

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

## ARTIGO DE REVISÃO

Não adesão ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo como causa de controle inadequado da hipertensão arterial

## ARTIGO ORIGINAL

Perfil de anti-hipertensivos e potenciais interações medicamentosas em mulheres climatéricas

## ARTIGOS COMENTADOS

Prevenção multifatorial de doenças cardiovasculares em pacientes com hipertensão: uma polipílula cardiovascular

Previsão de pressão arterial fora do consultório na clínica (Estudo PROOF-BP – Predicting Out-of-Office Blood Pressure): derivação e validação de uma ferramenta para melhorar a acurácia da mensuração da pressão arterial na prática clínica

Avaliação da disfunção autonômica em hipertensos obesos e não obesos

Comparação da pressão arterial central estimada por um dispositivo “cuff-based” (manguito no braço) com tonometria radial



REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

**PUBLICAÇÕES DE 2015**Número 1 – Janeiro / Março  
**Hipertensão Arterial em Situações Especiais**Número 2 – Abril / Junho  
**Hipertensão em Situações Especiais II**Número 3 – Julho / Setembro  
**Hipertensão em Situações Especiais III**Número 4 – Outubro / Dezembro  
**Hipertensão em Situações Especiais IV****PUBLICAÇÕES DE 2016**Número 1 – Janeiro / Março  
**Trials clínicos de alto impacto na prática clínica I**Número 2 – Abril / Junho  
**Trials clínicos de alto impacto na prática clínica II**Número 3 – Julho / Setembro  
**Adesão medicamentosa ao tratamento anti-hipertensivo I**

## EXPEDIENTE

**Editor**Juan Yugar Toledo  
José Fernando Vilela Martin**Editores-Setoriais**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)  
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)  
Dilma do Socorro Moraes de Souza (PA)  
Eduardo Barbosa (RS)  
Eduardo Barbosa Coelho (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)  
Maria Teresa Nogueira Bombig (SP)  
Maurício Wajngarten (SP)  
Michel Batlouni (SP)Oswaldo Kohlmann Jr. (SP)  
Oswaldo Passarelli Jr. (SP)  
Paula Freitas Martins Burgos (SP)  
Paulo Toscano (PA)  
Rafael Leite Luna (RJ)  
Rogério Baumgratz de Paula (MG)  
Sérgio Henrique Ferreira (SP)  
Weimar Sebba (GO)  
William da Costa (SP)  
Wille Oigman (RJ)  
Yoná Afonso Francisco (SP)

Sociedade Brasileira de Cardiologia



**Diretoria (Biênio 2016/2017)**

<b>Presidente</b>	Marcus Vinícius Bolívar Malachias
Vice-Presidente	Eduardo Nagib Gaudi
Diretor Científico	Raul Dias dos Santos Filho
Diretora Financeira	Gláucia Maria Moraes de Oliveira
Diretor Administrativo	Denilson Campos de Albuquerque
Diretor de Relações Governamentais	Renault Mattos Ribeiro Júnior
Diretor de Tecnologia da Informação	Osni Moreira Filho
Diretor de Comunicação	Celso Amodeo
Diretor de Pesquisa	Leandro Ioschpe Zimmerman
Diretor de Qualidade Assistencial	Walter José Gomes
Diretor de Departamentos Especializados	João David de Souza Neto
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	José Luis Aziz
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – Sbc/Funcor	Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza



**Diretoria (Biênio 2016/2017)**

<b>Presidente</b>	Dr. Eduardo Costa Duarte Barbosa (RS)
Vice-Presidente	Dr. Audes Diógenes de Magalhães Feitosa (PE)
Diretora Administrativa	Dra. Lucelia Batista N. Cunha Magalhaes (BA)
Diretor Financeiro	Dr. Armando da Rocha Nogueira (RJ)
Diretor Científico	Dr. Rui Manuel dos Santos Póvoa (SP)
Diretor de Relações	Dr. Sergio Baiocchi Carneiro (GO)

**Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA**

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

**Produção Editorial – Zeppelini Publishers / Instituto Filantropia**

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

Tel.: 55 11 2978-6686 – [www.zeppelini.com.br](http://www.zeppelini.com.br)

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

**57 EDITORIAL**

**ARTIGO DE REVISÃO**

**58 Não adesão ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo como causa de controle inadequado da hipertensão arterial**

*Nathália Batista Corrêa, Ana Paula de Faria, Heitor Moreno Júnior, Rodrigo Modolo*

**ARTIGO ORIGINAL**

**66 Perfil de anti-hipertensivos e potenciais interações medicamentosas em mulheres climatéricas**

*Gabriela Tassotti Gelatti, Jerry Berlezi Kal, Daiana Meggiolaro Gewehr, Vanessa Adelina Casali Bandeira, Karla Renata de Oliveira, Christiane de Fátima Colet, Evelise Moraes Berlezi*

**ARTIGOS COMENTADOS**

**74 Prevenção multifatorial de doenças cardiovasculares em pacientes com hipertensão: uma polipílula cardiovascular**

*Melvin Lafeber, Wilko Spiering, Frank L. J. Visseren, Diederick Grobbee*

*Comentário: Camila Suemi Sato Matarucco*

**76 Previsão de pressão arterial fora do consultório na clínica (Estudo PROOF-BP – Predicting Out-of-Office Blood Pressure): derivação e validação de uma ferramenta para melhorar a acurácia da mensuração da pressão arterial na prática clínica**

*James P. Sheppard, Richard Stevens, Paramjit Gill, Una Martin, Marshall Godwin, Janet Hanley, Carl Heneghan, F.D. Richard Hobbs, Jonathan Mant, Brian McKinstry, Martin Myers, David Nunan, Alison Ward, Bryan Williams, Richard J. McManus*

*Comentário: Elizabeth do Espírito Santo Cestário*

**78 Avaliação da disfunção autonômica em hipertensos obesos e não obesos**

*Amjad Ali, Jyoti Ganai, Shobitha Muthukrishnan, Sunil Kohli*

*Comentário: Maira Regina de Souza*

**80 Comparação da pressão arterial central estimada por um dispositivo “cuff-based” (manguito no braço) com tonometria radial**

*Xiaoqing Peng, Martin G. Schultz, Walter P. Abhayaratna, Michael Stowasser, James E. Sharman*

*Comentário: Annelise Machado Gomes de Paiva, Marco Antônio Mota Gomes, Andréa Araújo Brandão*





José Fernando Vilela Martin

Prezados colegas e leitores da *Revista Brasileira de Hipertensão*, publicada pelo Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia!

Dando sequência às publicações da nossa revista, nossos agradecimentos aos autores que contribuíram com muito empenho e desprendimento para a edição do terceiro número de 2016 da revista.

Esta edição traz um relevante artigo de revisão sobre adesão ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo intitulado "Não adesão ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo como causa de controle inadequado da hipertensão arterial". Esse trabalho é de expressiva importância para a prática clínica diária.

Completando esta edição, queremos destacar o interessante trabalho original sobre interações medicamentosas em mulheres climatéricas em uso de fármacos anti-hipertensivos, no qual os autores ressaltam a importância do perfil dos fármacos anti-hipertensivos e os potenciais riscos de interação com outras classes de medicamentos amplamente utilizados nesse grupo de pacientes e o risco de desenvolver possíveis desfechos adversos.

Na seção Artigos Comentados, assuntos igualmente relevantes e atuais são discutidos. Os artigos citados a seguir são comentados pelos autores, que nos brindaram com uma análise sucinta sobre os assuntos:

- Prevenção multifatorial de doenças cardiovasculares em pacientes com hipertensão: uma polipílula cardiovascular;
- Previsão de pressão arterial fora do consultório na clínica (Estudo PROOF-BP – *Predicting Out-of-Office Blood Pressure*): derivação e validação de uma ferramenta para melhorar a acurácia da mensuração da pressão arterial na prática clínica;
- Avaliação da disfunção autonômica em hipertensos obesos e não obesos;
- Comparação da pressão arterial central estimada por um dispositivo "cuff-based" (manguito no braço) com tonometria radial.

Agradecemos a colaboração de todos os colegas e o apoio incondicional da atual diretoria do departamento.

Abraços!

**José Fernando Vilela Martin**  
**Juan Carlos Yugar Toledo**  
Editores

# Não adesão ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo como causa de controle inadequado da hipertensão arterial

*Non-adherence to antihypertensive drug treatment as cause of inadequate Blood Pressure control*

Nathália Batista Corrêa<sup>1</sup>, Ana Paula de Faria<sup>1</sup>, Heitor Moreno Júnior<sup>1</sup>, Rodrigo Modolo<sup>1,2</sup>

## RESUMO

A hipertensão arterial tem impacto no desenvolvimento de danos em órgãos-alvo e forte relação com eventos cardiovasculares. Apresenta ainda uma prevalência alta na população mundial e, sobretudo, na brasileira. Embora muitos tratamentos estejam disponíveis, uma parte da população não atinge as metas pressóricas, sendo a não adesão ao tratamento uma das principais causas dessa falha. A adesão farmacológica é um passo importante na consolidação dos tratamentos crônicos. Além disso, os impactos em mortalidade, em economia e em saúde pública tornam esse tema digno de atenção, uma vez que o tratamento realizado corretamente pode diminuir custos de saúde e atuar efetivamente na prevenção de danos causados por progressão e descontrole da doença. Portanto, esta revisão tem como objetivo fornecer um sucinto panorama atual da adesão ao tratamento e principalmente seu impacto sobre o descontrole pressórico e consequentes malefícios à saúde individual e pública.

## PALAVRAS-CHAVE

Adesão ao tratamento; pressão arterial; fatores socioeconômicos.

## ABSTRACT

Hypertension has an impact on the development of target organ damage and a close relationship with cardiovascular events. Also, it has a high worldwide prevalence, including Brazilian population. Although many treatments are available, a portion of the patients does not reach blood pressure goals, and non-adherence to treatment is pointed as one of the main causes of this failure. Pharmacological adherence is an important step in chronic diseases treatment. In addition, the impacts in mortality, economy and public health make this issue worthy of attention, since the correct treatment can reduce health costs and act effectively in the prevention of damages caused by the progress and improper control of the disease. This review aims to provide a current overview on adherence and mainly its impact on blood pressure control and consequent harm to individual and public health.

## KEYWORDS

Adherence to treatment; blood pressure; socioeconomic factors.

## INTRODUÇÃO

Recentemente, tem se notado uma mudança nos fatores de risco que afetam a carga mundial de doença (*Global Burden of Disease* – GBD) — uma medida baseada nos anos perdidos por mortalidade prematura, assim como anos de vida perdidos vivendo em estado de saúde não perfeita — ou seja, a carga que uma doença exerce sobre custos públicos e taxas de morbimortalidade. Com o envelhecimento da população, as doenças crônicas passaram a ter grande impacto na saúde pública. Em 2010, por exemplo, a hipertensão arterial sistêmica (HA) foi

considerada o fator de risco líder em carga de doença, com altos gastos públicos e morbimortalidade, chegando a ser responsável por 9,4 milhões de mortes no mundo por ano.<sup>1</sup>

A hipertensão arterial é caracterizada por níveis aumentados e sustentados de pressão arterial (PA) que impactam o desenvolvimento de danos em órgãos-alvo e têm forte relação com eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Dessa forma, o controle pressórico é essencial para o controle da doença e a redução de risco cardiovascular.<sup>2</sup> São propostos tratamento medicamentoso e mudanças de estilo de vida. O tratamento deve

Recebido em: 06/02/2017. Aprovado em: 07/03/2017.

<sup>1</sup>Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.  
<sup>2</sup>Laboratório de Cateterismo Cardíaco, Disciplina de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para: Rodrigo Modolo – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Prédio FCM 10, 1º andar – Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – CEP: 13083-970 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: rodrigo\_modolo@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.



ser seguido por toda a vida, sendo comum, portanto, encontrar pacientes que descontinuam a administração dos medicamentos em algum momento, tornando-se não aderentes à medicação.

O tratamento crônico tem como característica uma relação direta entre adesão à terapia e desfecho clínico, quando comparado a tratamentos agudos, uma vez que o controle da doença depende da persistência da terapia. Além disso, a chance de o paciente aderente apresentar desfechos favoráveis é quase três vezes maior em relação a pacientes não aderentes.<sup>3</sup> A não adesão não é apenas um problema restrito ao paciente; ela também impacta o sistema de saúde.

Considerando-se o impacto da HA no Brasil e no mundo, esta revisão teve o intuito de abordar: alguns dados sobre adesão ao tratamento anti-hipertensivo; a relação da adesão com desfechos clínicos em pacientes hipertensos; e, finalmente, o impacto econômico da adesão e sugestões para o aprimoramento dela.

### HIPERTENSÃO ARTERIAL: PREVALÊNCIA E RISCO CARDIOVASCULAR

A HA é uma das doenças crônicas mais prevalentes no mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta que o número de pessoas hipertensas cresceu de 600 milhões em 1980 para 1 bilhão em 2008, representando, assim, aproximadamente 40% da população mundial acima de 25 anos.<sup>4</sup> No Brasil, dados do DATASUS em 2012 indicaram a prevalência de 24,3% de hipertensos na população adulta\*. Além disso, a recentemente publicada 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial estima que a HA afeta 32,5% (36 milhões) dos adultos e mais de 60% dos idosos no Brasil.<sup>2</sup> Esses dados alarmantes demonstram que a HA continua sendo um problema de saúde pública e considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares, como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica, além de complicações renais como doença renal crônica. Em 2013, foram estimados no Brasil 1.138.670 óbitos, dos quais 29,8% foram decorrentes de DCV e mais de 13%, causados por doença hipertensiva.<sup>2</sup>

A abordagem terapêutica da HA é baseada na tentativa de controle dos valores pressóricos, incluindo medidas não medicamentosas (mudanças de estilo de vida) e medicamentosas (fármacos anti-hipertensivos). O objetivo principal dessa abordagem é, por meio da diminuição dos níveis de pressão, proteger o paciente de danos em órgãos-alvo e prevenir complicações cardiovasculares — ou seja, reduzir a morbimortalidade. A decisão terapêutica deve ser considerada individualmente, levando-se em consideração a presença de lesões em órgãos-alvo e as comorbidades associadas à HA no paciente.<sup>2</sup>

Finalmente, resultados de revisões sistemáticas e meta-análises indicam uma diminuição do risco cardiovascular como consequência do adequado controle pressórico, mesmo quando se consideram pacientes com hipertensão leve e de baixo risco cardiovascular. Por exemplo, a redução de PA foi associada a risco reduzido de ocorrência de desfecho cardiovascular (CV) composto, como morte CV, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca.<sup>5-7</sup> Nesse contexto, a terapia medicamentosa — e particularmente a adesão adequada a ela pelos pacientes — representa um desafio na prática clínica, tendo papel imprescindível para o alcance dessas metas pressóricas.

### ADESÃO: DEFINIÇÃO, DIFICULDADES DE DETECÇÃO E FATORES RELACIONADOS

A adesão ao tratamento é um fator fundamental para o manejo de condições crônicas e a prevenção de complicações decorrentes delas. A definição desse termo tem sido extensamente discutida na literatura. De acordo com *Haynes e Rand*, e sintetizado pela OMS, a adesão ao tratamento, de maneira geral, é “a extensão em que o comportamento do paciente — tomar medicação, executar mudanças de estilo de vida — corresponde às recomendações dos profissionais de saúde”.<sup>8-10</sup> A OMS também pontua que países desenvolvidos apresentam taxa de não adesão ao tratamento em torno de 50%, considerando-se diferentes doenças crônicas, e que países em desenvolvimento podem apresentar valor maior em razão das dificuldades de recursos e de acesso ao sistema de saúde.<sup>10</sup>

Em razão do caráter crônico da doença e, conseqüentemente, de o tratamento ser instituído em longo prazo, a manutenção de adesão ao tratamento dependerá substancialmente da persistência por parte do paciente, mas também pelo profissional de saúde. Dessa forma, o regime terapêutico deve ser mantido ao longo do tempo respeitando horários, dose e forma correta de administração. Existem alguns passos fundamentais para a sustentação desse tratamento em longo prazo, como:

1. agendar consultas regularmente;
2. aceitar a prescrição da medicação;
3. buscar a medicação na farmácia;
4. tomar a medicação conforme prescrito;
5. manter um estoque de medicação suficiente para o período até a próxima prescrição;
6. retornar ao prescritor para o controle da terapia.<sup>11,12</sup>

A repetição desses passos é essencial para o bom controle da doença, porém é comum que muitos pacientes não consigam seguir essa rotina, uma vez que uma doença crônica necessita de seguimento pelo resto da vida. Além desse fator, outra grande dificuldade de adesão ao tratamento anti-hipertensivo deve-se ao caráter silencioso da HA. Em estudo realizado no Brasil, 72%

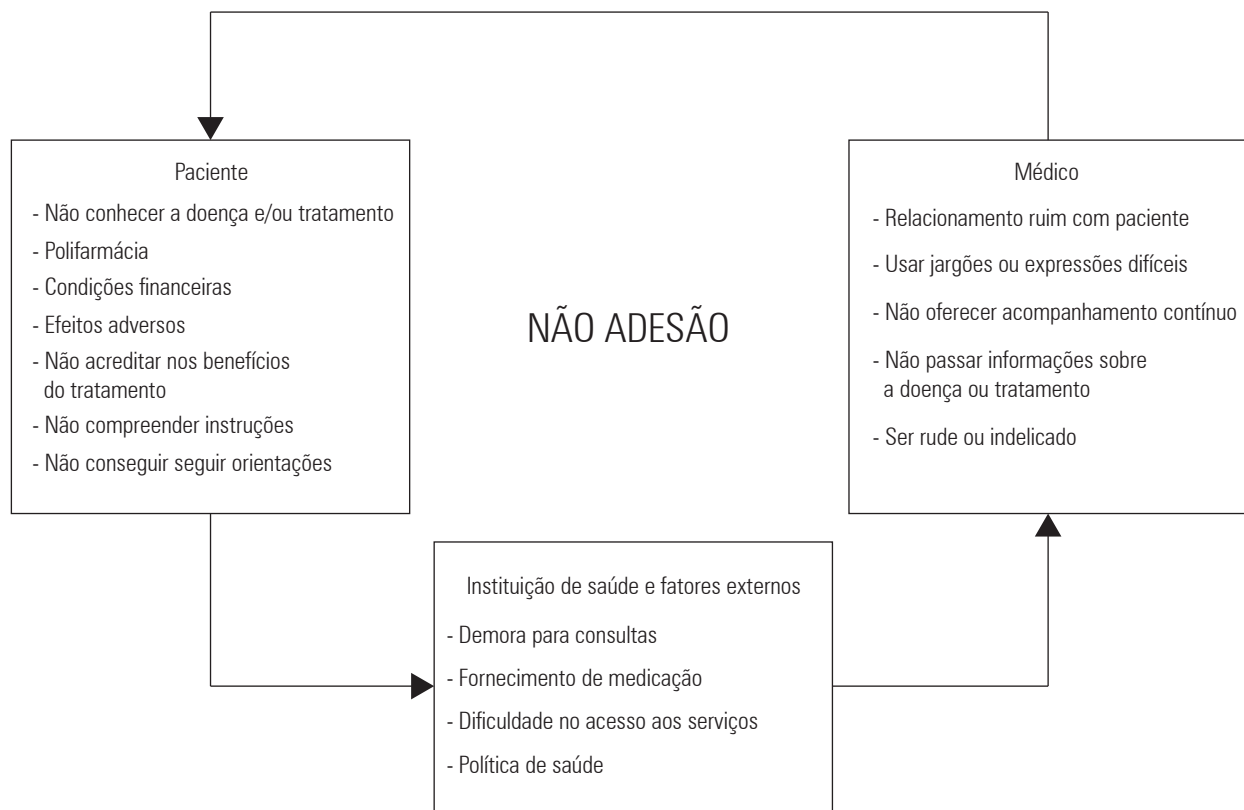
\*Ministério da Saúde [homepage de Internet]. Datasus. Rede Interagencial de Informações para a Saúde - RIPSAs. Indicadores de fatores de risco e de proteção [acesso em 29 nov 2016]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabnet.exe?idb2012/g02.def>

dos hipertensos avaliados disseram não sentir quando a PA está descontrolada, o que evidencia a dificuldade do paciente em observar os efeitos da terapia.<sup>13</sup> Esses são alguns dos motivos que podem contribuir para a não adesão ao tratamento, tornando esse processo complexo, dinâmico e multifatorial. Diversos são os fatores que podem, isolados ou em associação, contribuir para a discordância do paciente ao plano terapêutico a ele desenhado, como esquematizado na Figura 1.<sup>11,14,15</sup>

Uma meta-análise indica que os fatores determinantes de não adesão são idade, sexo, controle da PA e desconhecimento da doença.<sup>16</sup> No Brasil, em decorrência da extensa utilização por parte da população do Sistema Único de Saúde (SUS), a falta de medicações ou de sua reposição rotineira e sem falhas é um dos fatores que mais contribuem para o abandono da terapia.<sup>17</sup> Além disso, a adesão depende do comportamento do paciente e de sua capacidade de entender instruções para o tratamento adequado e a manutenção deste. Dessa forma, os comportamentos de não adesão podem ocorrer intencionalmente — quando o paciente abandona o tratamento por vontade própria — ou não intencionalmente — quando o paciente abandona o tratamento por esquecimento de doses ou dificuldade financeira na aquisição das medicações.<sup>11</sup> Estudos realizados no Brasil evidenciam que

19,0 a 42,0% dos pacientes não apresentam ciência do caráter crônico da hipertensão; 58,0% relatam a interrupção da medicação por efeitos adversos; e 48,0% se esquecem com frequência de tomar a medicação. Além disso, 20,0% dos hipertensos idosos não sabem que a hipertensão aumenta o risco de morbimortalidade cardiovascular.<sup>18,19</sup>

A adesão pode variar durante o período de tratamento, com períodos de não adesão intercalados. Esse é o motivo pelo qual o acompanhamento constante do paciente e as avaliações de adesão devem fazer parte da rotina de atendimento. Porém, uma das grandes dificuldades é a detecção da não adesão. Embora a resposta clínica e a opinião médica sejam muito utilizadas para esse fim por causa da fácil aplicação, elas apresentam baixa sensibilidade e costumam superestimar a adesão.<sup>15</sup> Diversos são os métodos disponíveis para avaliação de adesão. Entre as avaliações denominadas indiretas — que são de baixo custo, porém não tão acuradas, pois não confirmam diretamente a administração da medicação — destacam-se: contagem de comprimidos, relatório do paciente, diário do paciente, reabastecimento de receitas e monitoração eletrônica de medicação. Outro método indireto de fácil aplicabilidade é a utilização de questionários de autorrelato, alguns dos quais estão disponíveis e validados para



esse fim. Digna de nota nessa categoria é a escala de adesão de Morisky, utilizada em duas versões: o teste Morisky-Green, com quatro perguntas,<sup>20</sup> e a versão adaptada mais recente, com oito itens (*MMAS – Morisky Medication Adherence Scale – eight items*).<sup>21</sup> Esse método é um instrumento com validade clínica, utilizado há mais de 25 anos em estudos, composto por perguntas que visam a avaliar o comportamento aderente do paciente, e tem sido utilizado extensivamente como forma de avaliação de adesão em diversos ensaios clínicos.<sup>22-24</sup> Por outro lado, os métodos denominados diretos procuram confirmar se o paciente realmente administrou a medicação, como os métodos para detecção do fármaco e/ou seu metabólito na urina, além do uso de marcadores (traçadores).<sup>15,25,26</sup> Porém, os equipamentos e as técnicas utilizados para esse fim são muito dispendiosos, apresentando, assim, pouca aplicabilidade no cenário clínico.

É importante salientar que nenhum desses métodos é apontado como padrão-ouro — cada um contém vantagens e desvantagens, e, portanto, mais de um método pode ser necessário em diversas etapas do acompanhamento do paciente. Sendo a adesão um processo complexo e individual, já que cada indivíduo possui seus motivos para descontinuar a terapia, não existe uma solução universal para o problema.<sup>27</sup> Assim, cabe à equipe de saúde identificar corretamente a não adesão à terapia, bem como seus motivos reais de descontinuação, e propor soluções pontuais individualmente. Uma grande coorte de pacientes publicada em 2016 apontou uma prevalência alarmante de 79,0% de não adesão à medicação anti-hipertensiva nos pacientes avaliados. Isso indica que a não adesão ao tratamento crônico continua preocupante, uma vez que pode acarretar o completo insucesso da terapia,<sup>28</sup> com consequente descontrole pressórico no paciente hipertenso.

## NÃO ADESÃO E DESCONTROLE PRESSÓRICO

Quando um paciente não responde satisfatoriamente ao tratamento, primeiramente é preciso investigar sua adesão terapêutica. Essa verificação deve ser realizada a fim de manter um tratamento efetivo e eficiente, mas também para fornecer dados para o melhor entendimento dos fatores relacionados à não adesão. A avaliação de adesão em estudos clínicos permite verificar sua relação com desfechos clínicos e também impactos econômicos relacionados à adesão e à persistência.<sup>12,29</sup>

O grau de não adesão aos medicamentos cardiovasculares no mundo é apontado entre 30,0 e 50,0%, principalmente se considerarmos o tratamento medicamentoso.<sup>30</sup> No Brasil, há relatos de taxas de adesão de 19,7 a 65,7% para pacientes hipertensos;<sup>31-34</sup> esses dados de prevalência da não adesão ao tratamento no Brasil e no mundo indicam uma situação cada vez mais alarmante.<sup>30-34</sup>

A não adesão já é apontada como a principal causa de PA não controlada.<sup>10,35</sup> Estimativa feita em estudos realizados na Arábia Saudita e no Sudão mostra que 18,0% dos pacientes não

aderentes atingiram bom controle de PA, enquanto para os aderentes esse número atingiu 96,0%.<sup>36,37</sup> É um fato digno de preocupação, considerando-se que a chave para a prevenção de eventos cardiovasculares na população hipertensa é o controle da PA.

Diversos estudos também têm evidenciado a associação da falta de adesão ao tratamento com o maior risco cardiovascular. Pacientes não aderentes aos betabloqueadores apresentaram risco 4,5 vezes maior para complicações de doença coronariana em relação àqueles que usavam corretamente a medicação.<sup>38</sup> De fato, a adesão à terapia de maneira adequada pode melhorar o controle pressórico e reduzir as complicações da HA.<sup>38,39</sup>

Concomitantemente, o acompanhamento em longo prazo de pacientes indica que estes têm tendência a descontinuar a terapia. Pacientes após infarto do miocárdio com plano de saúde e disponibilidade da medicação de uso diário foram acompanhados por dois anos — no primeiro mês, cerca de 7,0% deles descontinuaram a terapia, composta por três classes (betabloqueador (BB), inibidor de enzima conversora de angiotensina (IECA), e antagonista de receptor de angiotensina (ARAII)). Além disso, apenas metade continuou administrando a terapia após dois anos de acompanhamento. A análise de sobrevivência feita nessa população também indicou declínio estável na persistência com a terapia, não somente para pacientes com dificuldade inicial de adesão mas também para pacientes inicialmente aderentes que não mantiveram a adesão com o passar do tempo.<sup>40</sup> Porém, essa associação não está somente evidenciada para os anti-hipertensivos; pacientes que aderiram a estatinas após infarto do miocárdio reduziram o risco de novo episódio em 81,0% quando comparados aos não aderentes.<sup>41</sup>

Estudos também demonstram a associação de risco de não adesão ao tratamento anti-hipertensivo com a ocorrência do primeiro evento cardiovascular. Hipertensos que interromperam o tratamento apresentaram risco de infarto três vezes maior do que aqueles que continuaram. Além disso, a não aderência está associada a risco aumentado para acidente vascular cerebral (AVC) e ataque isquêmico transitório (AIT).<sup>24,42</sup> No Brasil, o impacto da não adesão ao tratamento anti-hipertensivo é evidenciado pela importância dos AVCs como causa de morte. Segundo Lessa, o adequado controle da HA poderia reduzir substancialmente essa mortalidade, como constatado em outros países.<sup>17</sup>

Dados levantados pela 7ª Diretriz Brasileira de HA apontam 14 estudos populacionais brasileiros, publicados no período de 1995 a 2009, que demonstram que o controle pressórico varia entre 10,1 e 35%,<sup>2</sup> evidenciando a grande porcentagem de pacientes que não atinge as metas pressóricas recomendadas. Como pontuado anteriormente, o não controle pressórico mantém estreita relação com piores desfechos clínicos. Foi detectada uma relação inversa da baixa adesão ao tratamento com as médias sistólicas, assim como com o descontrole pressórico, o que indica o papel fundamental da terapia no tratamento da hipertensão.<sup>24</sup>

Estudos com grande número de indivíduos como o REGARDS *cohort study* (*The REasons for Geographic And Racial Disparities in Stroke*), o CoSMO *trial* (*Cohort Study of Medication Adherence Among Older Adults*) e o SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) observaram que os pacientes não aderentes têm aproximadamente duas vezes mais chance de apresentar descontrole pressórico.<sup>24,43-45</sup> Em resumo, alguns estudos realizados nos últimos dez anos evidenciam essa relação e estão sumarizados na Tabela 1.

Finalmente, essas evidências ressaltam que o tratamento inadequado da HA, somado à não adesão à terapia e à consequente falta de controle pressórico, está associado a maior risco de hospitalizações tanto por causas cardiovasculares quanto por outras causas.<sup>46,47</sup> É sabido que o descontrole da hipertensão está

associado ao risco aumentado de morbidade e mortalidade,<sup>48</sup> gerando um impacto tanto individual, com piora na qualidade de vida e morte prematura, quanto em custos de saúde pública,<sup>49</sup> já que os desfechos cardiovasculares desfavoráveis implicam maiores gastos com internações e intervenções, além de afetarem a população economicamente ativa.

## PERSPECTIVAS E IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA

Evidências demonstram que pacientes acometidos por diferentes condições crônicas (asma, hipertensão, diabetes, HIV) têm dificuldades de adesão ao tratamento contínuo, o que acarreta falta de controle da doença. Dessa forma, a não adesão é uma das principais causas do tratamento insuficiente, comprometendo sua efetividade<sup>50,51</sup> e podendo ter grande impacto negativo na saúde pública.

**Tabela 1.** Estudos clínicos evidenciando a relação entre adesão ao tratamento e controle da pressão arterial em hipertensos.

Referência	População	Nº indivíduos avaliados	Método de avaliação de adesão	Pacientes considerados não aderentes	Conclusão
Bramley et al. (2006)	EUA	840	Taxa de posse de medicação (MPR*) - Medida de PA - Conhecimento sobre medicação	32,2%**	33,0% de controle de PA em baixa adesão
Prado Jr. et al. (2007)	Santa Catarina – Brasil	109	- Autorrelato - Morisky Green	68,8%	Controle de PA associado à adesão
Bloch et al. (2008)	Rio de Janeiro – Brasil	200	- Autoavaliação - Avaliação do médico - Morisky Green	11,9%#	Maior PA de consultório em não aderentes
Krousel-Wood et al. (2011)	CoSMOtrial – EUA	1965	- MMAS-8	14,3%	Declínio na adesão com 1,68 vezes maior chance de descontrole PA
Oliveira-Filho et al. (2012)	Alagoas – Brasil	223	- MMAS-8	47,1%**	Aderentes com 6 vezes melhor controle PA
Grezzana et al. (2013)	Rio Grande do Sul- Brasil	143	- Morisky Green	14 %	Não houve associação adesão e PA (MAPA)
Bastos-Barbosa et al. (2012)	São Paulo - Brasil	60	- AIM - AEC - ADA	64%	Não houve diferença entre controle de PA e adesão
Ben et al. (2012)	Rio Grande do Sul – Brasil	206	Morisky-Green e BMQ	48,1%	Baixa adesão por BMQ com maiores níveis de PA
Leduret et al. (2013)	Rio Grande do Sul– Brasil	323	- Morisky Green	48,6%	Não aderentes com maior PAD de consultório
Cummingset al. (2013)	REGARDS <i>cohortstudy</i> – EUA	15.071	- Morisky Green	3%	Nível baixo de adesão com 2 vezes maior chance de PA descontrolada
Haley et al. (2016)	EUA (SPRINT)	8.435	- MMAS-8	21,1%	Associação melhor adesão e controle PA

\*MPR: Medication Possession Ratio; \*\*Pacientes classificados com baixa adesão; #pacientes não aderentes aos três métodos conjuntamente; CoSMO: Cohort Study of Medication Adherence Among Older Adults; MMAS-8: Morisky Medication Adherence Scale – 8 itens; \$ AIM: o questionário sobre atitudes referentes à ingestão de medicação; AEC: avaliação da adesão por parte do enfermeiro em consultório; ADA: avaliação domiciliar da adesão; SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial; REGARDS: The REasons for Geographic And Racial Disparities in Stroke; PA: pressão arterial; BMQ: Brief Medication Questionnaire.

Esse problema é capaz de gerar impactos tanto na qualidade de vida do paciente quanto na economia de recursos de saúde.<sup>10</sup> A incapacidade de identificar a não adesão pode estimular a intensificação desnecessária da terapia; aumentar a chance de eventos adversos, os quais também contribuem para o abandono do tratamento; e elevar o custo da terapêutica.<sup>11</sup> Intervenções para melhorar a adesão do paciente podem fornecer melhor retorno na prevenção de fatores de risco e na prevenção secundária de desfechos clínicos desfavoráveis,<sup>10</sup> evitando gastos desnecessários e o desperdício de verbas públicas.

Estimativas da *American Heart Association* apontam uma prevalência de pacientes hipertensos na população norte-americana variando de 6,2% da população jovem (20 a 34 anos) a 79,9% da população idosa ( $\geq 75$  anos). Além disso, a estimativa de gastos com todas as doenças cardiovasculares chegou a 316,6 bilhões de dólares entre os anos de 2011 e 2012, dos quais 48,6 bilhões foram destinados à hipertensão.<sup>52</sup> Somado a isso, foi evidenciado que metade das prescrições feitas nos Estados Unidos da América não é seguida corretamente e que grande parte das admissões nos hospitais é causada por má adesão ao tratamento.<sup>12</sup> Em razão da alta prevalência da hipertensão e dos altos custos para a saúde pública, não é difícil inferir o papel significativo que a não adesão à terapia tem nesses gastos em serviços de saúde.

No Brasil, por sua vez, a prevalência de hipertensos na população jovem é de 2,8% entre 18 e 29 anos, chegando a 55,0% em idosos acima de 75 anos, perfazendo um total de 32,0% da população adulta. Em consequência da HA, somada ao diabetes e a complicações cardíacas, renais e ao AVC, foi estimada uma perda de produtividade do trabalho e de renda familiar de US\$ 4,18 bilhões entre os anos de 2006 e 2015.<sup>2,53</sup> Uma revisão feita por Lessa ressalta que os custos com internações por causas CV alcançariam valor superior a R\$ 640 milhões e que 352.765 pessoas hospitalizadas seriam afastadas antes da aposentadoria por tempo de serviço.<sup>54</sup>

Um grande prejuízo social seriam os desperdícios de recursos destinados à saúde. Atualmente, o SUS disponibiliza medicação para o tratamento de condições crônicas como a hipertensão. Em 2005, foi estimada a compra de 5,6 bilhões de comprimidos, com custo de R\$ 101 milhões. A não adesão ao tratamento implica, nesse caso, a falta de utilização desse capital de forma correta, além de gerar as despesas decorrentes das complicações da doença.<sup>54</sup> Ainda, foi estimado que a perda de produtividade é 2,3 vezes mais cara do que os gastos diretos com saúde.<sup>14</sup>

Estudos apontam que gastos com saúde pública podem ser poupados em consequência da melhora do tratamento, o que é ainda mais expressivo em doenças com alto nível de complicações e uso de serviços médicos, como as doenças CV.<sup>55</sup> A economia de custos pode ser atingida a partir da prevenção de hospitalizações e reincidência de eventos oriundos da doença. Essa economia de recursos pode ser favorável até mesmo com o aumento de custo com medicações, uma vez que os valores relacionados ao atendimento

hospitalar a eventos desfavoráveis são ainda maiores.<sup>56</sup> Por exemplo, na avaliação de quatro condições clínicas com grande impacto mundial, como hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes e insuficiência cardíaca crônica, os altos níveis de adesão ao tratamento foram relacionados ao menor gasto com a doença. Portanto, a adesão mantém relação inversamente proporcional ao custo, o que foi reforçado por uma análise de 625.620 pacientes hipertensos em uso de medicação.<sup>49</sup> Um quarto dos hipertensos classificados como não aderentes tiveram maior índice de hospitalizações e visitas à emergência, bem como maiores custos associados. Por outro lado, a alta adesão representou, em estudo realizado nos Estados Unidos da América, uma economia de US\$ 387 a 813 por paciente aderente ao ano, além de, quando ajustada para idade e sexo, a baixa adesão indicar 1,33 vezes mais chance de hospitalização.<sup>49</sup>

A não adesão pode ainda dificultar a detecção pelo clínico do uso correto da terapia farmacológica pelo paciente. Isso contribui para a inclusão de uma nova medicação ao tratamento na tentativa de atingir as metas pressóricas adequadas. O aumento do uso de medicações pode elevar os custos de saúde tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde pública, em decorrência do maior gasto com a compra de medicações. Os gastos com intervenções médicas decorrentes da não adesão superam os valores da compra de medicação,<sup>49,56</sup> visto que a não adesão promove o aumento dos custos hospitalares e a diminuição da produtividade da população.

Dessa forma, melhores abordagens para a detecção e propostas para a melhora da adesão são necessárias para reduzir o impacto clínico e econômico nesse grupo de pacientes.

## A MELHORA DA ADESÃO

Uma vez que a não adesão ao tratamento é uma das principais causas da falta de controle pressórico e representa um importante fator modificável de risco de complicações cardiovasculares, estratégias para seu controle são essenciais para o sucesso do tratamento e o aumento da sobrevida do paciente. Esse processo, primariamente, deve se basear na detecção da não adesão. Durante o tratamento crônico, o paciente terá contato com diversos profissionais de saúde, e todos eles — enfermeiros, farmacêuticos ou médicos — devem estar capacitados para identificar o comportamento não aderente e, individual ou coletivamente, pensar em uma intervenção para a sua melhora. A abordagem multiprofissional é sempre indicada, já que a não adesão ao tratamento é um problema biopsicossocial, e, portanto, pode ser tratada integralmente por todas as especialidades.<sup>57</sup>

Algumas propostas, consideradas efetivas por especialistas no assunto, são didaticamente distribuídas em quatro categorias principais:<sup>11</sup>

1. educação do paciente e atuação no comportamento: a instrução do paciente é muito importante; ele deve conhecer a doença, os riscos associados a ela e a importância do tratamento. É fundamental que ele saiba que o descontrole pressórico pode gerar

complicações sérias à sua saúde, além da importância de seguir corretamente o tratamento, tanto medicamentoso quanto não medicamentoso. A intervenção da equipe de saúde tem papel fundamental nesse contexto. Estudos demonstram que intervenções com acompanhamento regular e orientações pela enfermagem proporcionaram a melhora da adesão nos pacientes em comparação ao grupo-controle.<sup>58,59</sup> O acompanhamento farmacêutico também se demonstrou efetivo ao reduzir a PA e contribuir para a significativa diminuição das admissões hospitalares e de urgência.<sup>60</sup> O envolvimento do paciente com as medidas regulares de PA domiciliar, por exemplo, pode ajudá-lo a se sentir mais acolhido e responsável por seu tratamento, favorecendo a sua aderência;<sup>61</sup>

2. melhora do esquema de tratamento: a alteração da posologia e do esquema de administração de medicações pode ser efetiva para melhorar a adesão dos pacientes. Estudos apontam que efeitos adversos à medicação aumentaram a chance de não adesão ao tratamento em quase cinco vezes.<sup>57</sup> Em estudo realizado no Brasil, esse número chegou a sete vezes;<sup>62</sup> e também o aumento do número de medicações diminuiu a adesão.<sup>63</sup> O uso de combinações fixas pode ajudar a simplificar o regime posológico, embora até o momento não exista comprovação de que uma dose fixa possa impactar positivamente os valores de PA.<sup>64</sup> Por esses motivos, tão importante quanto simplificar o regime posológico é se esforçar para que os pacientes entendam a importância e a necessidade da administração correta da medicação;
3. ações organizacionais: o planejamento e a implementação de políticas públicas para esse fim, como maior disponibilidade e frequência do acompanhamento médico, além de maior acesso da população a medicações, são fatores que podem favorecer substancialmente um comportamento aderente.<sup>11</sup> De fato, estudos mostram que cerca de 80% dos pacientes conseguem atingir as metas pressóricas quando a medicação está disponível;<sup>61</sup>
4. comunicação entre paciente e médico: esse é um ponto essencial para o paciente se sentir motivado a continuar a terapia. Um estudo evidenciou que metade da população de pacientes afirma não reportar ao médico se esquecem de administrar a medicação, e ainda que apenas 44,0% dos médicos e pacientes avaliados acreditam que a adesão é uma questão importante.<sup>65</sup> Em aproximadamente um terço das consultas de acompanhamento em que a PA estava descontrolada, os pacientes não foram questionados sobre a adesão ao tratamento.<sup>66</sup> Além disso, a adesão demonstrou estar relacionada com a confiança do paciente em seu médico.<sup>67</sup> Esses fatores evidenciam a necessidade de uma melhor cumplicidade na relação médico-paciente, a fim de que o paciente divida suas dificuldades e ambos tenham consciência da importância da adesão ao tratamento.<sup>65</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em razão do grande impacto da hipertensão no cenário clínico e econômico mundial, estratégias para atenuar fatores de risco modificáveis são primordiais para um prognóstico mais favorável aos pacientes e para a efetiva redução dos gastos com a saúde pública. Entre esses fatores, a adesão ao tratamento tem papel central, já que pacientes aderentes apresentam 45,0% mais chance de atingir o controle pressórico,<sup>45</sup> além de menos risco de obter desfecho desfavorável.<sup>3</sup> Isso demonstra o grande impacto da adesão nas taxas de controle pressórico e, conseqüentemente, na ocorrência de eventos cardiovasculares.

Nesse contexto, como estratégia, o envolvimento de toda a equipe de saúde é necessário para uma visão holística e multidisciplinar do problema, já que os motivos para a não adesão podem ser diversos. Foi apontado que a adesão deve ser acompanhada desde a prescrição, pois a descontinuação do tratamento pode acontecer logo nos primeiros meses.<sup>63</sup> Portanto, a detecção precoce desse problema tem a função de auxiliar na prevenção de desfechos desfavoráveis. Finalmente, como o processo de adesão é individual, o paciente deve ser tratado com base em propostas preparadas para ele, na tentativa de atingir um comportamento que favoreça a adesão ao tratamento medicamentoso e, conseqüentemente, traga adequado controle pressórico, melhorando os desfechos cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
2. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):1-83.
3. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. 2002;40(9):794-811.
4. World Health Organization. A global brief on hypertension. WHO; 2013. 40p.
5. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):184-91.
6. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2305-14.
7. Verdecchia P, Gentile G, Angeli F, Mazzotta G, Mancia G, Reboldi G. Influence of blood pressure reduction on composite cardiovascular endpoints in clinical trials. *J Hypertens*. 2010;28(7):1356-65.
8. Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1993;72(10):68D-74D.
9. Haynes RB, Sackett DL. Compliance in healthcare. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
10. Burkhart PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh*. 2003;35(3):207.
11. Bosworth H. (Editor). Improving Patient treatment adherence: a clinician's guide. Springer; 2010.
12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
13. Ledur PS, Leiria LF, Severo MD, Silveira DT, Massier D, Becker AD, et al. Perception of uncontrolled blood pressure and non-adherence to anti-hypertensive agents in diabetic hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(6):477-83.
14. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy*. 2014;7:35-44.
15. Mion Jr. D, Nobre F, Pierin AMG. A adesão ao tratamento: o grande desafio da hipertensão. São Paulo: Lemos; 2001. 144p.
16. Nielsen JO, Shrestha AD, Neupane D, Kallestrup P. Non-adherence to anti-hypertensive medication in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of 92 443 subjects. *J Hum Hypertens*. 2016;31(1):14-21.

17. Lessa I. Impacto social da não-adesão ao tratamento da hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1):39-46.
18. Lessa I, Fonseca J. Race, compliance to treatment and/or consultation and control of arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 1997;68(6):443-9.
19. Bastos-Barbosa RG, Ferrioli E, Moriguti JC, Nogueira CB, Nobre F, Ueta J, et al. Treatment adherence and blood pressure control in older individuals with hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):636-41.
20. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
21. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54.
22. Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJ, Costa FA, de Lyra DP Jr. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. *Res Social Adm Pharm*. 2014;10(3):554-61.
23. Pandey A, Raza F, Velasco A, Brinker S, Ayers C, Das SR, et al. Comparison of Morisky Medication Adherence Scale with therapeutic drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(6):420-6 e2.
24. Cummings DM, Letter AJ, Howard G, Howard VJ, Safford MM, Prince V, et al. Medication adherence and stroke/TIA risk in treated hypertensives: results from the REGARDS study. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(5):363-9.
25. Tomaszewski M, White C, Patel P, Mascia N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014;100(11):855-61.
26. Fitzgerald RL, Rivera JD, Herold DA. Broad spectrum drug identification directly from urine, using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 1999;45(8 Pt 1):1224-34.
27. Choudhry NK, Winkelmayer WC. Medication adherence after myocardial infarction: a long way left to go. *J Gen Intern Med*. 2008;23(2):216-8.
28. Schulz M, Krueger K, Schuessel K, Friedland K, Laufs U, Mueller WE, et al. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients. *Int J Cardiol*. 2016;220:668-76.
29. Andrade SE, Raebel MA, Morse AN, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, et al. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(8):546-54.
30. Morgado M, Rolo S, Macedo AF, Pereira L, Castelo-Branco M. Predictors of uncontrolled hypertension and antihypertensive medication nonadherence. *J Cardiovasc Dis Res*. 2010;1(4):196-202.
31. Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJ, Lyra Junior DP. Association between the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and blood pressure control. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):649-58.
32. Grezzana GB, Stein AT, Pellanda LC. Blood pressure treatment adherence and control through 24-hour ambulatory monitoring. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):335-61.
33. Gilsogamo CA, Oliveira JC, Teixeira JCA, Grossi LCN, Moreira MMP, Diniz LO. Fatores que interferem na adesão ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica em pacientes atendidos no Núcleo de Atendimento ao Hipertenso (NAHI) e no Programa Saúde da Família (PSF), no município de Barbacena. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2008;4(15):179-88.
34. Barreto MS, Cremonese IZ, Janeiro V, Matsuda LM, Marcon SS. Prevalência de não adesão à farmacoterapia anti-hipertensiva e fatores associados. *Rev Bras Enferm*. 2015;68(1):60-7.
35. U.S. Department of Health and Human Services. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
36. Khalil SA, Elzubier AG. Drug compliance among hypertensive patients in Tabuk, Saudi Arabia. *J Hypertens*. 1997;15(5):561-5.
37. Elzubier AG, Husain AA, Suleiman IA, Hamid ZA. Drug compliance among hypertensive patients in Kassala, eastern Sudan. *East Mediterr Health J*. 2000;6(1):100-5.
38. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, LoGerfo JP, Inui TS. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA*. 1990;263(12):1653-7.
39. Beckles GL, Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH, Aubert RE, Williamson DF. Population-based assessment of the level of care among adults with diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1432-8.
40. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, Jan S, Patel M, Crystal S. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2008;23(2):115-21.
41. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart*. 2002;88(3):229-33.
42. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. *Hypertension*. 1998;31(6):1223-9.
43. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension*. 2011;58(5):804-10.
44. Haley WE, Gilbert ON, Riley RF, Newman JC, Rourke CL, Whittle J, et al. The association between Self-Reported Medication Adherence scores and systolic blood pressure control: a SPRINT baseline data study. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(11):857-64 e2.
45. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(3):239-45.
46. Shin S, Song H, Oh SK, Choi KE, Kim H, Jang S. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2013;36(11):1000-5.
47. Wu PH, Yang CY, Yao ZL, Lin WZ, Wu LW, Chang CC. Relationship of blood pressure control and hospitalization risk to medication adherence among patients with hypertension in Taiwan. *Am J Hypertens*. 2010;23(2):155-60.
48. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-35.
49. Pittman DG, Tao Z, Chen W, Stettin GD. Antihypertensive medication adherence and subsequent healthcare utilization and costs. *Am J Manag Care*. 2010;16(8):568-76.
50. Rybacki JJ. Improving cardiovascular health in postmenopausal women by addressing medication adherence issues. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42(1):63-71.
51. Dunbar-Jacob J, Erlen JA, Schlenk EA, Ryan CM, Sereika SM, Doswell WM. Adherence in chronic disease. *Annu Rev Nurs Res*. 2000;18:48-90.
52. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
53. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegón M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2007;370(9603):1929-38.
54. Lessa I. No compliance to hypertension treatment – social and economic impact. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1):39-46.
55. Lorig KR, Sobel DS, Stewart AL, Brown BW Jr, Bandura A, Ritter P, et al. Evidence suggesting that a chronic disease self-management program can improve health status while reducing hospitalization: a randomized trial. *Med Care*. 1999;37(1):5-14.
56. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521-30.
57. Kretschy IA, Owusu-Daaku FT, Danquah SA, Asampong E. A psychosocial perspective of medication side effects, experiences, coping approaches and implications for adherence in hypertension management. *Clin Hypertens*. 2015;21:19.
58. Lourenço LB, Rodrigues RC, Ciol MA, São-João TM, Cornélio ME, Dantas RA, et al. A randomized controlled trial of the effectiveness of planning strategies in the adherence to medication for coronary artery disease. *J Adv Nurs*. 2014;70(7):1616-28.
59. Drevenhorn E, Bengtson A, Nyberg P, Kjellgren KI. Effects on hypertensive patients' satisfaction with information about their medication after nurses' consultation training. *Pragmat Obs Res*. 2014;5:35-41.
60. Souza WA, Yugar-Toledo JC, Bergsten-Mendes G, Sabha M, Moreno H Jr. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hypertension. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(18):1955-61.
61. Moser M. Poor adherence to hypertension therapy: whose responsibility is it? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3(2):68-70.
62. Prado JC Jr., Kupek E, Mion D Jr. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2007;21(7):579-84.
63. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147-52.
64. Calleja Rivero JL, Zepa F, Rivera L. Fixed-dose versus separate drug combinations for antihypertensive treatment: literature review. *Medwave*. 2016;16(8):e6549.
65. Liguori Y, Murase K, Hamamura M. Differences between patient and physician opinions on adherence to medication for hypertension and diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(9):1539-45.
66. Bokhour BG, Berlowitz DR, Long JA, Kressin NR. How do providers assess antihypertensive medication adherence in medical encounters? *J Gen Intern Med*. 2006;21(6):577-83.
67. Svensson S, Kjellgren KI, Ahlner J, Säljö R. Reasons for adherence with antihypertensive medication. *Int J Cardiol*. 2000;76(2-3):157-63.
68. Bloch, KV, Melo AN, Nogueira AR. Prevalence of anti-hypertensive treatment adherence in patients with resistant hypertension and validation of three indirect methods for assessing treatment adherence. *Cad Saude Publica*. 2008;24(12):2979-84.
69. Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence. *Rev Saude Publica*. 2012;46(2):279-89.

# Perfil de anti-hipertensivos e potenciais interações medicamentosas em mulheres climatéricas

*Antihypertensive profile and potential drug interactions in climacteric women*

*Gabriela Tassotti Gelatti<sup>1</sup>, Jerry Berlezi Kal<sup>1</sup>, Daiana Meggiolaro Gewehr<sup>1</sup>, Vanessa Adelina Casali Bandeira<sup>1</sup>, Karla Renata de Oliveira<sup>1</sup>, Christiane de Fátima Colet<sup>1</sup>, Evelise Moraes Berlezi<sup>1</sup>*

## RESUMO

**Introdução:** No sexo feminino, além da hipertensão arterial sistêmica, o climatério é considerado fator de risco cardiovascular devido ao declínio gradativo da produção de estrogênio e sua privação na menopausa. Nesse processo, pelo aumento das comorbidades, estima-se um elevado consumo de medicamentos e risco de interações medicamentosas no período. **Objetivo:** Identificar os anti-hipertensivos utilizados pelas mulheres climatéricas e as potenciais interações recorrentes da associação desses e os demais medicamentos utilizados. **Materiais e métodos:** A amostra foi constituída por 53 mulheres com idades entre 35 e 65 anos, atendidas nas Estratégias Saúde da Família I, VII e VIII do município de Ijuí/RS e que fazem parte da pesquisa institucional “Estudo do Envelhecimento Feminino”. Para identificar as interações e respectivo nível de severidade foi utilizada a base de dados Micromedex<sup>®</sup>. **Resultados:** As 53 mulheres estudadas apresentaram média de idade de 52,77±7,40 anos. Quando considerados exclusivamente os medicamentos com ação anti-hipertensiva, o número variou entre um e quatro com média de 1,77±0,85. O anti-hipertensivo mais utilizado foi enalapril (49,06%) seguido de hidroclorotiazida (47,17%). A monoterapia prevaleceu (41,51%), seguida pela associação de dois medicamentos (37,73%). A média de interações que envolveram o uso de anti-hipertensivos foi de 1,42±2,08 por mulher, sendo que 29 mulheres estavam expostas a 75 interações; destas, 12 de severidade grave e 63 moderadas. **Conclusões:** A maioria das mulheres estudadas está exposta a interações medicamentosas negativas relacionadas ao tratamento anti-hipertensivo. Isso demonstra que é necessária uma maior atenção pelos profissionais da saúde para se evitar possíveis efeitos adversos.

## PALAVRAS-CHAVE

Climatério; interações de medicamentos; hipertensão.

## ABSTRACT

**Introduction:** In females, as well as hypertension, menopause is considered a cardiovascular risk factor due to the gradual decline of estrogen production and its deprivation in menopause. In this process, by rising of comorbidities, it is estimated a high consumption of drugs and risk of drug interactions in this period. **Objective:** Identify the antihypertensives used by menopausal women and the potential interactions recurrent of associating these and other drugs used. **Methods:** The sample consisted of 53 women aged between 35 and 65 years, attended the Health Strategies Family I, VII and VIII of the city of Ijuí/RS and that are part of the institutional research “Study of the Aging Female”. To identify interactions and their level of severity, Micromedex<sup>®</sup> database was used. **Results:** 53 women studied had a mean age of 52.77±7.40 years. When considering only the medication with antihypertensive action, the number ranged between one and four with an average of 1.77±0.85. The most commonly used antihypertensive was enalapril (49.06%) followed hydrochlorothiazide (47.17%). Monotherapy prevailed (41.51%), followed by the combination of two drugs (37.73%). The mean interactions that involved the use of antihypertensive was 1.42±2.08 for women, and 29 women were exposed to 75 interactions of these 12 severe and 63 moderate severity. **Conclusions:** Most women studied are exposed to negative drug interactions related to antihypertensive treatment. This shows that greater attention by health professionals is necessary to avoid these potential adverse effects.

## KEYWORDS

Climacteric; drug interactions; hypertension.

Recebido em: 23/06/2016. Aprovado em: 25/10/2016.

<sup>1</sup>Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ) – Ijuí (RS), Brasil.

Correspondência para: Gabriela Tassotti Gelatti – Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Rua do Comércio, 3.000 – Bairro Universitário – CEP: 98700-000 – Ijuí (RS), Brasil – E-mail: gabriela.gelatti@hotmail.com

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.



## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), ao mesmo tempo em que é considerada uma doença crônica, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares.<sup>1</sup> Nesse contexto, é imprescindível a adoção de medidas terapêuticas para o controle pressórico. Pois, caso a HAS não seja detectada precocemente e tratada adequadamente, pode ocasionar danos graves que incluem infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e morte.<sup>2</sup>

No que se refere às mulheres, além da HAS, o climatério é considerado um fator de risco cardiovascular por ocasionar, entre outras alterações, o declínio gradativo da produção estrogênica até sua privação na fase da menopausa.<sup>3</sup> Os efeitos das alterações hormonais repercutem, principalmente, na incidência de HAS, doenças cardiovasculares, osteoporose, hipotireoidismo, obesidade, diabetes mellitus, transtornos psicossociais, entre outros.<sup>4,5</sup> Desse modo, as mulheres apresentam maiores chances de uso de medicamentos em relação aos homens, os quais aumentam o consumo com a idade.<sup>6-8</sup>

Nesse contexto, infere-se que a associação de medicamentos não garante, necessariamente, maior efetividade do tratamento. Embora possa ter vantagens, ou ser necessária, a interação entre medicamentos pode desencadear um maior número de efeitos indesejados, possibilitando variação no tratamento terapêutico almejado.<sup>9</sup> Embora haja interações benéficas e úteis, há também interações que reduzem a eficácia de um fármaco ou podem aumentar a sua toxicidade.<sup>10</sup>

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi identificar os medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelas mulheres climatéricas, e verificar as associações entre eles e as potenciais interações decorrentes da utilização desses com os demais medicamentos.

## MÉTODOS

O estudo apresenta delineamento transversal, retrospectivo e analítico. A população é composta por mulheres, com idades entre 35 e 65 anos, atendidas nas Estratégias Saúde da Família (ESF) I, VII e VIII do município de Ijuí, Rio Grande do Sul, e que participam da pesquisa institucional "Estudo do Envelhecimento Feminino", aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ), sob o Parecer Consubstanciado nº 864.988. O presente estudo é um subprojeto vinculado à pesquisa institucional supracitada, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIJUÍ sob Parecer Consubstanciado nº 968.620.

Para constituir a amostra, foram selecionadas, do banco de dados da referida pesquisa, as mulheres que utilizavam pelo menos um medicamento com indicação anti-hipertensiva classificados conforme a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.<sup>11</sup>

As variáveis de interesse foram: dados sociodemográficos e os medicamentos utilizados.

Os medicamentos foram classificados do primeiro ao quinto nível de acordo com a Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC).<sup>12</sup> No sistema da classificação ATC, as substâncias ativas dos medicamentos são divididas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam, suas propriedades terapêuticas e farmacológicas e propriedades químicas. Essa classificação apresenta cinco níveis diferentes. Assim, o primeiro nível refere-se ao grupo anatômico principal, o segundo nível é o subgrupo terapêutico do medicamento, o terceiro nível é o subgrupo farmacológico, o quarto nível refere-se ao subgrupo químico e o quinto nível a substância química.

Para o presente estudo, foram identificadas e classificadas as interações entre os anti-hipertensivos e os outros medicamentos por meio da base de dados Micromedex®,<sup>13</sup> que classifica quanto à severidade em:

- grave: a interação pode representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves;
- moderada: a interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer uma alteração no tratamento;
- leve: a interação resultaria em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento.

Para a análise dos dados, foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (versão 20). Para as variáveis categóricas, utilizou-se frequência relativa e absoluta; e, para as variáveis quantitativas, média e desvio padrão. Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ) para avaliar a correlação entre idade e uso de medicamentos anti-hipertensivos, idade e interações envolvendo anti-hipertensivos e número de anti-hipertensivos em uso e número de interações envolvendo esses medicamentos.

## RESULTADOS

Das 168 mulheres participantes da pesquisa, foram incluídas no presente estudo 53 (31,5%) mulheres hipertensas, com idade média de  $52,77 \pm 7,40$  anos. Em relação ao uso de medicamentos, verificou-se a mediana de três medicamentos prescritos, quando considerados exclusivamente os anti-hipertensivos, o número variou de um a quatro com média de  $1,77 \pm 0,85$ . O anti-hipertensivo mais utilizado foi o enalapril (49,06%) seguido de hidroclorotiazida (47,17%), conforme Tabela 1. Não houve correlação entre a idade e o número de anti-hipertensivos utilizados e a idade e potenciais interações envolvendo anti-hipertensivos.

Na Tabela 2 pode-se observar que 41,51% das mulheres utilizam anti-hipertensivos em monoterapia, sendo enalapril (22,64%) o mais utilizado, seguido de propranolol (7,55%). Além disso, verificou-se a associação de dois anti-hipertensivos em 37,73% das mulheres, principalmente entre enalapril e hidroclorotiazida (11,98%), seguida pela associação de três a quatro anti-hipertensivos, utilizados por 16,98% e 3,77% das mulheres, respectivamente.

Identificou-se que 29 (54,72%) mulheres estão expostas a interações envolvendo o uso de anti-hipertensivos (Tabela 3 e Tabela 4), com média de interações de  $1,42 \pm 2,08$  por mulher. Destas, 15 (51,72%) apresentaram mais de uma interação. Salienta-se que 5 (17,24%) mulheres apresentaram 6 ou mais potenciais interações medicamentosas. Foi verificada correlação entre o número de anti-hipertensivos utilizados e o número de potenciais interações medicamentosas relacionadas aos mesmos ( $r = 0,673$ ).

Verificou-se um total de 39 interações distintas, totalizando 75 interações. Destas, a mais frequente foi entre enalapril e hidroclorotiazida (18,87%), seguido de enalapril e ácido acetilsalicílico (AAS) (11,32%), e captopril e hidroclorotiazida (9,43%). Com relação à severidade das interações, 8 mulheres estão potencialmente expostas a 12 (16,00% das interações) interações graves (Tabela 3), e 26 mulheres a 63 (84,00% das interações) interações moderadas (Tabela 4), que envolveram os anti-hipertensivos utilizados concomitantemente a outras classes de medicamentos. Com relação às interações graves, destaca-se que 1 mulher está exposta a 3 interações, e 2 mulheres a 2 interações.

## DISCUSSÃO

A prevalência de hipertensão referida no presente estudo foi semelhante à encontrada pela Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (Vigitel),<sup>14</sup> que identificou hipertensão em 33,2% das mulheres brasileiras nessa faixa etária, dados superiores aos do sexo masculino. Além disso, estudos recentes apontam que as mulheres são as maiores usuárias de anti-hipertensivos.<sup>15,16</sup> Quanto ao número médio de medicamentos anti-hipertensivos utilizados, em um estudo com idosos de Porto Alegre/RS (no qual 65,5% dos participantes eram mulheres, com idade média de 70,7 anos) foi encontrada média de 1,96 medicamentos anti-hipertensivos utilizados.<sup>17</sup> Verifica-se, em estudos com a população brasileira, que a prevalência de hipertensão aumenta com a idade<sup>18,19</sup> e, conseqüentemente, ocorre aumento no consumo de anti-hipertensivos. No presente estudo, no entanto, o uso destes não foi associado à idade, uma vez que as mulheres incluídas apresentavam faixa etária específica, entre 35 e 65 anos.

Em estudo realizado em Parobé, Rio Grande do Sul, com usuários do programa Hiperdia, no qual 85% dos participantes eram do sexo feminino, o anti-hipertensivo mais utilizado foi captopril (53,5%), seguido de hidroclorotiazida (48,8%).<sup>20</sup> O mesmo resultado foi encontrado em estudo realizado em Ponta Grossa, Paraná, no qual se verificou uso de captopril por 27,3% dos usuários e de hidroclorotiazida por 25,3% deles.<sup>21</sup> Esses dados foram semelhantes aos encontrados no presente estudo, que identificou um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) como o principal medicamento utilizado, seguido por hidroclorotiazida (Tabela 1). Contudo, o enalapril apresenta, em relação

**Tabela 1.** Distribuição dos medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelas mulheres climatéricas cadastradas nas ESFs I, VII e VIII do município de Ijuí/RS, classificados conforme os níveis 1, 2, 3, 4 e 5 da ATC, 2015.

ATC1	ATC 2	ATC 3	ATC 4	ATC 5	n (%)	
C-aparelho cardiovascular	C02 - Anti-hipertensores	Antiadrenérgicos de ação central	Agonistas dos receptores da imidazolina	Clonidina	1 (1,89)	
	C03 - Diuréticos	Diuréticos de teto baixo, excl. tiazidas	Sulfonamidas, simples	Clortalidona	2 (3,77)	
		Agentes poupadores de potássio	Diuréticos de alça	Antagonistas da aldosterona	Espironolactona	1 (1,89)
			Tiazidas	Sulfonamidas, simples	Furosemida	2 (3,77)
	C07 - Betabloqueadores	Betabloqueadores		Tiazidas, simples	Hidroclorotiazida	25 (47,17)
				Betabloqueadores seletivos	Metoprolol	5 (9,43)
				Betabloqueadores não seletivos	Atenolol	9 (27,27)
	C08 - Bloqueadores dos canais de cálcio	Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos principalmente vasculares		Betabloqueadores seletivos dos canais de cálcio	Propranolol	7 (13,21)
				Derivados fenilaquilamínicos	Verapamil	1 (1,89)
	C09 - Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina	Inibidores da enzima de conversão de angiotensina, simples	Antagonistas da angiotensina II	Derivados dihidropiridínicos	Anlodipino	6 (11,32)
Inibidor da enzima de conversão de angiotensina, simples				Captopril	6 (11,32)	
Antagonistas da angiotensina II, simples				Enalapril	26 (49,06)	
				Losartana	6 (11,32)	
				Telmisartana	1 (1,89)	

**Tabela 2.** Distribuição das mulheres climatéricas cadastradas nas ESFs I, VII e VIII do município de Ijuí/RS de acordo com a terapia utilizada (n = 53).

Monoterapia		n (%)
IECA	Enalapril	12 (22,64)
	Captopril	1 (1,89)
Betabloqueadores	Atenolol	3 (5,66)
	Propranolol	4 (7,55)
Tiazidas	Hidroclorotiazida	1 (1,89)
AA II	Losartana	1 (1,89)
Total		22 (41,51)
Associação de 2 anti-hipertensivos		
IECA + Tiazidas	Enalapril + Hidroclorotiazida	9 (11,98)
	Captopril + Hidroclorotiazida	3 (5,66)
	Atenolol + Hidroclorotiazida	1 (1,89)
Betabloqueadores + Tiazidas	Propranolol + Hidroclorotiazida	2 (3,77)
	Losartana + Hidroclorotiazida	1 (1,89)
AA II + Tiazidas	Atenolol + Clortalidona	2 (3,77)
Betabloqueadores + Diuréticos de teto baixo, excl. tiazidas	Metoprolol + Anlodipino	1 (1,89)
Betabloqueadores + BSCC com efeitos principalmente vasculares	Metoprolol + Clonidina	1 (1,89)
Betabloqueadores + Antiadrenérgicos de ação central		
Total		20 (37,73)
Associação de 3 anti-hipertensivos		
BSCA com efeitos principalmente vasculares + Betabloqueadores + AA II	Anlodipino + Metoprolol + Telmisartana	1 (1,89)
Tiazidas + Agentes poupadores de potássio + AA II	Hidroclorotiazida + Espironolactona + Losartana	1 (1,89)
Tiazidas + AA II + IECA	Hidroclorotiazida + Losartana + Enalapril	1 (1,89)
Tiazidas + IECA + BSCC com efeitos principalmente vasculares	Hidroclorotiazida + Captopril + Anlodipino	1 (1,89)
Tiazidas + IECA + Betabloqueador	Hidroclorotiazida + Enalapril + Propranolol	1 (1,89)
Tiazidas + AA II + Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos cardíacos diretos	Hidroclorotiazida + Losartana + Verapamil	1 (1,89)
Tiazidas + BSCC com efeitos principalmente vasculares + Betabloqueador	Hidroclorotiazida + Anlodipino + Atenolol	1 (1,89)
Betabloqueador + IECA + BSCC com efeitos principalmente vasculares	Metoprolol + Enalapril + Anlodipino	1 (1,89)
Betabloqueador + Diuréticos de alça + IECA	Atenolol + Furosemida + Enalapril	1 (1,89)
Total		9 (16,98)
Associação de 4 anti-hipertensivos		
Betabloqueador + Diuréticos de alça + IECA + BSCC com efeitos principalmente vasculares	Atenolol + Furosemida + Enalapril + Anlodipino	1 (1,89)
Betabloqueador + Tiazidas + IECA + AA II	Metoprolol + Hidroclorotiazida + Captopril + Losartana	1 (1,89)
Total		2 (3,77)

IECA: Inibidores da Enzima de Conversão de Angiotensina; AA II: Antagonistas da Angiotensina II; BSCC: Bloqueador Seletivo dos Canais de Cálcio.

**Tabela 3.** Distribuição das mulheres de acordo com a exposição a potenciais interações graves de anti-hipertensivos com outros medicamentos, e possível desfecho (n = 53).

Anti-hipertensivo	Medicamento	n (%)	Desfecho
Anlodipino	Sinvastatina	2 (3,77)	↑ risco de miopatia, incluindo rabdomiólise
Hidroclorotiazida	Metotrexato	2 (3,77)	↑ exposição ao metotrexato e reforçada mielossupressão
Anlodipino	Clopidogrel	1 (1,89)	↓ efeito antiplaquetário e aumento do risco de eventos trombóticos
Captopril	Losartana Potássica	1 (1,89)	↑ risco de efeitos adversos (hipotensão, síncope, hipercalemia, alterações na função renal, insuficiência renal aguda)
Clonidina	Metoprolol	1 (1,89)	↑ risco de bradicardia sinusal; resposta de retirada exagerada clonidina (hipertensão aguda)
Enalapril	Azatioprina	1 (1,89)	Pode causar mielossupressão
Enalapril	Losartana Potássica	1 (1,89)	↑ risco de efeitos adversos (hipotensão, síncope, hipercalemia, alterações na função renal, insuficiência renal aguda)
Hidroclorotiazida	Carbonato de Lítio	1 (1,89)	↑ concentrações e toxicidade do lítio (fraquezas, tremores, sede excessiva, confusão)
Losartana Potássica	Carbamazepina	1 (1,89)	↓ exposição dos substratos do CYP3A4
Propranolol	Amitríptilina	1 (1,89)	↑ exposição ao propranolol, risco aumentado de hipotensão postural

ao captopril, as vantagens de exigir um menor número de administrações diárias e de não ter sua disponibilidade influenciada pelos alimentos.<sup>9</sup>

Com relação ao número de anti-hipertensivos utilizados, Schroeter et al.<sup>17</sup> observaram que 40,1% dos participantes do estudo utilizavam dois anti-hipertensivos e 35,3% utilizavam monoterapia. Nobre et al.<sup>22</sup> verificaram que a maioria dos participantes de seu estudo (67,5%), cuja idade média foi de 60,4 anos, faziam uso de mais de um medicamento anti-hipertensivo, e o uso de monoterapia correspondia a 32,5%. Tais resultados divergem dos dados encontrados no presente estudo, no qual a monoterapia prevaleceu. Sabe-se que a monoterapia pode ser o tratamento de escolha para pacientes com HAS estágio 1, e com risco cardiovascular baixo a moderado.<sup>11</sup> Entretanto, a monoterapia inicial é eficaz em 40 a 50% dos casos. Dessa forma, faz-se necessário a associação de outro anti-hipertensivo.<sup>23</sup> Contudo, não foi analisado (em ambos os estudos) se a terapia utilizada

era a inicial ou se já haviam sido feitas alterações, de modo que é possível sugerir que o número elevado de pacientes utilizando monoterapia, no presente estudo, esteja relacionado com terapia inicial. Além disso, trata-se de indivíduos mais jovens ou, ainda, do uso concomitante de terapia não farmacológica (o que também não foi avaliado). Tais dados constituem limitações do presente estudo.

A respeito dos anti-hipertensivos mais utilizados em monoterapia no presente estudo (Tabela 2), salienta-se que tais medicamentos pertencem às classes de anti-hipertensivos preferenciais para o controle da pressão arterial em monoterapia, de acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.<sup>11</sup> No entanto, de acordo com o Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults,<sup>2</sup> o uso de beta-bloqueadores não é recomendado como tratamento inicial da hipertensão, especialmente do atenolol, pois poderia elevar a taxa de morte cardiovascular, uma vez que seus benefícios

**Tabela 4.** Distribuição das mulheres de acordo com a exposição a potenciais interações moderadas envolvendo anti-hipertensivos e outros medicamentos e possível desfecho (n = 53).

Anti-hipertensivo	Medicamento	n (%)	Desfecho
Enalapril	Hidroclorotiazida	10 (18,87)	Hipotensão postural (primeira dose)
Enalapril	Ácido acetilsalicílico	6 (11,32)	↓ eficácia do Enalapril
Captopril	Hidroclorotiazida	5 (9,43)	Hipotensão postural (primeira dose)
Hidroclorotiazida	Metformina	4 (7,55)	Piora do controle glicêmico
Hidroclorotiazida	Ácido acetilsalicílico	4 (7,55)	↓ eficácia anti-hipertensiva e diurética
Enalapril	Metformina	3 (5,66)	↑ risco de hipoglicemia
Losartana potássica	Ácido acetilsalicílico	3 (5,66)	↓ eficácia anti-hipertensiva e ↑ risco de insuficiência renal
Captopril	Metformina	3 (5,66)	↑ risco de hipoglicemia
Hidroclorotiazida	Prednisona	3 (5,66)	Hipocalcemia e arritmias cardíacas subseqüentes
Hidroclorotiazida	Propranolol	3 (5,66)	Pode resultar em hiperglicemia, hipertrigliceridemia
Anlodipino	Ácido acetilsalicílico	2 (3,77)	↑ risco de hemorragia gastrointestinal e ↓ eficácia anti-hipertensiva
Atenolol	Ácido acetilsalicílico	1 (1,89)	↓ eficácia anti-hipertensiva
Hidroclorotiazida	Ginkgo Biloba	1 (1,89)	Pode causar aumento da pressão arterial
Enalapril	Diclofenaco	1 (1,89)	Disfunção renal ou diminuição da eficácia do anti-hipertensivo
Furosemida	Ácido acetilsalicílico	1 (1,89)	↓ eficácia anti-hipertensiva e diurética
Hidroclorotiazida	Carbamazepina	1 (1,89)	Pode resultar em hiponatremia
Enalapril	Ibuprofeno	1 (1,89)	Disfunção renal ou diminuição da eficácia do anti-hipertensivo
Hidroclorotiazida	Ibuprofeno	1 (1,89)	↓ eficácia anti-hipertensiva e diurética
Anlodipino	Diclofenaco	1 (1,89)	↑ risco de hemorragia gastrointestinal e/ou antagonismo do efeito hipotensor
Espironolactona	Metformina	1 (1,89)	Piora do controle glicêmico
Espironolactona	Losartana potássica	1 (1,89)	↑ risco de hipercalemia
Espironolactona	Ácido acetilsalicílico	1 (1,89)	↓ eficácia diurética e hipercalemia ou possível nefrotoxicidade
Atenolol	Metformina	1 (1,89)	Pode causar hipoglicemia ou hiperglicemia, ↓ sintomas hipoglicemia
Metoprolol	Diclofenaco	1 (1,89)	↓ efeito anti-hipertensivo
Metoprolol	Metformina	1 (1,89)	Pode causar hipoglicemia ou hiperglicemia, ↓ sintomas hipoglicemia
Metoprolol	Ácido acetilsalicílico	1 (1,89)	↓ eficácia anti-hipertensiva
Anlodipino	Prednisona	1 (1,89)	↓ eficácia do anlodipino
Telmisartana	Diclofenaco	1 (1,89)	↓ efeito anti-hipertensivos e risco aumentado de insuficiência renal
Captopril	Ácido Acetilsalicílico	1 (1,89)	↓ eficácia do captopril

relacionados à redução da morbimortalidade são menores quando comparados aos demais anti-hipertensivos.<sup>11</sup> No presente estudo, sete mulheres fazem uso de betabloqueadores (propranolol e atenolol) em monoterapia, o que demonstra que, apesar de ser indicado para o controle pressórico, existem classes anti-hipertensivas mais eficazes no que se refere à redução do risco de mortalidade cardiovascular.

Em um estudo realizado com diabéticos e hipertensos acompanhados em Unidades Básicas de Saúde do Vale do Taquari/RS, a combinação de dois medicamentos mais encontrada foi a de enalapril e hidroclorotiazida (13,2%),<sup>24</sup> assim como no presente estudo. Santos et al.<sup>25</sup> verificaram em uma farmácia comunitária no município de Pradópolis, São Paulo, que a associação de dois fármacos mais encontrada foi a de IECA com diuréticos, seguida por betabloqueadores com diuréticos, associações estas que também prevaleceram no presente trabalho (Tabela 2). Destaca-se que essas terapias associadas estão reconhecidas como eficazes nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, e é possível verificar amplo uso de tais associações.<sup>11</sup> A associação de medicamentos é empregada, com vista ao incremento da eficácia anti-hipertensiva e menor incidência de eventos adversos, uma vez que a hipertensão envolve múltiplos mecanismos fisiopatológicos e o controle pressórico em monoterapia é difícil, pois podem ocorrer mecanismos contrarregulatórios que reduzem o efeito anti-hipertensivo do medicamento utilizado.<sup>26</sup>

Sobre as interações negativas, Mibielli et al.<sup>27</sup> relatam em seu estudo com idosos uma média de 1,36 interações entre anti-hipertensivos e outros medicamentos, semelhante ao encontrado neste estudo. Enquanto Santos et al.<sup>25</sup> ao analisar prescrições com no mínimo um anti-hipertensivo de uma farmácia comunitária de Pradópolis, São Paulo, verificaram entre as mulheres, com predomínio de 46 a 65 anos, média de 2,63 interações. Destaca-se que, embora a população estudada não seja idosa, é composta exclusivamente por mulheres, as quais tendem a utilizar mais medicamentos do que os homens. Além disso, encontram-se no climatério, fase da vida na qual surgem complicações e, muitas vezes, necessitam de tratamento medicamentoso, o que pode elevar o número de interações.

Ao analisar a gravidade das interações encontradas, Mibielli et al.<sup>27</sup> identificaram 20,9% de interações graves e 79,1% de interações moderadas – dado semelhante ao encontrado no presente estudo (16% graves e 84% moderadas). O estudo de Pinto et al.,<sup>28</sup> da mesma forma, constatou 82,2% de interações moderadas e 17,2% de interações graves.

As interações graves que prevaleceram nas mulheres estudadas foram anlodipino com sinvastatina e hidroclorotiazida com metotrexato, ambas com duas mulheres expostas a cada interação (Tabela 3). O anlodipino e a sinvastatina, quando administrados concomitantemente, podem acarretar em aumento da

exposição à sinvastatina e risco elevado de miopatias, incluindo rabdomiólise.<sup>12</sup> Salienta-se que anlodipino e sinvastatina são indicados para o controle da hipertensão e hipercolesterolemia, respectivamente, e esses são agravos comuns em mulheres no climatério, fato que pode aumentar a frequência dessa interação.

Conforme alerta publicado pelo Food and Drug Administration (FDA),<sup>29</sup> caso seja necessário o uso desses dois medicamentos, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg/dia. Já o uso associado de hidroclorotiazida e metotrexato pode resultar em exposição aumentada ao metotrexato e reforçada mielossupressão.<sup>13</sup> No entanto, não foram identificadas as doses diárias e potenciais sintomas relacionados à ocorrência de interações medicamentosas, o que se apresenta como uma limitação do presente estudo.

Quanto às interações de severidade moderada, destacam-se as encontradas entre os IECA (captopril e enalapril) com a hidroclorotiazida (Tabela 4), que pode ocasionar hipotensão postural na primeira dose.<sup>13</sup> Contudo, existe o risco de queda, que pode ocasionar maiores complicações. Interações entre essas duas classes são frequentes em diversos estudos: Pinto et al.<sup>28</sup> verificaram interações medicamentosas em prescrições de idosos e relataram que 25% dos participantes do estudo estavam expostos à interação entre enalapril com hidroclorotiazida e 10% captopril com hidroclorotiazida; no estudo de Rempel et al.,<sup>24</sup> no qual foram analisados medicamentos e interações de hipertensos e diabéticos, as interações entre enalapril e captopril com hidroclorotiazida acometeram 21,38% dos participantes. No que se refere às participantes do presente estudo, embora o número de mulheres expostas seja elevado, aquelas que são sensíveis a esse efeito já o manifestaram e o risco está superado, tendo em vista que o risco de interação está relacionado com as doses iniciais e, nas mulheres estudadas, o tratamento está instituído.

Embora haja o risco de interação na primeira dose entre os IECA e a hidroclorotiazida, essa é uma combinação eficaz no tratamento da hipertensão.<sup>11</sup> Além disso, trata-se de medicamentos de baixo custo e de fácil acesso pela presença na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), fatores que facilitam a adesão ao tratamento.<sup>10</sup>

A segunda interação mais frequente na presente investigação foi a de enalapril com AAS, que pode resultar na diminuição da eficácia do enalapril.<sup>13</sup> É uma interação bastante frequente, visto que o AAS é utilizado em baixas doses como antiagregante plaquetário em indivíduos com risco cardiovascular elevado.<sup>30</sup> Em um estudo realizado no Rio de Janeiro com idosos, observou-se que, dentre aqueles que utilizavam medicamento anti-hipertensivo, 31% estavam expostos a potenciais interações medicamentosas, sendo que a interação mais frequente foi entre enalapril e AAS (9,6%),<sup>26</sup> a qual também prevaleceu (42,5%) em outra pesquisa realizada com idosos hipertensos, residentes em Ribeirão Preto, São Paulo.<sup>28</sup>

O AAS foi o medicamento que interagiu com o maior número de anti-hipertensivos no presente estudo. Os IECA, os betabloqueadores e os diuréticos, devido ao seu mecanismo de ação relacionado com as prostaglandinas, são as classes mais afetadas pelo uso de anti-inflamatórios não esteroidais.<sup>31</sup> Porém, uma análise revela que o uso de baixas doses de AAS não influencia o nível de pressão sistólica e média, e diminui a pressão diastólica.<sup>32</sup> Considerando que todas as participantes do presente estudo utilizam AAS na concentração de 100 mg, é provável que o efeito dessa interação não se manifeste nessas mulheres.

A partir dos resultados obtidos, torna-se necessário propor estratégias de intervenção envolvendo os profissionais de saúde, principalmente os médicos e farmacêuticos, que são os profissionais habilitados para identificar interações negativas potenciais. Além disso, como esta amostra é atendida em ESFs, a relação entre os profissionais tende a ser contínua, facilitando a resolubilidade das interações. Salienta-se também que, como se trata de potenciais interações, torna-se necessário o acompanhamento das mulheres pelos profissionais da equipe de saúde. Elas devem receber informações suficientes para serem capazes de identificar a ocorrência de uma interação medicamentosa a qual estejam expostas, e estabelecer estratégias para minimizar as consequências de efeitos adversos quando a interação for a melhor alternativa terapêutica.

Como limitações do estudo, destaca-se que a amostra foi pequena, não foram analisadas as dosagens e a posologia dos medicamentos utilizados, não se verificou se as mulheres faziam uso de terapia não medicamentosa para HAS, se a terapia anti-hipertensiva utilizada era a inicial ou se já haviam sido feitas adequações, e se as interações verificadas foram potenciais.

## CONCLUSÕES

A maioria das mulheres estudadas estão expostas a interações medicamentosas negativas relacionadas com o tratamento anti-hipertensivo. As interações de gravidade moderada prevaleceram, seguidas das interações graves, o que demonstra que é necessária uma maior atenção pelos profissionais da saúde para evitar a exposição e os riscos decorrentes de potenciais interações medicamentosas.

No que se refere ao tratamento da hipertensão, por esta ser uma doença prevalente e crônica, faz-se necessário o uso de medicamentos para o controle pressórico, que pode ocorrer em monoterapia ou pela associação de anti-hipertensivos. Além disso, pela presença de comorbidades, os anti-hipertensivos podem ser utilizados concomitantemente a outras classes de medicamento. Nesse sentido, destaca-se a necessidade de protocolos clínicos que apresentem as potenciais interações medicamentosas relacionadas ao uso de anti-hipertensivos.

Além disso, infere-se sobre a importância de que tais materiais sejam de fácil acesso aos profissionais de saúde, especialmente as equipes de ESF, que assistem grande parte da população e devem promover uma farmacoterapia segura e eficaz aos hipertensos.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde; Organização Mundial da Saúde. Hipertensão arterial [cited 2015 Outubro 25]. Available from: [http://new.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&task=view&id=397&Itemid=539](http://new.paho.org/bra/index.php?option=com_content&task=view&id=397&Itemid=539).
2. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20. DOI: 10.1001/jama.2013.284427
3. He L, Tang X, Li N, et al. Menopause with cardiovascular disease and its risk factors among rural Chinese women in Beijing: a population-based study. *Maturitas*. 2012;72(2):132-8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.02.013
4. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Climatério: manual de orientação. São Paulo: Febrasgo; 2010.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2008. 192p.
6. Bertoldi AD, Barros AJD, Hallal PC, Lima RC. Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(2):228-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102004000200012>
7. Arrais PSD, Brito LL, Barreto ML, Coelho HLL. Prevalência de fatores determinantes do consumo de medicamentos no município de Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(6):1737-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000600021>
8. Costa KS, Barros MBA, Francisco PMSB, César CLG, Goldbaum M, Carandina L. Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(4):649-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000400004>
9. Santos L, Torriani MS, Barros E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. *Porto Alegre: Artmed*; 2013 1120p.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Renome 2010. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
11. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl.1):1-51.
12. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs, 2015. Oslo, 2014. [cited 2015 Outubro 16]. Available from: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
13. Micromedex® 2.0 (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA [cited 2015 Outubro 16]. Available from: <http://www-micromedexsolutions-com.ez115.periodicos.capes.gov.br/>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 152p.
15. Ferreira RA, Barreto SM, Giatti L. Hipertensão arterial referida e utilização de medicamentos de uso contínuo no Brasil: um estudo de base populacional. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(4):815-26.
16. Lemes EO, Pinto IB, Silva JR, Vargem DS. Avaliação do perfil e forma de tratamento da hipertensão arterial em pacientes de uma cidade do estado de Goiás. *Ensaios Ciênc, Ciênc Biol, Agrar, Saúde*. 2015;19(1):16-20.
17. Schroeter G, Trombetta T, Faggiani FT, et al. Terapia anti-hipertensiva utilizada por pacientes idosos de Porto Alegre/RS, Brasil. *Scientia Medica*. 2007;17(1):14-9.
18. Cipullo JP, Martim JFV, Ciorlia LAS, et al. Prevalência e fatores de risco para hipertensão em uma população urbana brasileira. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):519-26.
19. Esperandio EM, Espinosa MM, Martins MAS, Guimarães LV, Lopes MAL, Scala LCN. Prevalência e fatores associados à hipertensão arterial em idosos de municípios da Amazônia Legal, MT. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2013;16(3):481-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1809-98232013000300007>
20. Amaral DMD, Perassolo MS. Possíveis interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e anti-diabéticos em participantes do Grupo HIPERDIA de Parobé, RS (Uma análise teórica). *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2012;33(1):99-105.
21. Vosgerau MZS, Cabrera MAS, Souza RKT. Saúde da família e utilização de medicamentos anti-hipertensivos e anti-diabéticos. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):95-104.
22. Nobre F, Ribeiro AB, Mion Júnior D. Controle da pressão arterial em pacientes sob tratamento anti-hipertensivo no Brasil – Controlar Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):663-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000035>

23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial. Cadernos de Atenção Básica, n. 37. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 128p.
24. Rempel C, Goettert MI, Strohschoen AAG, Carreno I, Manfroi M, Moreschi C. Análise da medicação utilizada por diabéticos e hipertensos. *Cad Pedag*. 2015;12(1):241-52.
25. Santos JC, Faria Junior M, Restini CBA. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos. *Rev Bras Clin Med*. 2012;10(4):308-17.
26. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Posicionamento Brasileiro sobre Combinação de Fármacos Anti-Hipertensivos. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3):203-10.
27. Mibielli P, Rozenfeld S, Matos GC, Acurcio FA. Interações medicamentosas potenciais entre idosos em uso dos anti-hipertensivos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(9):1947-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00126213>
28. Pinto NBF, Vieira LB, Pereira FMV, Reis AMM, Cassiani SHDB. Interações medicamentosas em prescrições de idosos hipertensos: prevalência e significância clínica. *Rev Enferm UERJ*. 2014;22(6):735-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2014.7111>
29. Food and Drug Administration. Drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. 2011 [Cited 2015 Outubro 16]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
30. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):89-119.
31. Villa J, Cano A, Franco D, Monsalve M, Hincapié J, Amariles P. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y anti-hipertensivos. *Elsevier Doyma*. 2014;46(9):464-74.
32. Leinonen VM, Varis J, Vesalainen R, Paivarinta J, Sillanpaa M, Kantola I. Low-dose acetylsalicylic acid and blood pressure control in drug-treated hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(1):136-40. DOI: 10.1097/HJR.0b013e32833ace3a

# Prevenção multifatorial de doenças cardiovasculares em pacientes com hipertensão: uma polipílula cardiovascular

*Multifactorial prevention of cardiovascular disease in patients with hypertension: the cardiovascular polypill*  
*Curr Hypertens Rep. 2016;18(5):40.*

Melvin Lafeber, Wilko Spiering, Frank L. J. Visseren, Diederick Grobbee

Comentário: Camila Suemi Sato Matarucco<sup>1</sup>

O número de indivíduos com hipertensão arterial (HA) não controlada aumentou para aproximadamente um bilhão nas últimas décadas, tornando a HA o principal fator de risco para doenças cardiovasculares. A maioria dos indivíduos com HA não controlada é portadora de hipertensão leve, sem manifestações clínicas cardiovasculares. A hipertensão, a dislipidemia, a obesidade e a resistência à insulina são importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares. O nível de conhecimento e o tratamento da hipertensão apresentaram melhora no seu controle ao longo dos anos; porém, na prevenção secundária o sucesso foi limitado, o que ocorreu também com outros fatores de risco, como a dislipidemia.

A redução da pressão arterial (PA) é o cuidado preventivo fundamental para grande parte das doenças cardiovasculares. Estudos evidenciam que a utilização de um agente anti-hipertensivo padrão proporciona decréscimo de 8 a 10 mmHg na PA sistólica e, em decorrência disso, há redução de 20% em eventos coronarianos e de 45% em eventos cardiovasculares em indivíduos que não possuem doenças cardiovasculares. Já em indivíduos com doenças cardiovasculares, esse risco diminui em cerca de 25% para eventos coronarianos recorrentes e em 35% para eventos cerebrovasculares.

Usa-se como estratégia para o controle da PA a mudança rápida da monoterapia medicamentosa para a terapia com múltiplas drogas. A combinação de agentes anti-hipertensivos de classes diferentes é necessária para alcançar reduções apropriadas na PA. Além dos anti-hipertensivos, os antiplaquetários e hipolipemiantes são utilizados para prevenção de eventos cardiovasculares por reduzirem os fatores de risco. Diretrizes europeias recentes sugerem o uso de múltiplas drogas de dose fixa combinada de anti-hipertensivos em uma única pílula para reduzir o número de comprimidos a ser tomado e aumentar a adesão medicamentosa na hipertensão. O uso da polipílula, além de causar sinergismo, aumenta a adesão medicamentosa do paciente por redução da quantidade de medicamentos a ser ingerida.

## REFERÊNCIA

Lafeber M, Spiering W, Visseren FLJ, Grobbee DE. Multifactorial prevention of cardiovascular disease in patients with hypertension: the cardiovascular polypill. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(1):40.

## COMENTÁRIOS

O presente estudo teve por objetivo avaliar a prevenção de doenças cardiovasculares em indivíduos hipertensos, por meio da utilização de uma polipílula com doses fixas combinadas de múltiplas drogas, com a finalidade de reduzir o risco cardiovascular, os eventos cardiovasculares maiores e a mortalidade, além de verificar a adesão medicamentosa.

Uma grande iniciativa internacional foi criada em 2009 para tratar dos efeitos da polipílula *versus* cuidados usuais, realizada pela Single Pill to Avert Cardiovascular Events (SPACE).<sup>1</sup> Atualmente, três estudos com desenhos similares foram publicados, cada um com as características dos cenários de sua nação, porém manteve-se a uniformidade entre todos os ensaios, para facilitar o agrupamento final dos dados.

O primeiro estudo foi Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events (UMPIRE),<sup>2</sup> em português Uso de uma Multidroga na Redução de Eventos Cardiovasculares, realizado na Índia e em três países da Europa (Reino Unido, Irlanda e Holanda). Ele randomizou 2.004 participantes, que foram divididos em dois grupos. Um grupo foi tratado com uma polipílula de dose fixa combinada, contendo aspirina 75 mg, sinvastatina 40 mg, lisinopril 10 mg e também atenolol 50 mg ou hidroclorotiazida 12,5 mg. O outro grupo seguiu os cuidados usuais de tratamento de acordo com a prescrição médica. Após acompanhamento de 15 meses, o grupo que recebeu a polipílula apresentou melhor adesão (risco relativo de ser aderente 1,33; intervalo de confiança — IC95% 1,26–1,41) com simultânea diminuição média de 2,6 mmHg (IC95% 1,10–4,00) na PA sistólica e diminuição



média de 0,11 mmol/L (IC95% 0,05–0,17) no colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL) quando comparado ao grupo que recebeu cuidados usuais.

Outro estudo realizado foi o IMProving Adherence using Combination Therapy (IMPACT),<sup>3</sup> ou Melhorando a Adesão Usando a Terapia Combinada, que randomizou 513 pacientes da Nova Zelândia para uso de uma polipílula similar ao estudo UMPIRE. Nesse caso, houve melhora estatisticamente significativa na PA sistólica (diferença média: 2,2 mmHg; IC95% 5,60–1,20) e no colesterol LDL (diferença média: 0,05 mmol/L; IC95% 0,17–0,08) após 12 meses de tratamento com a polipílula, se comparado ao tratamento usual.

O último estudo, o Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill Study (GAP),<sup>4</sup> ou Diretrizes Kanyini – Adesão com a Polipílula, incluiu 623 pacientes australianos. Após 18 meses de acompanhamento, não houve diferença significativa na PA sistólica (diferença média: 1,5 mmHg; IC95% 4,00–1,00) ou no colesterol total (diferença média: 0,08 mmol/L; IC95% 0,06–0,22).

Após a observação dos três estudos, constatou-se que os grupos em que os participantes receberam polipílula com múltiplas drogas de doses fixas combinadas obtiveram mais adesão ao tratamento (risco relativo de 1,58; IC95% 1,32–1,90), com redução na PA sistólica de 2,5 mmHg (IC95% 0,40–4,50) e redução média de 0,1 mmol/L (IC95% 0,00–0,20) no colesterol LDL, em comparação aos grupos de pacientes que receberam o tratamento usual.

## REFERÊNCIAS

1. Webster R, Patel A, Billot L, Cass A, Burch C, Neal B, et al. Prospective meta-analysis of trials comparing fixed dose combination based care with usual care in individuals at high cardiovascular risk: the SPACE Collaboration. *Int J Cardiol.* 2013;170(1):30-5.
2. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(9):918-29.
3. Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ.* 2014;348:g3318.
4. Patel A, Cass A, Peiris D, Usherwood T, Brown A, Jan S, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(7):920-30.

# Previsão de pressão arterial fora do consultório na clínica (Estudo PROOF-BP – Predicting Out-of-Office Blood Pressure): derivação e validação de uma ferramenta para melhorar a acurácia da mensuração da pressão arterial na prática clínica

*Predicting out-of-office blood pressure in the clinic (PROOF-BP): derivation and validation of a tool to improve the accuracy of blood pressure measurement in clinical practice Hypertension. 2016;67(5):941-50.*

*James P. Sheppard, Richard Stevens, Paramjit Gill, Una Martin, Marshall Godwin, Janet Hanley, Carl Heneghan, F.D. Richard Hobbs, Jonathan Mant, Brian McKinstry, Martin Myers, David Nunan, Alison Ward, Bryan Williams, Richard J. McManus*

*Comentário: Elizabeth do Espírito Santo Cestário<sup>1</sup>*

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença multifatorial e complexa que se caracteriza por valores elevados e mantidos da pressão arterial. Está associada a alterações funcionais e estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos)<sup>1</sup> e, também, a alterações metabólicas, o que eleva, por sua vez, o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais<sup>2</sup>.

A HAS é um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares e um dos mais importantes problemas de saúde pública. À medida que a pressão arterial se eleva a partir de 115/75 mmHg, a taxa de mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente de forma linear, contínua e independente<sup>3</sup>.

As últimas diretrizes têm recomendado o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial 24 horas (MAPA) para o diagnóstico da hipertensão arterial. Essa recomendação baseia-se em estudos prospectivos de longo prazo que apresentam evidências de que tratar a hipertensão com base nos resultados da MAPA reduz as taxas de evento por doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e doença renal. A MAPA tornou-se a melhor escolha em comparação com as medidas ocasionais de consultório para o diagnóstico da hipertensão do avental branco (HAB) e da hipertensão mascarada (HM), porém a realização dessa monitorização envolve uma série de condições que a tornam pouco factível para tratamento quando o número de pacientes é elevado, visto que requer equipamento, *software*, técnicos treinados e apresenta custo elevado. Isso limita seu

uso a uma pequena fração da população hipertensa, mesmo em países altamente desenvolvidos.

No artigo em estudo, Sheppard e colaboradores apresentam uma estratégia mais precisa da aferição da pressão de consultório com vistas a minimizar a demanda por testes fora do consultório para o diagnóstico e o manejo da hipertensão arterial. Para tanto, foi desenvolvido um estudo retrospectivo com análises individuais de dados de 2.163 pacientes alocados em uma série de seis estudos de coorte<sup>4-9</sup> conduzidos em um ambiente de atenção básica. Um modelo de regressão linear que previu a diferença da pressão arterial em casa-consultório foi derivado em dois conjuntos de dados (991 pacientes no coorte derivação e 1.172 pacientes no coorte validação) usando preditores com base na revisão da literatura para identificar os candidatos ao estudo. Todos os estudos incluídos recolheram dados relevantes, como leituras clínicas (três ou seis aferições), domiciliares e/ou diurnas de pressão arterial ambulatorial, utilizando um monitor de pressão arterial oscilométrico eletrônico validado, bem como detalhes das características do doente e a sua história médica. As características dos pacientes foram similares nos dois grupos.

O grupo derivação demonstrou boa correlação para a hipertensão sistólica mascarada, e os dados que mais se associaram foram sexo masculino e elevação nas aferições da pressão arterial no consultório. A HAB para a pressão sistólica foi associada ao aumento isolado da pressão arterial de consultório, e, para a

Recebido em: 16/11/2016. Aprovado em: 21/11/2016.

<sup>1</sup>Unidade de Hipertensão Arterial da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência para: Elizabeth do Espírito Santo Cestário – Unidade de Hipertensão Arterial da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5.147 – Vila São Jose – CEP: 15090-000 – São José do Rio Preto (SP), Brasil – E-mail: cestario@cardiol.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

pressão diastólica, a HAB foi relacionada a aumento da pressão de consultório, idade avançada e aumento da pressão de pulso. O modelo final incluiu significativas interações entre idade, sexo, pressão de consultório, mudança nas aferições de consultório, pressão de pulso, índice de massa corporal, história pregressa de doenças cardiovasculares e uso de anti-hipertensivos, bem como a história e a duração da hipertensão.

O grupo validação mostrou-se como um bom modelo para discriminar a hipertensão fora do consultório (mascarada ou sustentada), sendo capaz de estabelecer limites de pressão para prever com confiança se o paciente era normotenso ou hipertenso. De acordo com os dados do estudo, se o paciente apresentava pressão arterial menor que 130/80 mmHg, pode-se prever que ele seja normotenso. Por outro lado, nesse modelo um indivíduo com pressão arterial maior que 145/90 mmHg foi considerado hipertenso.

## REFERÊNCIA

Sheppard JP, Stevens R, Gill P, Martin U, Godwin M, Hanley J, et al. Predicting Out-of-Office Blood Pressure in the Clinic (PROOF-BP): Derivation and Validation of a Tool to Improve the Accuracy of Blood Pressure Measurement in Clinical Practice. *Hypertension*. 2016 May;67(5):941-50.

## COMENTÁRIO

Esse estudo é o primeiro a utilizar características clínicas mais detalhadas da pressão arterial clínica usando um método simples rotineiramente disponível na prática clínica: a aferição da pressão arterial em várias medidas. Torna-se uma ferramenta interessante pelo fato de poder ser utilizada para reduzir a necessidade de outras pesquisas mais complicadas da pressão arterial, como a MAPA. A “queda da pressão arterial clínica” ou o algoritmo mais complexo baseado na inclinação e na curva de múltiplas leituras poderiam ser incorporados a uma ferramenta de triagem para uso mais direcionado da monitorização da pressão arterial fora do consultório. Isso poderia ser utilizado (como no estudo) em pacientes hipertensos tratados para otimizar o manejo.

Entretanto o gráfico de Bland-Altman mostra que o modelo de previsão Predicting Out-of-Office Blood Pressure in the Clinic (PROOF-BP) parece subestimar aqueles pacientes com efeito mascarado acentuado da pressão arterial e superestimar os pacientes com HAB severa, de tal maneira que devemos considerar pesquisas futuras para avaliar se o mesmo algoritmo

poderia ser aplicado a um grupo não tratado ou controlado, a fim de avaliar a necessidade da realização da MAPA. Várias leituras clínicas podem auxiliar, embora com a ressalva de que elas não sejam capazes de identificar todos os recursos de monitoramento ambulatorial, como a hipertensão noturna.

Portanto, novos estudos são necessários para estabelecer os limites apropriados para hipertensão branca e mascarada usando esse novo método em pacientes não tratados com pressão clínica aumentada, aqueles com normotensão e aqueles com pressão arterial aparentemente controlada. Outras pesquisas poderiam incluir: a avaliação das habilidades preditivas de múltiplas leituras clínicas para os efeitos aveludado branco e mascarado quando menos de seis leituras são feitas; se a metodologia requer um dispositivo específico (a BpTRU); e se a referência de pacientes para a monitorização da pressão arterial fora do consultório com base nas características clínicas da pressão arterial resulta em referências mais ou menos desnecessárias do que aquelas abordadas nas várias diretrizes e algoritmos.

Em conclusão, os dados desse estudo evidenciam, pela primeira vez, que as características da pressão arterial sistemática aferida repetidamente em uma única visita clínica são preditivas das diferenças clínicas na pressão arterial entre repetidas medições domiciliares e clínicas.

## REFERÊNCIAS

1. Cuspidi C., Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001. 19(11):2063-70.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2010. 95(1 Suppl):1-51.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004. 22(1):11-9.
4. Martin U, Haque MS, Wood S, Greenfield SM, Gill PS, Mant J, et al. Ethnicity and Differences Between Clinic and Ambulatory Blood Pressure Measurements. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):729-38.
5. McKinstry B, Hanley J, Wild S, Pagliari C, Paterson M, Lewis S, et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2013;346:f3030.
6. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:163-72.
7. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:799-808.
8. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Grant FC, et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ*. 2011;342:d286.
9. Nunan D, Thompson M, Heneghan C, Perera R, McManus RJ, Ward AM. Accuracy of self-monitored blood pressure for diagnosing hypertension in primary care. *J Hypertens*. 2015;33(4):755-62.

# Avaliação da disfunção autonômica em hipertensos obesos e não obesos

*Evaluation of autonomic dysfunction in obese and non-obese hypertensive subjects*  
*J Clin Diagn Res. 2016; 10(6): YC01–YC03.*

*Amjad Ali, Jyoti Ganai, Shobitha Muthukrishnan, Sunil Kohli*

*Comentário: Maira Regina de Souza*

A obesidade e o sobrepeso têm se mostrado dois dos mais importantes problemas de saúde no mundo, e apresentam correlação direta com comorbidades relacionadas à hipertensão arterial (HA), à síndrome metabólica (SM), à dislipidemia, à diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a doenças cardiovasculares.<sup>1</sup> O aumento da prevalência da obesidade, especialmente da obesidade visceral, é cada vez mais reconhecido como um relevante fator de risco para o desenvolvimento da HA e para a elevação do risco cardiovascular. O sistema nervoso autônomo é de grande importância na patogênese da HA, e estudos sugerem o comprometimento da função autonômica cardíaca, demonstrado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC), função vagal reduzida e desequilíbrio simpátovagal.<sup>2</sup> Recentemente, pesquisas confirmaram a importância da ativação simpática na HA associada à obesidade, e a prolongada ativação simpática eleva a pressão arterial, causando vasoconstrição periférica e aumento da reabsorção renal de sódio nos túbulos renais, além da ativação do sistema renina-angiotensina e disfunção endotelial.<sup>3,4</sup>

Estudos epidemiológicos mostram que pelo menos dois terços da prevalência da HA podem ser diretamente atribuídos à obesidade, e prevê-se que o número de adultos hipertensos aumentará cerca de 60% até o ano de 2025, perfazendo o total de 1,56 bilhões de hipertensos.

O artigo em questão teve como objetivo analisar os efeitos da obesidade em pacientes hipertensos no tocante à função autonômica, a fim de detectar as anormalidades e corrigi-las, assim como prevenir complicações cardiovasculares, sugerindo intervenções farmacológicas, mudanças no estilo de vida e atividades físicas aeróbicas. Para essa finalidade, foram recrutados 50 indivíduos do Hospital Centenário Hakim Abdul Hamid com

diagnóstico médico de HA há mais de um ano ou com pressão arterial (PA) > 140/90 mmHg. Foram feitos quatro testes para avaliação da função autonômica cardíaca:

1. resposta da frequência cardíaca em repouso imediato (30:15);
2. relação da posição ortostática e repouso (S/L);
3. resposta da PA ao teste de pressão imediata;
4. teste de pressão fria (*cold pressor test* — CTP).

Dos 50 participantes, 5 não conseguiram completar os testes e foram excluídos do estudo. Os 45 participantes restantes foram divididos em dois grupos: O grupo A foi constituído de 30 hipertensos não obesos; e o grupo B, de 15 hipertensos obesos (índice de massa corpórea — IMC > 30 kg). Os dados foram testados quanto à normalidade de distribuição utilizando o teste de Shapiro-Wilk, e o teste  $\tau$  de Student foi realizado para determinar as diferenças das respostas da função autonômica em hipertensos obesos e hipertensos não obesos, considerando-se o nível de significância estabelecido em  $p < 0,05$ .

Observou-se que não houve diferenças significativas entre os dois grupos quando comparadas e analisadas as respostas de pressão arterial sistólica e diastólica ao pico máximo imediato ( $p = 0,56$  e  $0,18$ , respectivamente) e ao teste de pressão fria ( $p = 0,96$  e  $0,48$ , nessa ordem). O teste da resposta da frequência cardíaca imediata 30:15 ( $p = 9$ ) e o teste da relação de pé e repouso (razão/L;  $p = 6$ ) também não apresentaram diferenças significativas entre hipertensos obesos e hipertensos não obesos.

## REFERÊNCIA

Ali A, Ganai J, Muthukrishnan S, Kohli S. *J Clin Diagn Res. 2016;10(6):YC01-YC03.*

## COMENTÁRIOS

Mesmo considerando-se as informações existentes na literatura sobre os efeitos da regulação autonômica simpática e parasimpática em obesos e não obesos,<sup>1,2</sup> devemos levar em conta que os resultados das diferenças na regulação autonômica entre hipertensos obesos e hipertensos não obesos desse estudo, assim como informações existentes na literatura, também são pouco esclarecedores.

Podemos justificar essa insatisfação com os resultados apresentados haja vista o fato de não terem sido apontados os seguintes fatores e informações: avaliação do nível de classificação no tocante ao IMC e à duração da obesidade; o perfil dos indivíduos em relação à prática de atividade física; a utilização de medicamentos; e a classe social dos participantes. Devemos citar também que a obesidade não foi avaliada ou classificada como central ou periférica, pois os autores sugerem que a obesidade central apresenta maior disfunção autonômica. Outro ponto importante a ser ressaltado é o pequeno número de hipertensos obesos participantes do estudo. Ainda podemos mencionar a falta de dados acerca do perfil e dos dados demográficos da população utilizada, a indiana.

Contudo, observamos os seguintes resultados: no grupo de pacientes hipertensos e obesos ( $n = 15$ ), 11 indivíduos (ou 73%) apresentaram resposta anormal quanto à avaliação dos efeitos da regulação autonômica; o grupo de hipertensos não obesos ( $n = 30$ ) mostrou-se dividido, sendo que 15 indivíduos (ou 50%) mostraram resposta normal à avaliação, e 15 apresentaram resposta anormal.

Finalmente, deve-se pensar que a ausência de um grupo controle saudável é algo que pode ainda ser acrescido aos fatores citados como justificativa para o descontentamento quanto aos resultados da avaliação dos efeitos da regulação autonômica desse estudo, pois se acredita que a hipertensão e a obesidade causam disfunções sistêmicas.

## REFERÊNCIAS

1. Rossi M, Marti G, Ricordi L, Fornasari G, Finardi G, Fratino P, et al. Cardiac autonomic dysfunction in obese subjects. *Clinical Science*. 1989;76:567-72.
2. Grewal S, Gupta V. Effect of obesity on autonomic nervous system. *Int J Cur Bio Med Sci*. 2011;1(2):15-8.
3. Liao D, Barnes RW, Tyroler HA, Rautaharju P, Holme I, Heiss G. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens*. 1996;9:1147-56.
4. Misra A, Chowbey P, Makkar BM, Vikram NK, Wasir JS, Chadha D, et al. Consensus statement for diagnosis of obesity, abdominal obesity and the metabolic syndrome for asian indians and recommendations for physical activity, medical and surgical management. *JAPI*. 2009;57:163-70.

# Comparação da pressão arterial central estimada por um dispositivo “cuff-based” (manguito no braço) com tonometria radial

*Comparison of central blood pressure estimated by a cuff-based device with radial tonometry*  
*Am J Hypertens. 2016; 29 (10): 1173-1178.*

Xiaoqing Peng, Martin G. Schultz, Walter P. Abhayaratna, Michael Stowasser, James E. Sharman

Comentário: Annelise Machado Gomes de Paiva<sup>1</sup>, Marco Antônio Mota Gomes<sup>2</sup>, Andréa Araújo Brandão<sup>3</sup>

Trata-se de um estudo envolvendo 182 pacientes hipertensos tratados, com idade média de 61 anos ( $\pm 7$ ), no qual 48% eram do sexo masculino. O objetivo foi comparar um dispositivo baseado em manguito de braço (Cuff<sub>CBP</sub>) para estimar parâmetros centrais — pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão de pulso (PP), índice de forma de onda da pressão central (Augmentation pressure – AP) e Augmentation index (AI<sub>x</sub>) — com a tonometria radial não invasiva (Ton<sub>CBP</sub>). A amostra teve como critérios de exclusão: a gravidez, a amamentação, as terapias concomitantes IECA (inibidor da enzima conversora de angiotensina) e BRA (bloqueador de receptor AT1) ou digoxina, o lítio, os relaxantes musculares, os hormônios e os anti-inflamatórios, além de indivíduos usando qualquer inibidor de aldosterona, no prazo de 30 dias, do início do estudo. Os participantes foram orientados a se abster do consumo de produtos que contivessem cafeína, tabaco e álcool, além de evitar refeições pesadas e exercícios físicos antes da realização da visita. As medidas de pressão arterial foram realizadas seguindo as recomendações das diretrizes europeias.<sup>1</sup> Foram realizadas duas medições consecutivas — oito e dez minutos após o repouso — com cada um dos dois métodos: Cuff<sub>CBP</sub> (SphygmocorXcel) e Ton<sub>CBP</sub> (Sphygmocor 8.1). A correlação entre os métodos foi avaliada usando a calibração de fábrica com PAS e PAD braquiais — medidas com o dispositivo Xcel —, bem como com a média de pressão arterial braquial (pressão arterial média – MAP; 40% método de fator de forma) e a PAD. Todos os dados foram analisados por meio do SPSS for Windows (versão 22.0; SPSS Inc., Chicago), IL). Várias análises foram realizadas e o  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Verificou-se que parâmetros centrais como pressão sistólica central (PSc), pressão diastólica central (PDC) e pressão de

pulso central (PPc), obtidos por Cuff<sub>CBP</sub> foram substancialmente equivalentes aos parâmetros centrais obtidos por tonometria, embora o nível de concordância dependa do método de calibração. A acurácia da estimativa da pressão central pode ser influenciada pelo modo de calibração. Esse estudo foi o primeiro a explorar a variabilidade na pressão central usando diferentes calibrações do Xcel Cuff device. Sua importância se dá pelo fato de que o modo de calibração, para derivar valores de parâmetros centrais, tem forte valor prognóstico para prever a doença em órgãos-alvo e desfechos clínicos. A abordagem mais comum de calibração é a utilização da PAS/PAD; entretanto, outros estudos têm demonstrado que a forma de onda calibrada com MAP/PAD oferece valores de PSc que são mais comparáveis às medidas de pressão central obtidas de forma invasiva. Isso pode ocorrer devido ao fato de que a MAP e a PAD são relativamente constantes dentro das artérias, além dos modernos aparelhos oscilométricos poderem melhor estimar a MAP do que a PAS.

## REFERÊNCIA

Peng X, Schultz MG, Abhayaratna WP, Stowasser M, Sharman JE. Comparison of central blood pressure estimated by a cuff-based device with radial tonometry. *Am J Hypertens.* 2016;29(10):1173-8.

## COMENTÁRIO

Os parâmetros centrais, como PSc, AI<sub>x</sub> e velocidade de onda de pulso (VOP), são considerados, cada vez mais, marcadores de melhor prognóstico cardiovascular em relação à pressão periférica.<sup>2</sup> Antigamente, a avaliação da hemodinâmica central exigia métodos invasivos e procedimentos com alto grau de complicação, utilizando cateteres intra-arteriais de pressão, dificultando muito a realização dessa avaliação.<sup>3,4</sup> Os dispositivos não

Recebido em: 08/08/2016. Aprovado em: 18/09/2016.

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital do Coração de Alagoas (HCOR) – Maceió (AL), Brasil.

<sup>3</sup>UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência para: Annelise Machado Gomes de Paiva – Rua José Freire Moura, 191, apto. 101 – CEP: 57035-110 – Maceió (AL), Brasil – E-mail: annelisegomes@hotmail.com  
Conflito de interesses: nada a declarar.

invasivos para avaliar a pressão central tornaram-se disponíveis no final do século XX. Esse conhecimento se desenvolveu praticamente por meio da tonometria de aplanção, que é um método disponível — quase que exclusivamente — nos ambientes de pesquisa com certo grau de complexidade para a realização precisa das medições. A aplicabilidade clínica foi melhorando com o desenvolvimento de uma série de equipamentos que avaliam esses parâmetros por oscilometria, com a utilização de manguitos na artéria braquial — método familiar aos pacientes e profissionais da saúde.

Neste estudo, comparou-se o desempenho de um dispositivo oscilométrico que utiliza um manguito para estimar os parâmetros centrais em comparação à tonometria, que tem sido recomendada como o padrão-ouro de referência para medidas centrais não invasivas.

Observou-se que a comparação dos métodos é substancialmente equivalente, e que o nível de concordância desses parâmetros depende muito do método de calibração da forma de onda, tendo sido alvo de vários estudos.<sup>5,6</sup> Esses estudos demonstraram a necessidade de um maior refinamento na estratégia

de calibração para a obtenção de estimativas mais precisas da pressão na região central. Novos estudos ainda serão necessários para a validação dos parâmetros centrais obtidos por Cuff<sub>CBP</sub> nas diferentes calibrações, em comparação com as medidas da pressão central invasiva.

## REFERÊNCIAS

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
2. Miyashita H. Clinical assessment of central blood pressure. *Curr Hypertens Rev*. 2012;8(2):80-90.
3. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, Pipe JG, Evelhoch JL, Soulen RL. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension*. 1997;30(3 Pt2):654-9.
4. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001;38(4):932-7.
5. Peterson VR, Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Raymond A, Sareli P, Norton GR. Cardiac diastolic dysfunction is associated with aortic wave reflection, but not stiffness in a predominantly young-to-middle-aged community sample. *Am J Hypertens*. 2016;29(10):1148-57.
6. Omboni S, Posokhov IN, Kotovskaya YV, Protogerou AD, Blacher J. Twenty-four-hour ambulatory pulse wave analysis in hypertension management: current evidence and perspectives. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(10):72.

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (Rev Bras Hipertens) 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 autexplicativa, 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.



