Vasconcelos PN, Costa VS. Manual de uso e interpretação das DRIs na análise quantitativa de inquéritos dietéticos. EDUFAL, 2011. 65 p.

# Pulse pressure, arterial stiffness, and macrocirculation in hypertension: a review

*Pressão de pulso, rigidez arterial e macrocirculação em hipertensão: uma revisão*

Michel E. Safar<sup>1</sup>, Luiz Aparecido Bortolotto<sup>2</sup>

## ABSTRACT

Due to the viscoelastic properties of large arteries, the pulsatile pressure and flow that result from intermittent ventricular ejection is smoothed out, so that the microcirculation then mediates steadily the delivery of nutrients and oxygen to tissues. The disruption of this function, which occurs when microvascular structure develops in response to hypertension, leads to end-organ damage. Microvascular structure is not only the site of vascular resistance but also the origin of most of the wave reflections generating increased central systolic blood pressure (SBP) in the elderly. Many data of the literature nowadays suggest that hypertension related damage to the micro and macrovascular system may be manageable through pharmacological agents. Among them, beta-blocking agents and diuretics poorly modify microvascular structure, whereas angiotensin and calcium entry blockade have both an effect on macro and microcirculation, thereby reducing central wave reflections and arterial stiffness and, finally, causing a selective SBP reduction.

## KEYWORDS

Hypertension; vascular stiffness; blood pressure; microcirculation.

## RESUMO

Devido às propriedades viscoelásticas de grandes artérias, a pressão pulsátil e o fluxo resultantes da ejeção ventricular intermitente são amortecidos, de tal forma que a microcirculação, então, é responsável pela distribuição de nutrientes e oxigênio aos tecidos. A ruptura desta função, que ocorre quando a estrutura microvascular desenvolve em resposta à hipertensão, leva a lesões de órgãos-alvo. A estrutura microvascular não é somente o local de resistência vascular, mas também a origem da maioria das ondas de reflexão gerando aumento da pressão sistólica (PAS) isolada no idoso. Muitos dados da literatura atualmente sugerem que a lesão dos sistemas micro e macrovascular relacionada à hipertensão pode ser modificada por agentes farmacológicos. Entre estes, os beta-bloqueadores e os diuréticos modificam mal a estrutura microvascular, enquanto bloqueadores de canais de cálcio e do sistema renina angiotensina têm ambos os efeitos na micro e macrocirculação, desse modo reduzindo as reflexões da onda central e a rigidez arterial, e finalmente, causando uma redução seletiva da PAS.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; rigidez vascular; pressão arterial; microcirculação.

## INTRODUCTION

The heart and the vasculature determine the hemodynamics of the circulatory system. As the blood progresses through the arterial tree toward the periphery, the pulsatile pressure and flow that result from the intermittent ventricular ejection of the blood in the macrocirculation are smoothed out, thereby allowing a steady oxygen flow to the tissues (microcirculation). The

blood pressure (BP) curve, therefore, involve two different components, the constant mean arterial pressure (MAP), a measure of cardiac output and vascular resistance, and the pulse pressure (PP), a measure of the pressure fluctuations, the elasticity of large arteries, and the timing, velocity — pulse wave velocity (PWV), and intensity of the arterial wave reflections. PP and mostly systolic blood pressure (SBP) varies across the

Received on: 10/06/2012. Approved on: 17/07/2012

<sup>1</sup>Paris Descartes University; AP-HP; Diagnosis and Therapeutic Center, Hôtel-Dieu – Paris, France.

<sup>2</sup>Hospital Clinic, Department of Cardiology, Faculty of Medicine of Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brazil.

Correspondence to: Luiz Aparecido Bortolotto – Unidade de Hipertensão InCor-HCFMUSP – Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – CEP: 05403000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: luiz.bortolotto@incor.usp.br

Conflict of interest: nothing to declare.

arterial tree and increases peripherally with the decline in artery diameter, the increase in arterial stiffness and the transit of wave reflections.<sup>1,2</sup>

Antihypertensive therapy largely prevents the cerebral and renal complications of hypertension as well as the development of congestive heart failure, and, in a lesser extent, the prevention of coronary ischemic disease. This aspect is important to consider because, during chronic treatment, it is difficult to normalize SBP (< 140 mmHg) and much easier to control adequately diastolic blood pressure (DBP) (< 90 mmHg).<sup>3</sup> Nowadays, guidelines consider that the normalization of SBP is a major priority of antihypertensive drug therapy. This situation requires to fully determine the principal pathophysiological mechanisms explaining increased SBP within large and small arteries. Our working hypothesis, in this review, involves three propositions: (1) disturbed stiffness and wave reflections, which affect mainly the hypertensive large arteries (macrocirculation), are the two major factors determining SBP, particularly in subjects with systolic hypertension in the elderly, in the absence of heart failure; (2) wave reflections develop particularly at the site of arteriolar bifurcations, which are the major site of the structural arteriolar changes observed in the hypertensive disease; and (3) it is expected that the reversibility of arteriolar structural changes is a major pre-requisite to obtain a selective reduction of SBP in subjects treated for hypertension.<sup>4-6</sup>

This review was focused, in hypertensive subjects, on the study of structure and function of macrocirculation, thus enabling a clear determination of SBP and PP under drug treatment.

## **BASIC CONCEPTS ON MACROCIRCULATION AND WAVE REFLECTIONS**

Ventricular ejection in humans is associated with an acute shock of stroke volume against the aortic wall. Thereafter, the BP curve may be considered as a wave, which travels along the arterial tree at a given speed, the PWV.<sup>1,2</sup> The PWV level is an indirect measurement of aortic stiffness: the higher the PWV, the stiffer the arterial wall and the higher the SBP at any given value of stroke volume. Thereafter, two major events characterize the BP curve. First, at each discontinuity of the arterial wall, the "incident" pressure wave may be reflected. Second, the summation of the incident (coming from the heart) and the "reflected" (returning towards the heart) waves determine the shape of the BP curve at each site of the arterial tree. With age, this shape is more and more influenced by the timing and amplitude of the reflected wave, which returns toward the heart at the same PWV as the incident wave.<sup>1,2</sup> Thus, PWV is a major marker of biological aging.

Pressure waves are reflected at every discontinuity of the arterial wall, but reflections predominate at the sites of arteriolar bifurcations, where the geometry and stiffness of vessel

wall material determine the reflection angle and, therefore, the value of the corresponding coefficient.<sup>7,8</sup> Herein, the major factors to consider are not only the distensibility and the diameter of each arteriolar branch of the bifurcation, but also their exact location. With age, the reflection sites are closer to vital organs, such as the heart, brain, and kidney, and consequently wave reflections may contribute particularly to organ damage.<sup>1,2,9</sup> Wave reflections may occur at any vascular site where vasomotor tone and pulsatility are still present. Such alterations disappear almost completely at precapillary and capillary levels (diameter: < 150  $\mu$ m), that is, when blood perfusion becomes almost completely steady.

## **MACROCIRCULATION AND CARDIOVASCULAR RISK**

From a pathophysiological viewpoint, the reflected pressure wave is markedly influenced by vascular aging.<sup>1,2</sup> When subjects are young and have quite elastic conduit arteries (low PWV), the reflected wave returns slowly toward the heart, that is, during the diastolic period. Its principal consequence is to boost coronary perfusion during this period without changing the cardiac load. On the other hand, when the subjects are old and have stiff arteries, the reflected wave returns very rapidly toward the heart (high PWV), that is, during systole.<sup>1,2</sup> In this setting, coronary perfusion, which normally occurs only during diastole, is consistently reduced and associated with coronary ischemia. Furthermore, in the central arteries, the reflected pressure wave becomes superimposed on the forward wave during systole and causes an additive increase of SBP, called the "augmentation pressure" (mmHg) or "augmentation index" (%PP). Consistent with this pathophysiological understanding of hypertension and end-organ damage, PP, aortic stiffness, and pressure wave reflections have been shown to be independent predictors of cardiovascular risk (see reviews in reference 2). For instance, in the Framingham Heart Study and in the Syst-Eur Study, brachial PP was shown to be superior to systolic BP as a predictor of coronary heart disease in subjects more than 60 years.<sup>2</sup> This relationship between brachial PP and cardiovascular risk is maintained in high risk groups such as individuals with left ventricular dysfunction, end-stage renal disease, or diabetes mellitus.<sup>2</sup>

## **MACROCIRCULATION, WAVE REFLECTIONS, AND ANTIHYPERTENSIVE THERAPY**

The role of arterial stiffness and wave reflections in the mechanisms of SBP reduction in subjects under antihypertensive drug therapy was primarily observed from the monitoring of brachial and carotid SBP and PP in the Reason Study<sup>9</sup> and further confirmed using therapeutic trials.<sup>10,11</sup> This controlled trial compared the  $\beta$ -blocking agent atenolol to low doses of the

**Table 1.** Forward and backward wave reflections and reflection coefficients in normotensive and hypertensive patients under baseline conditions and in hypertensive patients after captopril administration.<sup>6-9</sup>

Parameter	Normotensives		Hypertensives		
	Baseline	Baseline	p-value*	Captopril	p-value*
Pressure wave components, mmHg					
Forward ( $P_f$ )	31.9±3.8	40.1±5.5	0.001	37.0±4.9 <sup>†</sup>	0.007
Backward ( $P_b$ )	13.7±2.5	25.0±6.3	0.001	19.3±5.3 <sup>†</sup>	0.002
$P_b/P_f$	0.43±0.07	0.62±0.09	0.001	0.52±0.09 <sup>†</sup>	0.01
$f_{0r}$ , Hz	3.1±0.6	3.9±1.1	0.03	3.5±1.2	NS

NS: no significance;  $f_0$  indicates first zero crossing of impedance phase angle; \*Versus normotensive baseline; <sup>†</sup>p<0.005, <sup>‡</sup>p<0.005 vs. hypertensive baseline by paired t-test.

combination of the diuretic indapamide (Ind) with the angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) perindopril (Per). After one year, for the same DBP reduction, Per/Ind lowered brachial (peripheral artery) and carotid (central artery) SBP and PP more than atenolol.<sup>10</sup> The reductions of carotid SBP and PP were significantly more pronounced than those of brachial SBP and PP, but this effect was observed exclusively with Per/Ind. Although carotid and aortic PP did not change significantly under atenolol, Per/Ind achieved a significant central PP reduction together with a selective reduction of cardiac hypertrophy.<sup>12</sup> The two drug regimens caused the same aortic PWV reduction as a result of the comparable decreases of MAP and DBP. The major difference between the two drug regimens was that Per/Ind lowered the carotid augmentation index, a classic marker of carotid wave reflections,<sup>1,2</sup> but atenolol did not. The difference between the two drugs could be due exclusively to the atenolol-induced heart rate reduction, so causing the maintenance of disturbed wave reflections.<sup>13,14</sup> However, this result was observed only within the first 6 months of treatment.<sup>12</sup> After this period, the Reason Study showed that the mechanism of SBP reduction under Per/Ind was highly modified. After 1 year of drug treatment, structural arteriolar changes are known to be constantly and significantly reversed under ACEI by perindopril but never under atenolol or diuretics given alone.<sup>1,2,4,5</sup> We suggest that the reversion of structural arteriolar changes is responsible "per se" for the selective reduction of SBP and PP for two reasons. First, the selective reduction of SBP and PP becomes significant after one year of treatment.<sup>1,2,9</sup> Second ACEI, but not atenolol, is known to reduce reflection coefficients (Table 1).<sup>9,12</sup>

In conclusion, there is no doubt in hypertensive subjects that cardiovascular events are the consequence of vascular damage at both the level of macro and microcirculation. Possible interrelationships between alterations in the macro and microcirculation represent a major topic, which deserve further and thorough investigation. An important issue is that regression of structural vascular changes should become an important issue, particularly at the site of microcirculation, in order to prevent the occurrence of cardiovascular events. There is a strong need

of studies aimed at evaluating relationships between indicators of small resistance artery structure and of large artery distensibility (e.g. PWV, augmentation index, etc.) both in basal condition and under antihypertensive drug treatment.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was performed with the help of *Institut de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM) and *Groupe de Pharmacologie et d'Hémodynamique Cardiovasculaire* (GPH-CV), Paris. We thank Dr. Anne Safar for helpful and stimulating discussions.

## REFERENCES

- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864-9.
- Safar ME, O'Rourke ME. Handbook of hypertension vol. 23. Edinburgh: Elsevier, 2006. Arterial stiffness in hypertension; p. 3-62.
- Black HR. The paradigm has shifted to systolic blood pressure. *Hypertension*. 1999;34(3):386-7.
- Schiffriin EL. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens*. 2004;17(12 Pt 1):1192-200.
- Savoia C, Touyz RM, Endemann DH, et al. Angiotensin receptor blocker added to previous antihypertensive agents on arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension*. 2006;48(2):271-7.
- Mathiassen ON, Buus NH, Larsen ML, Mulvany MJ, Christensen KL. Small artery structure adapts to vasodilatation rather than to blood pressure during antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2007;25(5):1027-34.
- Ting CT, Yang TM, Chen JW, Chang MS, Yin FC. Arterial hemodynamics in human hypertension. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 1993;22(6):839-46.
- Chen CH, Ting CT, Lin SJ, et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertension. *Hypertension*. 1995;25(5):1034-41.
- Ting CT, Chen C-H, Chang M-S, Yin FCP. Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections compliance and impedance. *Hypertension*. 1995;26(3):524-30.
- Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112(24):3722-8.
- London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME, Reason Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):92-9.
- Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens*. 2005;23(3):551-6.
- Williams B, Lacy PS, Thorm SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; 113(9):1213-25.
- De Luca N, Asmar R, London GM, et al. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2004;22(8):1623-30.

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (RevBrasHipertens) é uma publicação trimestral do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia, catalogada na base de dados Bireme-Lilacs. Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados, direta ou indiretamente, à hipertensão arterial, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como contribuições originais, desde que tenham sido analisados pelo Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores, os quais assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista com vistas à eventual publicação. Entretanto, após a publicação, os direitos de reimpressão passam a ser de propriedade da revista. Os textos devem ser inéditos, terem sido objeto de análise dos autores, não podendo ser reproduzidos sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos solicitados pelos editores ou espontaneamente encaminhados como contribuições originais devem ser encaminhados por meio eletrônico para o e-mail: rbh@zeppelini.com.br.

Serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial somente os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas a seguir especificadas e que se coadunam com a quinta edição do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors* – N Engl J Med. 1997;336:309-15. O respeito a essas normas é uma condição obrigatória para que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos como mostra a seguir:

- digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
- escrito em português, de acordo com a ortografia vigente – somente os artigos destinados à seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
- conter nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência e uma declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos coautores;
- digitados em Microsoft Word for Windows (inclusive tabelas e textos das figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados.
- conter declaração de conflito de interesses e fonte de financiamento.

A **Rev Bras Hipertens** é constituída dos seguintes tipos de publicações: Artigos Originais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Cartas ao Editor, Casos Clínicos, Editoriais e artigos de interesse sobre temas específicos e relevantes solicitados por seu Editor ou pelo Conselho Editorial e seção Pós-Graduação.

Cada uma dessas diferentes formas de publicação é regida por normas estabelecidas, as quais serão logo apresentadas.

- Seção 'Como eu faço': são aceitos artigos originais descrevendo a experiência dos autores na abordagem de diferentes situações clínicas relacionadas à hipertensão, desde metodologias aplicadas até a avaliação clínica e a terapêutica. Em linguagem objetiva e prática, os artigos devem ter quatro páginas digitadas, com caracteres Arial 12 e, no máximo, cinco referências.
- Seção 'Pós-Graduação': são publicados resumos de tese de diferentes universidades brasileiras relacionadas ao tema hipertensão, servindo como uma fonte de divulgação dos trabalhos desenvolvidos na área de hipertensão arterial no Brasil. Os autores deverão enviar o resumo da tese em português com no máximo 250 palavras, informando o nome do autor, do orientador e da Instituição em que a tese foi realizada. Os resumos serão considerados para publicação quando ocorrerem até um ano antes do envio.
- Seção 'Artigo original': textos inéditos espontaneamente enviados por seus autores envolvendo os tipos de pesquisa direta ou indiretamente relacionada à hipertensão arterial, incluindo seres humanos e experimental, desde que atendidas as condições expressas em seus Critérios Editoriais e de conformidade com as especificações do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors* – N Engl J Med. 1997;336:309-15 e as disposições expressas nos itens abaixo.

Para a publicação, os manuscritos deverão obedecer às seguintes normas: no máximo dez autores; o título deverá ter no máximo 250 caracteres (incluindo espaços); devem ser enviados Resumo e *Abstract*, mantendo-se a fidelidade entre ambos, sendo que o resumo terá 300 palavras; o texto completo deverá ter no máximo 7.000 palavras (incluindo referências); as referências deverão ter no máximo 40 e são permitidas apenas oito tabelas e figuras no total de ambas.

O manuscrito submetido para publicação deverá também obedecer aos próximos quesitos.

## PÁGINA DE ROSTO

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; título resumido com até 50 caracteres; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Devem ser estruturados em: Fundamentos, Objetivo, Materiais e Métodos, Resultados e Conclusões. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

## TEXTO

Deverá ser escrito em português em conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em língua inglesa. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo as referências.

## ILUSTRAÇÕES, QUADROS E TABELAS

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como fotografias em arquivo eletrônico, com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção, por exemplo, PowerPoint, Photoshop etc. A publicação das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

## REFERÊNCIAS

Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, conforme exemplo:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive agents have differentiability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1079-83.

- Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve ser apenas aludida no texto, entre parênteses. O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

## CRITÉRIOS EDITORIAIS

### ARTIGOS DE REVISÃO

Devem ser enviados somente quando solicitados pelo Editor Convidado, versando sobre o tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

- número de autores – no máximo dez;
- título – no máximo até 300 caracteres (incluindo espaços);
- título resumido – no máximo até 50 caracteres (incluindo espaços);
- Resumo/*Abstract* (português e inglês);
- número máximo de palavras no resumo – 300;
- texto completo – no máximo 7.000 palavras (incluindo bibliografia);
- referências – número máximo permitido 40;
- tabelas e figuras – no máximo oito no total de ambas.

### ARTIGOS ORIGINAIS

Também deverão ser apresentados em conformidade com as características estabelecidas a seguir.

#### *Página de rosto*

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

#### *Texto*

Deverá ser escrito em português em conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em língua inglesa. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo as referências.

#### *Ilustrações, quadros e tabelas*

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como fotografias em arquivo eletrônico, com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção, por exemplo, PowerPoint, Photoshop etc. A publicação das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

#### Referências

Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, conforme exemplo:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive agents have differentiability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1079-83.

Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve ser apenas aludida no texto, entre parênteses. O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem

interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

#### COMUNICAÇÕES BREVES

Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham, ou não, originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente serem apontadas no corpo do texto.

#### CARTAS AO EDITOR

Breves comunicações contendo, no máximo, duas laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial, tamanho 12, que reflitam opinião do autor ou de seus autores de assuntos relevantes.

#### CASOS CLÍNICOS

Apresentação de Casos Clínicos reais que possam contribuir para o aprendizado e a difusão de conhecimentos afeitos à hipertensão arterial ou assuntos afins.

Os casos deverão ter documentação e, preferencialmente, deverão ser ilustrados por figuras, imagens e/ou tabelas para melhor compreensão das mensagens neles contidas. Não poderão ultrapassar cinco laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial e tamanho 12.

#### EDITORIAIS E ARTIGOS DE INTERESSE

Serão publicados apenas quando solicitados pelo Editor ou Conselho Editorial.

Os textos poderão sofrer revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo.

Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão ajuizadas pelo Editor e pelo Conselho Editorial.

# rosucor

## rosuvastatina cálcica

**A ESTATINA DE ÚLTIMA GERAÇÃO QUE COMBATE O MAU COLESTEROL<sup>(1)</sup>**



Deve ser administrado 1 comprimido ao dia, sempre no mesmo horário, independente da hora das refeições.



**Contraindicações:** hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos demais componentes da fórmula.  
**Interações medicamentosas:** antagonistas da vitamina k, ciclosporina, genfibrozila, antiácidos.

**ROSUCOR (rosuvastatina cálcica), Registro MS nº 1.0525.0043 USO ADULTO. Composição, Forma farmacêutica e Apresentações:** Rosucor 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de rosuvastatina; embalagem com 10 ou 30 comprimidos revestidos e sulcados. Rosucor 20 mg: cada comprimido contém 20 mg de rosuvastatina; embalagem com 30 comprimidos revestidos. **Indicações:** como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios for inadequada. Em pacientes com hipercolesterolemia é indicado para: redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumentar o HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb). ROSUCOR também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, Ctotal/ HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações. Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV). Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes. Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose. **Contraindicações:** para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula; com doença hepática ativa ou renal; durante a gravidez e a lactação e a mulheres com potencial de engravidar, que não estão usando métodos contraceptivos. **Gravidez:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. **Precauções e advertências:** usar com cautela em pacientes que consomem grandes quantidades de álcool, com história de doença hepática, com mialgia e rabdomiólise, que estejam recebendo ciclosporina, genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos (do grupo azóis) e macrolídeos, em pacientes com insuficiência renal, com hipotireoidismo e em idosos. **Interações medicamentosas:** varfarina, inibidores da protease, antagonistas da vitamina K, ciclosporina, genfibrozila, antiácidos. **Reações Adversas:** geralmente é bem tolerado e as reações geralmente são leves e transitórias. As mais comuns são: cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náuseas e dor abdominal. **Posologia:** Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. A faixa de dose recomendada é de 10 mg a 40 mg, administrados por via oral em dose única diária. A dose máxima diária é de 40 mg. A dose deve ser individualizada de acordo com a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes é controlada na dose inicial. Entretanto, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas. Pode ser administrado a qualquer hora do dia, com ou sem alimento. - Hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose: a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), pode-se considerar uma dose inicial de 20 mg. - Hipercolesterolemia familiar homozigótica: recomenda-se uma dose inicial de 20 mg uma vez ao dia. **Populações Especiais:** - Crianças: não é indicado o uso em crianças, pois não foi estabelecida a segurança e eficácia nessa população. A experiência em crianças é limitada a um pequeno número de crianças (a partir de 8 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Idosos: utilize-se a faixa de doses habitual. - Pacientes com insuficiência renal: a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose não deve exceder 10 mg uma vez ao dia. - Pacientes com insuficiência hepática: a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Foi observado aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave; portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado. Raça: tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em asiáticos. O aumento da exposição sistêmica deve ser levado em consideração no tratamento de pacientes asiáticos cuja hipercolesterolemia não é adequadamente controlada com doses diárias de até 20 mg. **Terapia concomitante:** A rosuvastatina mostrou apresentar eficácia adicional quando usado em associação com fenofibrato e ácido nicotínico. Também pode ser usado em associação com ezetimiba ou com sequestrantes de ácidos biliares. (Jun 12) **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. "AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO". Referências Bibliográficas:** (1) Chagas ACP et al. "Novas evidências no tratamento das dislipidemias. Há justificativas para uma nova estatina?" RBM 2011:676-681.

No combate à hipertensão,  
muita gente importante  
já fez a sua parte.



Carolina Ferraz



Lázaro Ramos



Samuel Rosa



Lucas Mendes



Guilhermina Guinle



Natália Guimarães



Caio Castro



Ronaldo Nazário



Paloma Bernardi



Bel Marques



Shara Oliveira



Ney Matogrosso



Leticia Sabatella



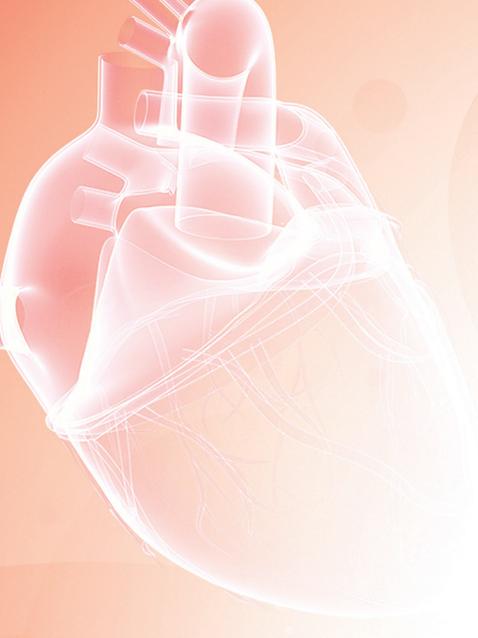
Humberto Gessinger



E você?

Cardiologista, ajude a disseminar esta campanha e contribua ativamente para controlar os males da maior causadora de mortes do país. Sua participação é fundamental.





# Brasart valsartana

Controle moderno e eficaz  
da Pressão Arterial<sup>1,2</sup>

● Maior adesão entre as opções  
de anti-hipertensivos<sup>1</sup>

● Eficaz e melhor tolerada  
do que losartana<sup>2</sup>

● Valsartana aprovada para uso  
pós-infarto de miocárdio<sup>3</sup>

● Efeito nefroprotetor para os pacientes,  
principalmente em pacientes diabéticos<sup>4</sup>

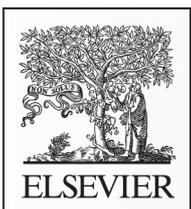


telepesquisa  
0800 194 194



Andréa A. Brandão  
Celso Amodeo  
Fernando Nobre

# HIPERTENSÃO



2ª EDIÇÃO



**DEPARTAMENTO DE  
HIPERTENSÃO ARTERIAL**  
DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA