

LINHA DE CUIDADO

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

MANUAL DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

2ª EDIÇÃO

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo



São Paulo
2018

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria da Saúde

LINHA DE CUIDADO HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
Manual de Orientação Clínica
2ª edição

SES/SP
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
2018

LINHA DE CUIDADO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Manual de Orientação Clínica

EXPEDIENTE

Secretário de Estado da Saúde
Marco Antonio Zago

Coordenadoria de Assistência Farmacêutica
Victor Hugo Costa Travassos da Rosa

Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde
Sergio Swain Muller

Coordenadoria de Controle de Doenças
Marcos Boulos

Coordenadoria de Gestão de Contratos de Serviços de Saúde
Eliana Radesca Alvares Pereira de Carvalho

Coordenadoria de Gestão Orçamentária e Financeira
Eloiso Vieira Assunção Filho

Coordenadoria de Planejamento de Saúde
Silvany Lemes Cruvinel Portas

Coordenadoria de Recursos Humanos
Haino Burmester

Coordenadoria de Regiões de Saúde
Benedicto Accacio Borges Neto

Coordenadoria de Serviços de Saúde
Antonio Jorge Martins

Coordenadoria Geral de Administração
Jorge Alberto Lopes Fernandes

Área Técnica da Atenção Básica
Diretor: **Arnaldo Sala**

Instituto de Saúde
Luiza Sterman Heimann
Tereza Etsuko da Costa Rosa

Programa Saúde em Ação
Coordenador:
Ricardo Tardelli

Organização:
Fátima Palmeira Bombarda
Fabiana Mota Peroni

Manual Técnico da Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus

Hospital do Coração – Hcor
Instituto de Pesquisa

Dr. Otavio Berwanger da Silva (Diretor)

Coordenador da Atualização da Linha de Cuidado da Hipertensão Arterial

Luciano F. Drager

Coordenadores de Projetos do HCor

Pedro Paulo Chispim

Carolina Amorim

Projeto Gráfico e editoração: Edson Fonseca

Realização: **VFR Comunicação**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES

©reprodução autorizada pelo autor desde que citada a fonte

São Paulo (Estado) Secretaria da Saúde.

Linha de cuidado hipertensão arterial sistêmica: manejo na unidade de saúde / organizado por Fátima Palmeira Bombarda e Fabiana da Mota Peroni. -- 2 ed. -- São Paulo: SES/SP, 2018

ISBN:

1. Hipertensão. 2. Assistência integral à saúde. 3. Serviços de saúde. 4. Gestão em saúde. 5. Protocolos.

SES/CCD/CD 66/18

NLM WG340

SUMÁRIO

1. Conceito	7
2. Epidemiologia.....	11
3. Fatores de risco	17
4. Diagnóstico.....	23
5. Classificação	33
6. Estratificação de risco e metas pressóricas.....	39
7. Tratamento não medicamentoso.....	45
8. Tratamento medicamentoso.....	49
9. Escolha dos esquemas terapêuticos	63
10. Hipertensão arterial resistente	71
11. Hipertensão arterial secundária.....	75
12. Crise hipertensiva	81
13. Particularidades do manejo da Hipertensão no Sistema Único de Saúde..	91
14. Quadro-resumo destacando pontos importantes	95
15. Referências bibliográficas.....	99

1. CONCEITO

Do ponto de vista clínico, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial para uma determinada faixa etária associando-se frequentemente com alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas.¹ Do ponto de vista estatístico, a HAS é um desvio da distribuição gaussiana da pressão arterial para a direita, no qual os níveis pressóricos dos indivíduos acometidos situam-se cronicamente em dois desvios padrões acima da média, ou seja, no percentil 95%.

Do ponto de vista epidemiológico, a HAS representa os valores pressóricos a partir dos quais ocorre aumento do risco de eventos cardiovasculares.^{2,3} Embora este número em estudos observacionais mostre que este risco começa a aumentar a partir de valores de 115 da pressão sistólica e 75mmHg da pressão diastólica,⁴ as diferentes Sociedades Médicas nas suas Diretrizes (incluindo a Brasileira, Americana e Europeia) definem a HAS em pessoas com mais de 18 anos como a presença constante (média de duas ou mais verificações em duas visitas consecutivas) de valores da pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg.^{3,5,6}

Como discutiremos adiante, estes valores foram obtidos principalmente por análises de múltiplas intervenções terapêuticas na promoção da redução de eventos cardiovasculares e cerebrais. Especificamente para as crianças e adolescentes, os critérios adotados para a HAS são baseados em percentil para idade e altura obtidos de dados populacionais.⁵

2. EPIDEMIOLOGIA

A importância epidemiológica da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) na morbimortalidade cardiovascular é notória. Dados americanos mostram que 40% da mortalidade cardiovascular pode ser atribuída diretamente à HAS, estando muito na frente de fatores como o tabagismo (~14%) e alterações da glicemia incluindo o diabetes (8,8%).⁷ A HAS é a primeira causa do acidente vascular encefálico e uma importante causa do infarto agudo do miocárdio.⁷ Estudo realizado em países da América Latina, incluindo o Brasil, que levantou os principais determinantes de infarto agudo do miocárdio, mostrou na análise multivariada a hipertensão arterial como o principal fator de risco para esta condição.⁸

A prevalência da HAS bem como o conhecimento, tratamento e controle deste importante problema de saúde pública por parte da população varia muito de acordo com a região ou País estudado. Apesar de contundentes diferenças geográficas, estima-se que a prevalência da HAS na população adulta mundial seja de 26%, acometendo em números absolutos algo em torno de 1 bilhão de pessoas. Há ainda a estimativa de que cerca de 2/3 destes hipertensos vivem em países em desenvolvimento.⁹

Em um levantamento realizado entre 2009 e 2012 na população americana, foi apontado que 32,6% (cerca de 80 milhões) dos adultos eram portadores da HAS, com distribuição parecida entre homens e mulheres, mas com um nítido aumento da prevalência em indivíduos da raça negra em relação às demais raças e com o aumento proporcional à idade.¹⁰ A prevalência da HAS na América Latina, incluindo o Brasil, varia bastante dependendo do país estudado, em parte explicado não só por diferenças na composição da população, mas também por diferentes critérios de corte adotados.

Até o momento, não existem estudos epidemiológicos baseados em uma amostra representativa e aleatória da população brasileira visando estimar a verdadeira prevalência da HAS no Brasil. Os dados disponíveis são de estudos populacionais isolados, em grande parte concentrados na região Sudeste, acrescidos de poucos levantamentos nas regiões Sul e Nordeste. Estes levantamentos apontam para uma elevada prevalência de HAS em todos os locais estudados, com números que variam de 22,3% a 43,9%.⁵ Embora não se tenha precisão, a real prevalência deve estar em torno de 25 a 35% da população adulta brasileira, não sendo muito diferente da observada no Paraguai, o único país sul-americano a ter um estudo populacional de abrangência nacional sobre HAS, que apontou uma prevalência de 28,8%.¹¹

Se já temos dificuldade com relação à prevalência, os dados de incidência da HAS, por apresentarem maiores dificuldades de serem levantados, são muito escassos. Não existem estudos que relatam a incidência de HAS no Brasil. Um estudo brasileiro que avaliou uma população muito específica de trabalhadores de um curtume mostrou uma taxa de incidência de hipertensão de 0,0964 por ano (ou o equivalente a cerca de um novo caso de HAS para cada dez trabalhadores por ano).¹²

Em relação ao reconhecimento, tratamento e controle da HAS, um levantamen-

to mostrou que 82,7% dos indivíduos hipertensos americanos tinham conhecimento de seu diagnóstico de HAS, sendo que 76,5% recebiam tratamento anti-hipertensivo e 54,1% tiveram a sua pressão arterial controlada (<140x90mmHg).⁷ É importante destacar que foram detectadas diferenças étnicas, de gênero e por faixas etárias.

No Brasil, 14 estudos populacionais realizados nos últimos vinte anos com 14.783 indivíduos revelaram que 61,8% dos pacientes tinham conhecimento do diagnóstico da HAS, 52,7% estavam em uso de algum tratamento para a HAS, mas apenas 19,6% estavam com a pressão arterial controlada (definido por <140/90 mmHg).¹³

3. FATORES DE RISCO

Entre os fatores de risco para a Hipertensão Arterial destacam-se:

Idade. Já é bem conhecido o fenômeno da elevação linear da pressão arterial com o aumento da idade, sendo a prevalência de HAS superior a 60% na faixa etária acima de 65 anos.⁵ As razões para este aumento da pressão arterial com a idade serão discutidas adiante na seção de fisiopatologia da HAS.

Etnia. A questão etnia como um fator de risco para o desenvolvimento da HAS sempre levantou muitas polêmicas, tanto no Brasil como na literatura internacional. Isto porque não está claro se é apenas a etnia contribui ou fatores sócioeconômicos e estilos de vida associados possam explicar eventuais diferenças. Nos Estados Unidos, a prevalência da HAS entre os afro-descendentes, denominados nos trabalhos como “afro-americanos”, geralmente é maior do que entre os brancos, hispânicos e asiáticos.⁷ No Brasil, com uma população altamente miscigenada, a questão é ainda mais controversa.

Excesso de Peso e Sedentarismo. O excesso de peso é um fator de risco para o desenvolvimento da HAS, sendo que o acúmulo de gordura no abdome, a obesidade central, um marcador de resistência à insulina e aumento da atividade simpática, está mais fortemente associado ao aumento da pressão arterial.¹⁴ Por sua vez, o sedentarismo, presente em cerca 70 % dos brasileiros, além de contribuir para a epidemia de obesidade, também está implicado na gênese da HAS, uma vez que a prática regular de atividades físicas aeróbicas apresenta efeitos hipotensores.⁵

Consumo de Sal e Bebida Alcoólica. O consumo de sal é diretamente proporcional aos valores da pressão arterial: quanto maior o consumo de sal de uma população maior será a prevalência de HAS, sendo o contrário também verdadeiro.⁵ O consumo médio de sal (NaCl) pelo brasileiro é de cerca 12,6 gramas ao dia, mais que o dobro das 2 g de sódio (5 g de sal/dia) recomendado pela Sociedade Brasileira de Hipertensão.⁵ Outro hábito pouco saudável, infelizmente onipresente entre os brasileiros, que também contribui para a elevação dos valores da pressão arterial é o uso abusivo do álcool.

Fatores Sócio-Econômicos: Nível sócioeconômico mais baixo está associado a uma maior prevalência de hipertensão arterial.¹⁵ Hábitos dietéticos pouco saudáveis, incluindo maior consumo de sal e ingestão de álcool, índice de massa corpórea mais elevado, maior estresse psicossocial, menor acesso aos cuidados de saúde e nível educacional mais baixo são as possíveis explicações para tal observação.

Baixo peso ao nascer: Diversos estudos associam o baixo peso ao nascer com maior desenvolvimento de HAS na vida adulta.^{16,17} Entre as possíveis expli-

cações para esta associação está relacionado ao número reduzido de néfrons de crianças com baixo peso que poderia trazer repercussões a longo prazo pela menor capacidade de excreção de sódio e água, favorecendo a hipervolemia, um dos importantes pilares da HAS.

Genética: É bem reconhecido o potencial papel da genética na HAS embora ainda tenhamos relativamente poucos dados sobre quais genes estariam envolvidos com a HAS.¹⁸ No contexto de uma doença complexa e multifatorial, acredita-se a maioria dos casos de HAS são poligênicos, sendo que a importância relativa de cada polimorfismo ser provavelmente muito pequeno. Formas monogênicas de HAS são descritas e, embora reforcem a importância dos rins para a gênese da HAS, são doenças raras.

Outros fatores. Além dos fatores tradicionais descritos acima, há crescente interesse de se entender o papel relativo de fatores ambientais tais como a ansiedade/estresse crônico, o consumo de micronutrientes, etc. para o desenvolvimento da HAS.¹⁹

4. DIAGNÓSTICO

4.1 Avaliação clínica inicial

A avaliação clínico-laboratorial do paciente hipertenso visa:

- Confirmar a elevação da pressão arterial
- Firmar o diagnóstico de HAS
- Identificar os fatores de risco para doenças cardiovasculares
- Avaliar lesões de órgão-alvo
- Identificar doenças associadas à HAS
- Estratificar o risco cardiovascular do paciente
- Diagnosticar hipertensão arterial secundária em caso de suspeita clínica.⁵

Para atingir tais objetivos é fundamental o detalhamento da história clínica do paciente, exame físico, avaliação laboratorial de rotina e exames complementares.

4.1.1 História clínica

Identificação: sexo, idade, cor da pele, profissão e condição socioeconômica.

Historia atual: duração conhecida de hipertensão arterial e níveis de pressão de consultório e domiciliar, adesão e reações adversas aos tratamentos prévios.

Sintomas de doença arterial coronária, sinais e sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca, doença vascular encefálica, insuficiência vascular de extremidades, doença renal, diabetes mellitus, indícios de hipertensão secundária.

Fatores de risco modificáveis: dislipidemia, tabagismo, sobrepeso e obesidade, sedentarismo, etilismo e hábitos alimentares não saudáveis.

Avaliação dietética, incluindo consumo de sal, bebidas alcoólicas, gordura saturada, cafeína e ingestão de fibras, frutas e vegetais.

Consumo progressivo ou atual de medicamentos ou drogas que podem elevar a pressão arterial ou interferir em seu tratamento.

Grau de atividade física. (sedentário ou se fisicamente ativo – detalhando a frequência e o tipo de atividade física)

História atual ou progressiva de gota, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, disfunção sexual e apneia do sono.

Perfil psicossocial e ambiental: sintomas de depressão, ansiedade e pânico, situação familiar, condições de trabalho e grau de escolaridade.

Historia familiar de diabetes mellitus, dislipidemias, doença renal, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana prematura ou morte prematura e súbita de familiares próximos (homens < 55 anos e mulheres < 65 anos).

4.1.2 Exame físico

– **Sinais vitais:** medida da pressão arterial e frequência cardíaca.

– **Obtenção das medidas antropométricas:**

a) circunferências da cintura (C = no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca lateral) e do quadril (Q = ao nível do trocanter maior) e cálculo da relação cintura/quadril (C/Q). Limite de normalidade: mulheres: C = 88 cm e C/Q = 0,85; homens: C = 102 cm e C/Q = 0,95.

b) obtenção de peso e altura e cálculo do índice de massa corporal [IMC = peso (kg)/altura² (m)]. Sobrepeso $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ e obesidade $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

– **Inspeção:** fácies e aspectos sugestivos de hipertensão secundária.

– **Pescoço:** palpação e ausculta das artérias carótidas, verificação da presença de estase venosa e palpação de tireoide.

– **Exame do precórdio:** busca por desvio do ictus o que pode sugerir dilatação do ventrículo esquerdo; arritmias; 3^a e 4^a bulhas, sopros cardíacos.

– **Exame do pulmão:** ausculta de estertores, roncos e sibilos.

– **Exame do abdome:** massas abdominais indicativas de rins policísticos, hidronefrose, tumores e aneurismas. Identificação de sopros abdominais na aorta e nas artérias renais.

– **Extremidades:** palpação de pulsos braquiais, radiais, femorais, tibiais posteriores e pediosos. A diminuição da amplitude ou o retardo do pulso das artérias femorais sugerem doença obstrutiva ou coarctação da aorta.

Exame neurológico sumário (nível de consciência, busca por alterações motoras e sensitivas).

– **Exame de fundo de olho** (se equipamento disponível): identificar estreitamento arteriolar, cruzamentos arteriovenosos patológicos, hemorragias, exsudatos e papiledema.

Medida da pressão arterial

Segundo a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial,⁵ a medida da pressão arterial deve ser realizada em toda avaliação de saúde, por médicos de todas as especialidades e demais profissionais, como enfermeiros, dentistas, fisioterapeutas e todos que atuam na área de saúde, devendo estes profissionais estar devidamente treinados.

O método mais utilizado para medida da pressão é o indireto, com técnica auscultatória e esfigmomanômetro aneróide devidamente calibrado. De forma crescente, aparelhos digitais validados também têm sido utilizados. O manguito deve ter tamanho adequado a circunferência do braço, respeitando a proporção largura/comprimento de 1:2. A largura da bolsa de borracha deve corresponder a 40% da circunferência do braço e o comprimento, pelo menos 80%. Na primeira avaliação, as medidas devem ser obtidas em ambos os membros superiores e,

em caso de diferença, utilizar sempre o braço com o maior valor de pressão para as medidas subsequentes.

O indivíduo deverá ser investigado para doenças arteriais se apresentar diferenças de pressão entre os membros superiores maiores de 20/10 mmHg para a pressão sistólica/diastólica. Em cada consulta, deverão ser realizadas pelo menos três medidas, com intervalo de um minuto entre elas, sendo a média das duas últimas considerada a pressão arterial do indivíduo. Caso as pressões sistólicas e/ou diastólicas obtidas apresentem diferença maior que 4 mmHg entre elas, deverão ser realizadas novas medidas até que se obtenham medidas com diferença inferior ou igual a 4mmHg, utilizando a média das duas últimas medidas como a pressão arterial do indivíduo.

A posição recomendada para a medida da pressão arterial é a sentada. A medida nas posições ortostática e supina deve ser feita pelo menos na primeira avaliação em todos os indivíduos e em todas as avaliações em idosos, diabéticos, portadores de disautonomias, alcoolistas e/ou em uso de medicação anti-hipertensiva.

4.1.3 Preparo do paciente para medida da pressão arterial.⁵

- Explicar o procedimento ao paciente
- Repouso de pelo menos 5 minutos em ambiente calmo
- Evitar bexiga cheia
- Não praticar exercícios físicos 60 a 90 minutos antes da medida
- Não ingerir café, bebida alcoólica, café e não fumar 30 minutos antes
- Remover roupas do braço no qual será colocado o manguito
- Posicionar o braço na altura do coração, apoiado, com a palma da mão voltada para a cintura e o cotovelo ligeiramente fletido/dobrado
 - Manter pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado
 - Solicitar para que o paciente não fale durante a medida

Procedimento de medida da pressão arterial.⁵

- Medir a circunferência do braço do paciente
- Selecionar o manguito de tamanho adequado ao braço
- Colocar o manguito sem deixar folgas acima da fossa cubital, cerca de 2 a 3 cm
 - Centralizar o meio da parte compressiva do manguito sobre a artéria braquial
 - Estimar o nível da pressão sistólica (palpar o pulso radial e inflar o manguito até o seu desaparecimento, desinflar rapidamente e aguardar 1 minuto antes da medida)
 - Palpar a artéria braquial na fossa cubital e colocar a campânula do estetoscópio sem compressão excessiva
 - Inflar rapidamente até ultrapassar 20 a 30 mmHg, o nível estimado da pressão sistólica

- Proceder à deflação lentamente (velocidade de 2 a 4 mmHg por segundo)
- Determinar a pressão sistólica na ausculta do primeiro som (fase I de Korotkoff)
- Determinar a pressão diastólica no desaparecimento do som (fase V de Korotkoff)
- Auscultar cerca de 20 a 30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento depois proceder a deflação completa.
- Se os batimentos persistirem até o nível zero, determinar a pressão diastólica no abafamento dos sons (fase IV de Korotkoff) e anotar valores de sistólica/diastólica/zero. **ATENÇÃO: NÃO ARREDONDAR OS VALORES DA PRESSÃO ARTERIAL.**
- Esperar 1 a 2 minutos antes de novas medidas
- Informar os valores de pressão obtidos para o paciente
- Anotar os valores e o membro

4.1.4 Avaliação laboratorial de rotina para o paciente hipertenso.⁵

- Análise de urina tipo 1
- Potássio plasmático
- Creatinina plasmática — calcular a taxa de filtração glomerular preferencialmente pela fórmula do CKD-EPI.²⁰ Diversos aplicativos para smartphones e calculadoras disponíveis em sites podem ser utilizados (por exemplo: https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator) para estadiamento e classificação da doença renal crônica.
- Glicemia de jejum
- Colesterol total, HDL, triglicérides plasmáticos — o LDL colesterol é calculado pela fórmula: $LDLc = \text{colesterol total} - HDLc - \text{triglicerídeos}/5$ (quando a dose de triglicérides for menor que 400mg/dl)
- Ácido úrico plasmático
- Eletrocardiograma convencional

Embora não exista nenhuma recomendação específica de repetição dos exames laboratoriais nas diferentes Diretrizes de Hipertensão,^{3,5,6} há a indicação para que os exames de urina, potássio, creatinina, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicérides e eletrocardiograma sejam feitos uma vez por ano.²¹

No entanto, é importante ressaltar que cabe ao médico este julgamento de quando repetir exames baseando-se na evolução da hipertensão arterial e na presença de comorbidades. Por exemplo, um paciente hipertenso e diabético pode requerer a necessidade de repetição de exames como glicemia (e hemoglobina glicada) além de exame de urina para avaliação de proteinúria duas ou mais vezes ao ano, dependendo do caso.

4.1.5 Avaliação complementar para o paciente hipertenso: exames recomendados.⁵

Radiografia de tórax: recomendada para pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca, para avaliação de comprometimento pulmonar e de aorta.

Ecocardiograma: hipertensos com suspeita clínica de insuficiência cardíaca e/ou valvopatias.

Albuminúria: pacientes hipertensos diabéticos, hipertensos com síndrome metabólica e hipertensos com dois ou mais fatores de risco.

Teste ergométrico: suspeita de doença coronariana estável, diabetes ou antecedente familiar de doença coronariana em paciente hipertenso controlado.

Hemoglobina glicada: pacientes com glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL (na impossibilidade de realização da hemoglobina glicada, realizar o teste oral de tolerância a glicose).

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e medida domiciliar da pressão arterial: segundo as recomendações convencionais para os métodos.²² A MAPA deve ser indicada nos casos:

- De suspeita de hipertensão do avental branco
 - Na avaliação de normotensos no consultório com lesão de órgãos-alvo, ou seja, suspeita de hipertensão mascarada
 - Na avaliação da eficácia terapêutica anti-hipertensiva:
- a) Quando a PA casual permanecer elevada apesar da otimização do tratamento anti-hipertensivo para diagnóstico de hipertensão arterial resistente.
 - b) Quando a pressão arterial casual estiver controlada e houver indícios de persistência; na avaliação de sintomas, principalmente de hipotensão com o tratamento.²²

Em relação à medida fora do consultório, pacientes frequentemente fazem medidas na atenção primária para o seguimento. Se o paciente tiver condições de aquisição de um aparelho digital validado, o mesmo deverá ser devidamente orientado a realizar medidas com técnica adequada. (consultar lista de aparelhos validados pelo site <http://www.dablededucational.org/sphygmomanometers.html>). Além das medidas casuais (automedida da pressão arterial), existem diferentes protocolos para registro da pressão arterial domiciliar de forma sistemática. A recomendação é de que o paciente hipertenso faça de duas a três medidas de manhã e o mesmo à noite (totalizando de 4 a 6 medidas por dia) por 5 a 7 dias anotando os valores para auxiliar o médico na tomada de decisão.

Outros exames: exames direcionados para investigação de hipertensão secundária, quando indicada pela história, exame físico ou avaliação laboratorial (ver adiante). Considerar nestes casos a possibilidade de encaminhar o paciente para centros secundários/terciários.

Identificação de lesões subclínicas de órgãos.⁵

- ECG com HVE (Sokolow-Lion >35 mm; Cornell >28 mm para homens e 20

mm para mulheres.

- ECO com HVE (hipertrofia ventricular esquerda) – índice de massa de VE >115 g/m² em homens e 95 g/m² em mulheres.
- Redução na taxa de filtração glomerular (<60ml/min/1,73m²).
- Relação albumina/creatinina >30 mg /g.

5. CLASSIFICAÇÃO

Em relação à classificação da HAS, existem diversas maneiras de classificar dependendo da etiologia e da forma de apresentação clínica:

• **Classificação baseada na etiologia da HAS:** classificar a hipertensão como HAS primária (90 a 95% dos casos) quando nenhuma causa precisa explica a HAS. Usualmente, este é o caso em que fatores genéticos (presença de polimorfismos envolvidos na hipertensão) e fatores ambientais como os descritos anteriormente (tais como o excesso de consumo de sal e o excesso de peso) interagem para predispor o indivíduo a tornar-se hipertenso.⁵ Quando há uma causa bem definida, a HAS é dita secundária (5 a 10% dos casos).

Entre as causas de hipertensão secundária, podemos citar a apneia obstrutiva do sono (explicada por diversos fatores, mas principalmente pela hiperatividade simpática associada aos eventos obstrutivos), doenças renais como a doença renovascular (por aumento da atividade do sistema renina angiotensina por obstrução uni ou bilateral das artérias renais), doenças parenquimatosas renais (que promovem o aumento da pressão arterial por múltiplos fatores entre eles a atividade do sistema renina angiotensina, aumento da hipertatividade simpática, redução dos néfrons com consequente perda da capacidade de manipular o excesso de consumo de sal e água entre outros), endocrinopatias como as doenças da tireoide e paratireoide, hiperaldosteronismo primário (por aumento da produção de aldosterona em decorrência principal da ocorrência de hiperplasia ou adenoma da glândula supra-renal), feocromocitoma (tumor de células cromafins produtor de catecolaminas), síndrome de Cushing, acromegalia, doenças da aorta (especificamente a coarctação da aorta), por promover redução do fluxo após o local da coarctação contribuindo para a ativação do sistema renina angiotensina e drogas (tais como simpaticomiméticos, anticoncepcional oral, corticóides, imunossupressores e drogas ilícitas como a cocaína).⁵

Na seção 11, há o detalhamento das formas de investigação de cada uma das causas secundárias, sendo que o médico da atenção primária deverá considerar em alguns casos a necessidade de encaminhamento para um centro secundário/terciário.

• **Classificação baseada na nos níveis da PA obtidos dentro e fora do consultório.** Com o advento da MAPA e da medida residencial da pressão arterial, duas novas entidades puderam ser definidas: a hipertensão do avental branco e a hipertensão mascarada.²² Na hipertensão do avental branco, as medidas de consultório são consistentemente elevadas enquanto os valores das pressões da MAPA estão normais. Por outro lado, na hipertensão mascarada, as pressões de consultório estão abaixo de 140/90 mmHg enquanto que os valores das pressões da MAPA estão elevados. Ambas as condições apontam para um risco cardiovascular que é superior ao do paciente normotenso, chegando próximo ao risco do paciente hipertenso. Nos outros extremos, temos o paciente verdadeiramente normotenso e o paciente verdadeiramente hipertenso quando as

medidas no consultório e pela MAPA/medida residencial da pressão arterial estão normais ou alterados, respectivamente. Os valores de normalidade na MAPA estão expostos na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação do comportamento da pressão arterial (em mmHg) na MAPA para indivíduos maiores de 18 anos

Comportamento da pressão arterial ambulatorial	24h	Vigília	Sono
Ótimo	< 115/75	<120/80	<100/65
Normal	< 125/75	<130/85	<110/70
Anormal			
Limítrofe	126-129/76	131-139	111-119
Hipertensão ambulatorial	≥ 130/80	≥ 140/85	≥ 120/70

Para medidas residenciais da pressão arterial, embora não exista um consenso em torno da normalidade, valores superiores a 130/85 mmHg devem ser considerados alterados.⁵ Atenção que estes valores são diferentes dos tradicionais < 140/90 mmHg válidos para quando o paciente está sendo avaliado no consultório ou centro de saúde.

• **Classificação baseada em estágios:** No manejo da hipertensão arterial, classificamos a HAS em estágios conforme o descrito abaixo na Tabela 2:

Tabela 2: Classificação da pressão arterial de acordo com a medida no consultório (> 18 anos).⁵

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Pré-hipertensão	120 – 139	80 – 89
Hipertensão estágio 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 – 179	100 – 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

Quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da pressão arterial.

A hipertensão sistólica isolada (≥ 140 mmHg com diastólica < 90 mmHg) também deve ser classificada em estágios 1, 2 e 3 de acordo com os valores da sistólica.

6. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E METAS PRESSÓRICAS

Para avaliação do risco cardiovascular global do paciente portador de HAS é necessário determinar os níveis de pressão arterial no consultório, a presença de outros fatores de risco associados, e também identificar lesões de órgãos-alvo ou doenças cardiovasculares associadas.

Como o objetivo principal do tratamento é a redução da morbidade e mortalidade cardiovascular, para a classificação do indivíduo e a instituição do respectivo tratamento, é necessário analisar o paciente globalmente e não somente o seu nível de pressão arterial. A tabela 3 apresenta a estratificação do risco cardiovascular global.⁵

Tabela 3: Estratificação do risco cardiovascular global: risco adicional atribuído à classificação de hipertensão arterial de acordo com fatores de risco, lesões de órgão-alvo e condições clínicas associadas.

	PA normal alta PAS 130-139 ou PAD 85-89	HAS Estágio 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HAS Estágio 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HAS Estágio 3 PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Sem fator de risco	Risco Baixo	Risco Baixo	Risco Moderado	Risco Alto
1-2 fatores de risco	Risco Baixo	Risco Moderado	Risco Alto	Risco Alto
≥3 fatores de risco	Risco Moderado	Risco Alto	Risco Alto	Risco Alto
Presença de LOA, DCV, DRC ou DM	Risco Alto	Risco Alto	Risco Alto	Risco Alto

PA, pressão arterial; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HAS, hipertensão arterial sistêmica; LOA, lesão de órgão-alvo; DCV, doença cardiovascular; DRC, doença renal crônica; DM, diabetes melito

As metas da pressão arterial sofreram questionamentos recentes em virtude da publicação de grandes estudos randomizados que avaliaram diferentes perfis de pacientes hipertensos. Por exemplo: o estudo ACCORD,²³ envolveu 4733 pacientes diabéticos que foram randomizados para receberem um tratamento intensivo de anti-hipertensivos (visando uma redução da pressão sistólica para <120mmHg) ou o tratamento padrão (visando uma redução da pressão sistólica para <140mmHg). No entanto, à despeito de diferenças significativas na pressão arterial sistólica, não foram observados benefícios na prevenção de desfechos cardiovasculares combinados com a redução mais intensa da pressão arterial.

No entanto, o grupo randomizado para a meta mais agressiva reduziu de forma significativa a taxa de acidente vascular cerebral (desfecho secundário). Dados advindos do recém-publicado estudo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Inter-*

vention Trial), estudo este patrocinado pelo *National Institute of Health (NIH)* que envolveu mais de 9000 pacientes, mostrou que a meta agressiva de controle da pressão arterial (em torno de 120x80 mmHg) foi mais eficaz em reduzir eventos cardiovasculares do que a meta tradicional de <140x90mmHg.²⁴

Mais recentemente, um subestudo do SPRINT focado em pacientes com mais de 75 anos, o tratamento mais intensivo da pressão arterial mostrou redução do risco do desfecho primário do estudo de 24%, independente do grau de fragilidade e sem aumento do número de eventos adversos em relação ao restante da população do estudo.²⁵ Assim, as metas de pressão arterial em idosos devem ser definidas da mesma forma que para os demais adultos, recomendando-se, no entanto, que a redução da pressão arterial seja feita de forma cautelosa, considerando a presença de comorbidades e de uso de múltiplos medicamentos.⁵

Apesar de ser um estudo muito bem desenhado, o estudo SPRINT excluiu pacientes diabéticos, com acidente vascular prévio, com insuficiência cardíaca com fração de ejeção <35% e com doença renal crônica avançada (MDRD <20ml/min/1,73m²). Além disto, cerca de metade dos pacientes randomizados para o tratamento intensivo não ficaram com a pressão arterial <120x80mmHg.

Outro grupo que merece destaque é o de pacientes hipertensos com doença coronariana estabelecida. Nestes pacientes, registros e estudos de coorte recentes mostraram um aumento no número de eventos cardiovasculares fatais e não fatais,²⁶ bem como aumento da troponina²⁷ quando a pressão ficou <120/70mmHg, particularmente com a diastólica <60mmHg.²⁷ Desta forma, para estes pacientes, a meta deva ficar numa faixa mais estreita de segurança (<130x80mmHg mas não <120x70mmHg).

O estudo HOPE-3²⁸ mostrou que em pacientes com risco intermediário, houve benefício cardiovascular em reduzir a pressão arterial para aqueles com a pressão arterial sistólica >143,5 mmHg. Este estudo não mostrou benefício do tratamento farmacológico no tratamento do paciente pré-hipertenso.

Diante de estas e outras evidências, é importante contextualizar todas as mensagens deste estudo para que as metas pressóricas possam ser adequadamente revistas e a custo-eficácia avaliada. Novas Diretrizes em vários países estão em andamento para ter uma posição oficial sobre o impacto dos novos estudos apresentados nas recomendações das metas. As recomendações abaixo levam em conta esses e outros estudos e estão de acordo com a nova Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial⁵ (Tabela 4):

Tabela 4: Metas pressóricas para o paciente hipertenso de acordo com a idade e o risco cardiovascular.

Categoria	Meta recomendada
Hipertensos estágios 1 e 2, com risco cardiovascular baixo e moderado e HAS estágio 3	<140/90 mmHg
Hipertensos estágios 1 e 2 com risco cardiovascular alto	<130/80 mmHg*#

*Para diabéticos, o nível de evidência para esta meta mais agressiva é baseada em sub-análises do estudo ACCORD (redução do risco de acidente vascular cerebral).

Para pacientes com doença coronariana, a pressão arterial não deve ficar <120/70 mmHg, particularmente com a diastólica abaixo de 60mmHg pelo risco de hipoperfusão coronariana, lesão miocárdica e eventos cardiovasculares.

7. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

As principais modificações do estilo de vida estabelecidas para o controle da pressão arterial visam alterar hábitos alimentares inadequados, principalmente a ingestão excessiva de sal e baixo consumo de vegetais, sedentarismo, obesidade e consumo exagerado de álcool, podendo-se obter redução da pressão arterial e diminuição do risco cardiovascular controlando-se esses fatores.

Em geral, são preconizadas mudanças de hábitos alimentares e do estilo de vida, ou seja, tratamento não medicamentoso para todos os pacientes, independentemente do risco cardiovascular. Alguma vezes, este pode ser o único tratamento para hipertensos estágio 1 com risco cardiovascular muito baixo mas habitualmente devem atuar em paralelo ao tratamento medicamentoso.

A principal limitação do tratamento não medicamentoso é a baixa adesão à longo prazo. No entanto, cabe ao serviço de saúde manter um programa contínuo de estímulo para que o paciente hipertenso mantenha uma adesão razoável a uma ou mais das recomendações abaixo. Algumas medidas mostraram benefícios na redução da pressão arterial conforme apresentado na tabela a seguir:

Tabela 5: Algumas modificações no estilo de vida e redução aproximada na pressão arterial sistólica.*

Modificação	Recomendação	Redução aproximada na PAS**
Controle de peso	Manter o peso na faixa normal (índice de massa corporal entre 18,5 a 24,9 kg/m ²).	5 a 20 mmHg para cada 10 kg de peso reduzido
Padrão alimentar	Consumir dieta rica em frutas e vegetais e alimentos com baixa densidade calórica e baixo teor de gorduras saturadas e totais. Adotar dieta DASH.	8 a 14 mmHg
Redução de consumo de sal	Reduzir a ingestão de sódio para não mais que 2 g (5g de sal/dia) = no máximo 3 colheres de café rasas de sal = 3g + 2g de sal dos próprios alimentos.	2 a 8 mmHg
Moderação no consumo de álcool	Limitar o consumo a 30g/dia de etanol para os homens e 15 g/dia para mulheres.	2 a 4mmHg
Exercício físico	Habituar-se à prática regular de atividade física aeróbica, como caminhadas por, pelo menos, 30 minutos por dia, 3 vezes/semana, para prevenção e diariamente para tratamento.	4 a 9 mmHg

* Associar abandono do tabagismo para reduzir o risco cardiovascular. **Pode haver efeito aditivo para algumas das medidas adotadas.

8. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento anti-hipertensivo com fármacos deve, não só diminuir a pressão arterial e mantê-la sob controle, mas também reduzir os eventos cardiovasculares fatais e não fatais, e, se possível, a taxa de mortalidade. As mais recentes diretrizes internacionais de hipertensão^{3,5,6} abordam o tratamento farmacológico levando em conta, principalmente, os resultados de desfechos clínicos dos estudos com os principais fármacos usados para o tratamento anti-hipertensivo.

Os estudos de desfechos clinicamente relevantes tem evidenciado redução de morbidade e mortalidade com todas as principais classes terapêuticas, incluindo diuréticos, betabloqueadores, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT1 da Angiotensina II (BRA) e com antagonistas dos canais de cálcio (ACC).²⁹⁻³⁵ Assim, recomendações europeias atuais⁶ confirmam que estas são as classes adequadas para o início e manutenção do tratamento anti-hipertensivo, quer em monoterapia ou em algumas combinações, exceto as recomendações americanas³ e inglesas³⁶ que não incluem os betabloqueadores como primeira escolha.

A redução de eventos cardiovasculares proporcionada pelo controle da pressão arterial em todos os ensaios clínicos até hoje realizados está relacionada principalmente com a diminuição da pressão arterial per se, e parece ser independente da classe de medicamentos.³⁷

8.1 Princípios gerais do tratamento farmacológico

Quando se inicia um medicamento para controle da pressão arterial, é fundamental haver uma relação médico-paciente bem estabelecida para que o paciente possa ter consciência de que a HAS é uma condição crônica, assintomática e que o uso da medicação na maioria dos casos é para o resto da vida.

É muito importante explicar ao paciente como se fará a diminuição da pressão arterial, o que se espera conseguir com o tratamento além de reduzir a pressão, a possibilidade de eventuais modificações na terapêutica instituída e o tempo necessário para que o efeito completo dos medicamentos seja obtido, além da possível ocorrência de efeitos adversos. Estas medidas auxiliarão na adesão ao tratamento, imprescindível para o sucesso do controle da pressão arterial e da prevenção de suas complicações.

A escolha de um fármaco para o tratamento da hipertensão deve levar em conta várias características da medicação, cujas mais importantes, de acordo com a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial,⁵ estão expostas na tabela 6. Embora não exista medicação que preencha todas as características, é muito importante considerar aquele medicamento que apresenta as melhores características para cada paciente individualmente.

Qualquer classe de anti-hipertensivos (tabela 7) disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) pode ser utilizada para o tratamento da hipertensão arterial, desde que observadas as indicações e contraindicações específicas, e as características individuais dos pacientes.

Tabela 6: Características dos anti-hipertensivos importantes para o uso no tratamento da hipertensão arterial.

→ Ser eficaz por via oral;

→ Ser seguro e bem tolerado;

→ Permitir a administração em menor número possível de tomadas, com preferência para dose única diária;

→ Ter relação de risco benefício favorável ao paciente;

→ Ser iniciado com as menores doses efetivas preconizadas para cada situação clínica, as quais podem ser aumentadas gradativamente, observando-se que quanto maior a dose, maiores serão as probabilidades de efeitos adversos;

→ Não ser obtido por meio de manipulação, pela inexistência de informações adequadas de controle de qualidade, bioequivalência e/ou de interação química dos compostos;

→ Poder ser usado em associação com outras classes para os pacientes com hipertensão em estágios 2 e 3 e para pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular que, na maioria das vezes, não alcançam a meta preconizada de redução da pressão arterial com a monoterapia;

→ Ser utilizado por um período mínimo de quatro semanas salvo em situações especiais, para aumento de dose, substituição da monoterapia ou mudança das associações em uso;

→ Ter demonstração em ensaios clínicos da capacidade de reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular associada à hipertensão arterial (característica para preferência de escolha).

Tabela 7: Classes de anti-hipertensivos disponíveis para uso clínico.

→ Diuréticos

→ Inibidores adrenérgicos

Ação central – agonistas alfa 2 centrais

Betabloqueadores – bloqueadores beta-adrenérgicos

Alfabloqueadores – bloqueadores alfa 1 adrenérgicos

→ Vasodilatadores diretos

→ Bloqueadores dos canais de cálcio

→ Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

→ Bloqueadores do receptor AT1 da Angiotensina II

→ Inibidor Direto da Renina

Descreveremos a seguir as principais classes terapêuticas usadas no tratamento da hipertensão, com seus principais mecanismos de ação anti-hipertensiva, além dos efeitos colaterais. Na tabela 8, estão descritas as principais medicações que compõem as principais classes terapêuticas utilizadas para o tratamento da HAS, com as doses baseadas na utilização das mesmas nos principais ensaios clínicos que avaliaram o impacto destas classes na redução da pressão arterial e também da morbidade e mortalidade cardiovascular.³ É importante ressaltar, no entanto, que outras classes também podem ser utilizadas como descreveremos adiante.

Tabela 8: Doses de medicações anti-hipertensivas baseadas em evidências.³

Medicação anti-hipertensiva	Dose inicial diária, mg	Dose alvo em diferentes ensaios clínicos, mg	Número de doses por dia
Inibidores de ECA			
Captopril	50	150-200	2
Enalapril	5	20	1-2
Lisinopril	10	40	1
Bloqueadores de receptores da angiotensina			
Losartana	50	100	1-2
Valsartana	40-80	160-320	1
Candesartana	4	12-32	1
Irbesartana	75	300	
Betabloqueadores			
Atenolol	25-50	100	1
Metoprolol	50	100-200	1-2
Bloqueadores de canais de cálcio			
Anlodipina	2,5	10	1
Diltiazem (liberação prolongada)	120-180	360	1
Nitrendipina	10	20	1-2
Diuréticos			
Clortalidona	12,5	12,5-25	1
Hidroclorotiazida	12,5-25	25-100	1-2
Bendroflumethiazide	5	10	1
Indapamida	1,25	1,25-2,5	1

As medicações em negrito estão disponíveis no Sistema único de Saúde.

8.2 Diuréticos

O principal mecanismo anti-hipertensivo dos diuréticos envolve inicialmente um aumento da excreção de sódio e da diurese, com conseqüente diminuição do volume extracelular.³⁸ Após cerca de 4 a 6 semanas, o volume circulante praticamente se normaliza e há redução da resistência vascular periférica por uma ação vasodilatadora ainda não totalmente entendida.

Os diuréticos são muito eficazes no tratamento da HAS, pela comprovada capacidade de redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares.^{29,38} Para o tratamento da hipertensão arterial, a preferência deve ser dada ao uso dos diuréticos tiazídicos e similares, em doses de 12,5 a 50 mg, conforme a medicação. Há diferenças no efeito anti-hipertensivo da clortalidona e da hidroclorotiazida, dependendo da dosagem utilizada.³⁹ O efeito anti-hipertensivo de 25 mg de Clortalidona equivale ao mesmo efeito de 50 mg de hidroclorotiazida.^{39,40} Já os diuréticos de alça, tais como a furosemida são usados como anti-hipertensivos na presença de insuficiência renal com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 ml/min/1,73 m² ou em casos de insuficiência cardíaca com retenção de volume e sódio.

Os diuréticos poupadores de potássio, como a espironolactona têm sido indicados como quarta opção terapêutica nos pacientes com hipertensão resistente, sendo a medicação de escolha nos pacientes que apresentam hiperaldosteronismo primário. Os níveis de potássio devem ser sempre monitorados em pacientes com função renal reduzida, pois pode haver hiperpotassemia.

Efeitos adversos principais: Os efeitos dos diuréticos, principalmente em doses mais elevadas são: hiperuricemia com sintomas de gota e hipopotassemia que pode induzir arritmias ventriculares, sobretudo quando acompanhada de hipomagnesemia.⁵ Quando usados cronicamente em altas doses, os diuréticos podem levar ao desenvolvimento de intolerância à glicose, aumento do risco de aparecimento de diabetes além de promover aumento de triglicérides, principalmente em pacientes obesos e portadores de síndrome metabólica.⁵

8.3 Antagonistas dos canais de cálcio

O mecanismo anti-hipertensivo dos antagonistas dos canais de cálcio é conseqüência de redução da resistência vascular periférica pela diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares, ao interferirem no influxo transmembrana dos íons extracelulares dependentes de voltagem que atuam no músculo liso vascular.⁴¹ Existem três subgrupos de antagonistas de cálcio com o mecanismo vasodilatador comum, mas com características químicas e farmacológicas diferentes:

a) **Fenilalquilaminas:** não seletivo. Menor potência vasodilatadora, inibição

sinoatrial e atrioventricular, redução de contratilidade miocárdica. Exemplo: Verapamil.

b) **Benzotiazepinas**: não seletivo. Menor potência vasodilatadora, inibição sinoatrial e atrioventricular. Exemplo: diltiazem.

c) **Dihidropiridinas**: seletivo, predominantemente vasodilatador, com mínima ação sobre a contratilidade miocárdica. Exemplos: nifedipino, nitrendipino, anlodipino, felodipino, lercanidipino, manidipino, nisoldipino.

Os antagonistas de canais de cálcio têm importante ação anti-hipertensiva, sobretudo os dihidropiridínicos, e os estudos mostram redução significativa da morbidade e mortalidade cardiovasculares.^{29,34} As últimas diretrizes americanas de HAS³ indicam os antagonistas de canais de cálcio como primeira opção para o tratamento da hipertensão arterial em afro-descendentes. Esta classe de medicamentos também apresenta eficácia, tolerabilidade e segurança no tratamento da hipertensão arterial de pacientes com doença coronariana.

Efeitos adversos principais: Os efeitos adversos mais comuns dos antagonistas de cálcio, que na maioria dos casos são dose-dependentes, incluem: cefaléia, tontura, rubor facial (mais frequente com dihidropiridínicos de curta ação) e edema de extremidades, sobretudo maleolar.⁴¹ O edema maleolar pode ser reduzido com a associação de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II. Outro efeito mais raro é a hipertrofia gengival, que pode causar dores e dificuldades de mastigação. As fenilalquilaminas e benzotiazepinas, como o verapamil e o diltiazem, podem induzir depressão miocárdica e bloqueio atrioventricular, que podem causar consequências mais sérias, principalmente se associadas a betabloqueadores.⁴¹

8.4 Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)

O efeito hipotensor crônico dos inibidores da ECA engloba vários mecanismos. Os efeitos imediatos na redução da pressão arterial estão relacionados à diminuição dos níveis circulantes da angiotensina II, ocasionada pela inibição da ECA, bloqueando a transformação da angiotensina I em angiotensina II no sangue e nos tecidos.⁴¹ Outros fatores que podem estar envolvidos na redução da pressão arterial com a inibição da ECA: diminuição de atividade do sistema nervoso simpático (menor liberação de noradrenalina nos neurônios terminais); redução de retenção de sódio devido à redução na secreção de aldosterona e/ou aumento do fluxo sanguíneo renal e diminuição na formação de endotelina.⁴¹

Há evidências de redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares nos hipertensos tratados com inibidores da ECA.^{29,32} Quando administrados em longo prazo, os IECA retardam o declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética ou de outras etiologias.⁴²⁻⁴⁴

Efeitos adversos principais: Os inibidores da ECA são medicamentos bem tolerados, não interferem na qualidade de vida e muitos pacientes em uso desses medicamentos relatam sensação de bem-estar. Os efeitos relatados com maior frequência pelos usuários dos inibidores da ECA são tosse seca, alteração do paladar e, mais raramente, reações de hipersensibilidade com erupção cutânea e edema angioneurótico.⁴¹

Em indivíduos com insuficiência renal crônica, sobretudo naqueles com ritmo de filtração glomerular abaixo de 60 ml/min/1,73m², pode haver elevação dos níveis de creatinina até 30% dos valores basais, mas em longo prazo prepondera seu efeito nefroprotetor.⁴¹ Em pacientes com hipertensão renovascular bilateral ou unilateral associada a rim único, os inibidores da ECA são contraindicados por promover redução da filtração glomerular com aumento maior dos níveis séricos de uréia e creatinina. O uso dos inibidores de ECA é contraindicado na gravidez pelo risco de complicações fetais.⁴¹ Dessa forma, seu emprego deve ser cauteloso em adolescentes e mulheres em idade fértil.

8.5. Bloqueadores dos receptores AT1 da Angiotensina II (BRAs)

O principal mecanismo de ação desta classe de medicações é por inibição da ação da angiotensina II (um potente vasoconstritor) por meio do bloqueio específico de seus receptores AT1, e proporcionando maior ação da angiotensina II nos receptores AT2, com efeitos de vasodilatação por aumento na produção de óxido nítrico.⁴¹ Os BRAs são eficazes no tratamento da HAS, proporcionando redução da morbidade e mortalidade cardiovascular.^{33,45} Os BRAs também tem ação nefroprotetora.^{44,46} Constituem uma boa opção quando os pacientes hipertensos apresentam efeitos colaterais ao uso dos inibidores da ECA.

Efeitos adversos: Os bloqueadores do receptor AT1 apresentam um bom perfil de tolerabilidade, exibindo uma prevalência de efeitos adversos semelhantes aos do placebo em estudos já realizados, sendo referida uma pequena porcentagem de tonturas e, mais raramente, reação de hipersensibilidade cutânea.⁴¹ As precauções para seu uso são semelhantes às descritas para os inibidores da ECA.

8.6 Inibidores adrenérgicos

8.6.1 Betabloqueadores

Os mecanismos pelos quais os beta-bloqueadores reduzem a pressão incluem: diminuição do débito cardíaco, redução da secreção de renina pelas células justaglomerulares, readaptação dos barorreceptores e menor liberação das catecolaminas nas sinapses nervosas.⁴⁷ Os betabloqueadores não são idênticos

em suas ações, pois diferem na seletividade aos receptores adrenérgicos (β_1 e β_2), e alguns apresentam efeitos vasodilatadores por ações diversas, como antagonismo do receptor alfa-1 adrenérgico (carvedilol) ou aumento da liberação de óxido nítrico (nebivolol).⁴⁸

Os betabloqueadores têm sido usados no tratamento da HAS, demonstrando eficácia na redução da pressão. Atualmente, constituem a primeira opção terapêutica na hipertensão arterial associada à doença coronária, à insuficiência cardíaca, às arritmias cardíacas, ao aneurisma de aorta sob tratamento clínico e à enxaqueca.⁶

No entanto, nos últimos anos, com os resultados de vários ensaios clínicos, o papel dos betabloqueadores como terapêutica inicial da HAS em geral tem sido discutido.⁴⁹ Apesar dos comprovados benefícios na prevenção secundária, até o momento, não há evidências de que os betabloqueadores mais antigos sejam eficazes na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos sem as condições associadas descritas acima.⁴⁹ Vários estudos randomizados e controlados não mostraram benefícios dos betabloqueadores comparados com outros anti-hipertensivos.⁴⁹

Efeitos adversos principais: Esses fármacos são em geral bem tolerados na prática clínica, embora determinados efeitos colaterais descritos, podem incluir fadiga, depressão, capacidade de exercício diminuída, disfunção sexual e crises de asma. O uso crônico dos betabloqueadores também tem sido relacionado a efeitos metabólicos indesejáveis que podem influenciar a evolução do paciente com HAS, sobretudo quando associado à síndrome metabólica.⁵⁰ Os principais efeitos metabólicos são mais comumente observados com os betabloqueadores mais antigos, que não apresentam ação vasodilatadora periférica, pois o aumento da resistência vascular diminui a disponibilidade de glicose e reduz seu uso pelo músculo esquelético, o que gera intolerância à glicose. Consequentemente, o aparecimento de novos casos de diabetes tem sido correlacionado com o uso de betabloqueadores, como observado em uma metanálise de ensaios clínicos que utilizaram betabloqueadores por pelo menos um ano.⁵¹ No entanto, os autores chamam atenção para o fato de que o aparecimento de diabetes foi observado apenas com o atenolol, mas não nos estudos que utilizaram metoprolol ou propranolol.

A suspensão abrupta dos betabloqueadores pode provocar hiperatividade simpática, com hipertensão rebote e/ou manifestações de isquemia miocárdica, sobretudo em hipertensos com pressão arterial prévia muito elevada. Os betabloqueadores de 1ª e 2ª geração são contraindicados a pacientes com asma brônquica, DPOC e bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus, e devem ser utilizados com cautela em pacientes com doença arterial periférica, principalmente nos que apresentam sintomas de claudicação.⁴¹

8.6.2 Alfabloqueadores

O efeito hipotensor dos alfabloqueadores ocorre por redução da resistência vascular periférica mediada pelo antagonismo seletivo dos receptores vasculares adrenérgicos alfa-1.⁴¹ Existe tendência de redução mais acentuada da pressão arterial na posição ortostática quando comparada com a posição supina, devendo ser usado com cautela em pacientes idosos. Os principais fármacos utilizados no tratamento da hipertensão são o prazosin e o doxazosin (ambos não disponíveis de rotina do Sistema único de Saúde).

O efeito hipotensor é discreto em longo prazo como monoterapia, sendo indicados como opção para associação como quarta opção terapêutica nos casos de hipertensão resistente. Por melhorar os sintomas de pacientes com hipertrofia prostática benigna, os alfabloqueadores são indicação compulsória neste grupo de pacientes com hipertensão arterial associada.⁴¹ Pela sua principal ação, também são os agentes de primeira escolha para o tratamento pré-operatório de pacientes portadores de feocromocitoma.

Efeitos adversos principais: Os alfabloqueadores podem causar efeitos indesejáveis como o fenômeno conhecido como “hipotensão da primeira dose”, caracterizado por hipotensão postural acentuada, que ocorre geralmente 30 a 90 minutos após a primeira dose utilizada. Além disso, podem induzir ao aparecimento de tolerância, o que exige o uso de doses gradativamente crescentes para se obter o mesmo efeito. Outros efeitos associados são palpitações e, eventualmente, astenia. Resultados do estudo ALLHAT²⁹ mostraram maior ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva, no grupo tratado com o alfabloqueador doxazosin quando comparado com a clortalidona. A partir dessas conclusões foi estabelecido o conceito de que o doxazosin não deve ser o medicamento de primeira escolha para o tratamento da HAS.⁶

8.6.3 Simpatolíticos de ação central

Essa classe de anti-hipertensivos é usada há anos, e, apesar de eficácia comprovada na diminuição da pressão arterial, seu uso em monoterapia é muito limitado devido à alta incidência de eventos adversos se empregadas em doses muito elevadas. Esse grupo de medicamentos engloba dois subgrupos de fármacos: os agonistas dos receptores alfa-2-adrenérgicos pré-sinápticos centrais (exemplos disponíveis no SUS: alfametildopa e clonidina) e os inibidores dos receptores imidazolidínicos (moxonidina e a rilmenidina, não disponíveis).⁴¹ Os simpatolíticos centrais reduzem diretamente o tônus simpático no coração e nos vasos sanguíneos, por estímulo dos receptores alfa-2 adrenérgicos no núcleo da medula ventrolateral rostral no sistema nervoso central e como resultado promovem vasodilatação e diminuição da frequência cardíaca. Assim, reduzem a pressão arterial além de manifestações adrenérgicas associadas. Esta classe

de anti-hipertensivos pode ser útil em associação com medicamentos de outras classes (raramente usadas como primeira escolha), particularmente quando há evidência de hiperatividade simpática ou em pacientes com grande componente de ansiedade.⁴¹

A clonidina, em doses não superiores a 0,600 mg, pode ser uma opção como 4ª medicação no hipertenso resistente. A alfametildopa é recomendada como agente de primeira escolha para o tratamento da hipertensão em gestantes, pela experiência favorável em relação à segurança materno-fetal.

Efeitos adversos principais: Essa classe incluem efeitos como sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual. No caso da clonidina, destacam-se a hipertensão rebote, quando há suspensão brusca da medicação, e a ocorrência mais acentuada de boca seca, sobretudo em altas doses. A alfametildopa, por sua vez, pode provocar também galactorréia, anemia hemolítica e lesão hepática, embora em menor frequência, sendo contraindicada se há insuficiência hepática.⁴¹

8.7 Vasodilatadores diretos

Estas medicações atuam diretamente sobre a musculatura lisa da parede vascular, promovendo relaxamento do músculo vascular com consequente vasodilatação e redução da resistência vascular periférica e diminuição da pressão arterial. São utilizados em associação com diuréticos e/ou betabloqueadores (devido a retenção de volume associada e aumento da frequência cardíaca). Dois vasodilatadores diretos, hidralazina e minoxidil são os dois principais representantes desse grupo no tratamento da HAS sendo prescritos para pacientes com hipertensão grave, principalmente os portadores de hipertensão acelerada-maligna.⁴¹

Efeitos adversos principais: Os principais efeitos colaterais são retenção hídrica e taquicardia reflexa. Outros efeitos adversos que podem ser observados são rubor facial e cefaleia, e a hidralazina em doses muito excessivas pode desencadear uma síndrome similar ao lúpus. O minoxidil pode promover hirsutismo, fator limitante para o uso em mulheres.

8.8 Inibidores Diretos da Renina

O alisquireno é o único agente disponível desta classe aprovado para uso clínico (não disponível no Sistema Único de Saúde).⁵² Ele é um inibidor não peptídico direto da renina de baixo peso molecular que produz supressão da atividade plasmática de renina com consequente diminuição da formação de angiotensina II.⁵² Apresentam comprovada capacidade de redução da pressão arterial em monoterapia de intensidade semelhante aos demais antihipertensivos.⁵³ Por

causa do custo mais elevado e por não apresentar claras vantagens em relação ao uso dos inibidores da ECA e BRAs, esta classe de medicação tem sido pouco utilizada. Ainda não há resultados de estudos de desfecho com avaliação do impacto deste medicamento na mortalidade e morbidade cardiovascular e renal.

Eventos adversos principais: Em doses adequadas entre 150 e 300 mg, o alisquireno é bem tolerado, com eventos adversos semelhantes aos do placebo. Em doses mais elevadas (acima de 300 mg/dia), podem provocar rash cutâneo, diarreia, fadiga, cefaleia, aumento de CPK e tosse, porém em geral com incidência inferior a 1%.⁵³ Não pode ser utilizado em pacientes gestantes.

9. ESCOLHA DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

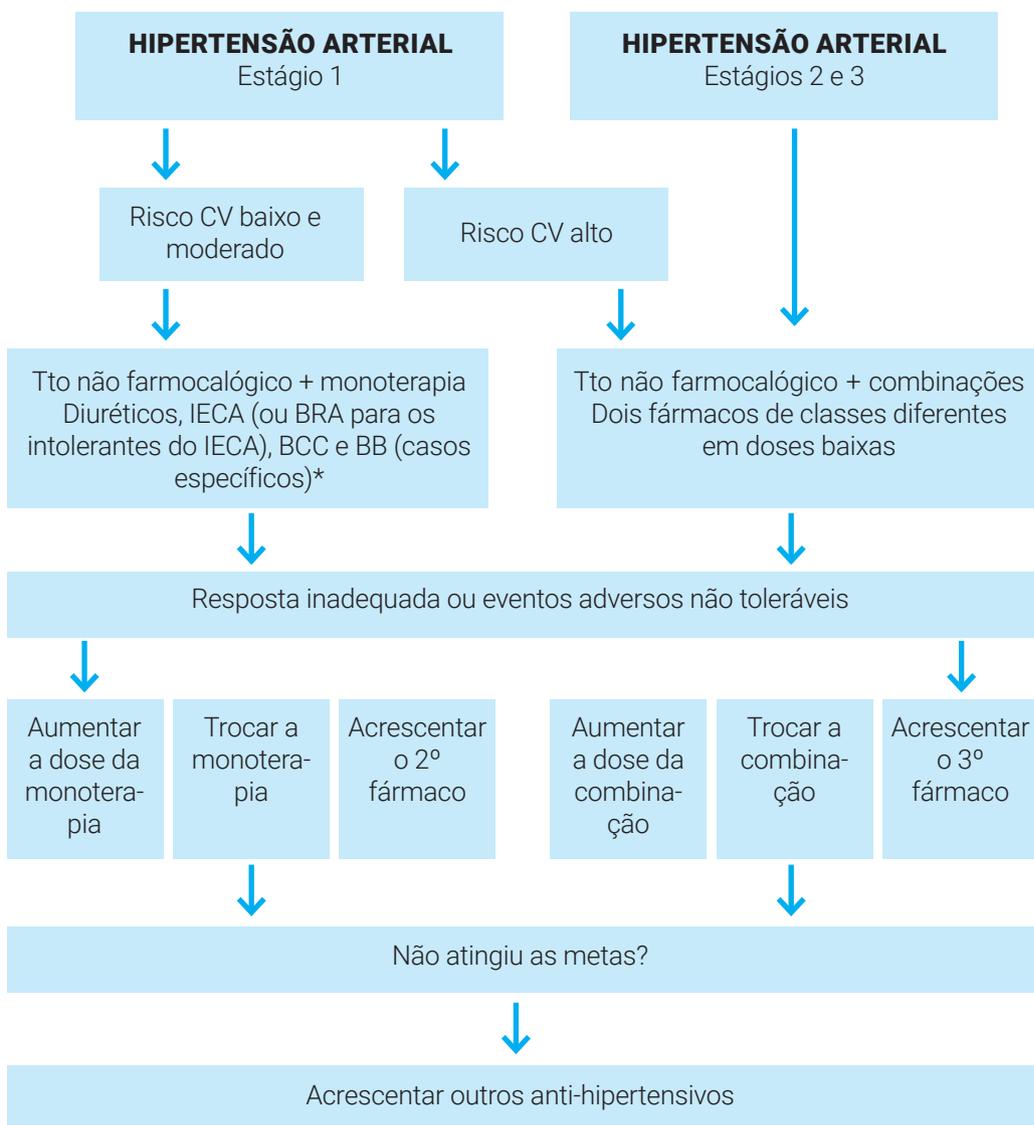
A escolha do esquema a ser adotado depende do estágio e gravidade da hipertensão sempre objetivando a meta a ser atingida. Desta forma, podemos iniciar com monoterapia em casos mais leves e já com associação de medicações em estágios mais avançados da doença. É muito recomendado que a terapia anti-hipertensiva deve ser individualizada, levando-se em conta todas as características clínicas dos pacientes.⁵⁴

A monoterapia é a estratégia anti-hipertensiva inicial indicada para pacientes com hipertensão arterial estágio 1, e com risco cardiovascular baixo a moderado (Figura 1). As classes de anti-hipertensivos atualmente indicadas preferencialmente para o controle da pressão arterial em monoterapia inicial são:^{5,6} a) Diuréticos; b) Bloqueadores dos canais de cálcio; c) Inibidores da ECA; d) Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II, e) Betabloqueadores (exceto em pacientes idosos).

Como já discutido, o ajuste da posologia deve ser feito até que se consiga reduzir a pressão arterial de acordo com as metas propostas na Tabela 4. Se a meta terapêutica não for conseguida com a monoterapia inicial, três condutas são possíveis, conforme o fluxograma da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão:⁵ a) aumentar a dose do medicamento em uso ou associar anti-hipertensivo de outro grupo terapêutico; b) se não houver efeito terapêutico desejado na dose máxima preconizada, ou se surgirem eventos adversos não toleráveis, recomenda-se a substituição do anti-hipertensivo inicialmente utilizado; c) se apesar disso, a meta não for atingida, devem ser associados dois ou mais medicamentos (Figura 1).

Diferentes diretrizes^{3,5,6} mais recentes indicam a introdução precoce da terapêutica combinada de anti-hipertensivos para pacientes com hipertensão em estágios 2 e 3 e naqueles com hipertensão arterial estágio 1, mas com risco cardiovascular alto e muito alto (ver Tabela 3). A recomendação é baseada nas evidências de vários estudos que mostram cerca de 2/3 dos pacientes não atingem as reduções de pressão previstas com a monoterapia.

Figura 1: Fluxograma de introdução de monoterapia, combinações e conduta no seguimento do paciente hipertenso de acordo com a resposta à terapêutica e surgimento de eventos adversos.⁵



* Ver tabela 9

CV: Cardiovascular

IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina

BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina II

BCC: bloqueadores dos canais de cálcio.

BB: beta-bloqueadores

Tabela 9: Esquemas terapêuticos preferências dependendo das características e comorbidades dos pacientes hipertensos.⁵

Características dos pacientes e presença de comorbidades	Anti-hipertensivos preferenciais*	Comentários
Hipertensos em geral	Diuréticos tipo tiazídicos – IECA (ou BRA) BCC	Não necessariamente nesta ordem. São frequentemente as três classes de anti-hipertensivos mais prescritas.
Jovens	IECA (ou BRA) BB	Predominância da hiperatividade simpática e da ativação do SRAA. Atenção para o uso de IECA ou BRA para mulheres em idade fértil e eventuais problemas de disfunção erétil com o uso de BB.
Idosos	Diuréticos BCC	Predominância da hipervolemia como importante mecanismo fisiopatológico.
Raça negra	Diuréticos BCC	Predominância da hipervolemia como importante mecanismo fisiopatológico.
Gestantes	Metildopa BCC	Utilizar drogas seguras na gestação. Contra-indicados: IECA, BRA inibidores diretos da renina e espironolactona. Atenolol e prazosin devem ser evitados. Diuréticos devem ser também evitados mas podem ser usados em gestantes com HAS crônica desde que não promovam depleção de volume.
Doença coronariana	Beta-bloqueadores IECA (ou BRA) BCC	Utilizar classes que reduzem a pressão arterial, reduzam o consumo de oxigênio pelo miocárdio e possam ter efeito benéfico sobre o remodelamento cardíaco.
Insuficiência cardíaca	IECA (ou BRA) BB espironolactona	Utilizar classes que reduzem a pressão arterial e aumentam a sobrevida na insuficiência cardíaca. BB que foram testados: carvedilol, metoprolol, bisoprolol. Em caso de contra-indicação ao IECA ou BRA, a combinação de hidralazina e monocordil também aumentou a sobrevida na insuficiência cardíaca.
Diabetes	IECA (ou BRA)	IECA e BRA são nefro-protetores. Nefropatia diabética, mesmo em fases iniciais, são comuns em pacientes diabéticos.
Doença renal crônica	IECA (ou BRA) Diuréticos de alça	IECA e BRA são nefro-protetores mas atenção para os níveis de potássio. Diuréticos de alça são preferíveis aos tiazídicos quando a taxa de filtração glomerular for <30ml/min/1,73m ²

IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina

BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina II

BCC: bloqueadores dos canais de cálcio.

BB: beta-bloqueadores

* Opções preferenciais não necessariamente contraindicam o uso de outras classes. Também não significam que outras classes não possam reduzir a pressão arterial. Cabe ao médico julgar particularidades de cada paciente.

Seguimento: Embora não existam regras rígidas de retornos, a tabela 10 traz recomendações para o seguimento dos pacientes hipertensos de acordo com os níveis de pressão arterial.⁵

Tabela 10: Recomendações para o seguimento: prazos máximos para reavaliação*

Pressão arterial inicial (mmHg)**	Pressão arterial inicial (mmHg)**	Seguimento
Sistólica	Diastólica	
<130	<85	Reavaliar em um ano Estimular mudanças de estilo de vida
130–139	85–89	Reavaliar em 6 meses ** Insistir em mudanças do estilo de vida
140–159	90–99	Confirmar em 2 meses*** Considerar MAPA/MRPA
160–179	100–109	Confirmar em 1 mês*** Considerar MAPA/MRPA
≥ 180	≥ 110	Intervenção medicamentosa imediata ou reavaliar em 1 semana ***

*Modificar o esquema de seguimento de acordo com a condição clínica do paciente.

**Se as pressões sistólicas ou diastólicas forem de estágios diferentes, o seguimento recomendado deve ser definido pelo maior nível de pressão.

***Considerar intervenção de acordo com a situação clínica do paciente (fatores de risco maiores, doenças associadas e lesão em órgãos-alvo).

Para as associações de anti-hipertensivos não devem ser combinados medicamentos com mecanismos de ação similares, exceto a combinação de diuréticos tiazídicos e de alça com poupadores de potássio, para diminuir o risco de hipocalcemia. Estas associações de anti-hipertensivos (Tabela 11) podem ser feitas por meio de medicamentos em separado ou por associações disponíveis em doses fixas não disponíveis no Sistema único de Saúde).

Tabela 11: Associações reconhecidas como eficazes

Diuréticos com outros Diuréticos de diferentes mecanismos de ação
 Diuréticos com Simpatolíticos de ação central
 Diuréticos com Betabloqueadores
 Diuréticos com Inibidores da ECA
 Diuréticos com Bloqueadores do Receptor AT1 da Angiotensina II
 Diuréticos com Inibidor Direto da Renina
 Diuréticos com Bloqueadores dos canais de cálcio
 Bloqueadores dos Canais de Cálcio com Betabloqueadores
 Bloqueadores dos Canais de Cálcio com Inibidores da ECA
 Bloqueadores dos Canais de Cálcio com Bloqueadores do Receptor AT1
 Bloqueadores dos Canais de Cálcio com Inibidor Direto da Renina

A eficácia anti-hipertensiva destas diferentes associações parece ser semelhante, embora os estudos que avaliaram de forma comparativa direta o tratamento com cada uma destas combinações são poucos e sem muitos resultados conclusivos para a prática clínica. Em uma destas evidências foi comparado o impacto do tratamento da hipertensão arterial com combinação fixa de um inibidor de ECA com um diurético e com um antagonista dos canais de cálcio.^{55,56} Os resultados demonstraram que para o mesmo grau de redução da pressão arterial, a combinação do inibidor da ECA com o antagonista dos canais de cálcio foi mais eficaz em reduzir a morbidade e mortalidade cardiovasculares⁵⁵ e a progressão da doença renal.⁵⁶ Mais estudos são necessários para se ter uma posição definida se há, de fato, uma combinação que deva ser sempre preferencial.

Dentre as outras combinações possíveis, as que associam betabloqueadores e diuréticos devem ser usadas com cautela em pacientes com ou predispostos a apresentar distúrbios metabólicos, incluindo o *diabetes mellitus*.⁵⁷ **O uso da combinação de inibidor da ECA e Bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II em pacientes hipertensos além de não adicionar benefício cardiovascular quando comparada aos medicamentos usados em separado, pode aumentar muito o risco de eventos adversos⁵⁸ e, portanto, seu uso não está indicado.**^{3,5,6}

Se a meta terapêutica não for atingida com a combinação inicialmente utilizada, três condutas são possíveis de ser adotadas:⁵ a) se o resultado for parcial ou nulo, mas sem reação adversa, é recomendado aumentar a dose da combinação em uso ou associar um terceiro anti-hipertensivo de outra classe; b) quando a meta não for atingida na dose máxima preconizada, ou se surgirem eventos adversos não toleráveis, recomenda-se a substituição da combinação; c) se apesar destas iniciativas, a resposta for ainda inadequada, outros anti-hipertensivos devem ser associados (Figura 1). Se na combinação já estão sendo usados pelo menos dois medicamentos que não incluam um diurético, a associação do diurético como terceira medicação é recomendada.

10. HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

Quando o paciente não consegue obter o controle da pressão arterial com tríplice terapia otimizada, incluindo um diurético, apesar de uma boa adesão ao tratamento, caracterizamos a condição clínica como hipertensão resistente. Ela também inclui situações clínicas em que se obtém o controle pressórico com 4 ou mais anti-hipertensivos em doses otimizadas.⁵⁹

Mais recentemente, o conceito de hipertensão refratária vem ganhando destaque porque identifica um subgrupo de pacientes com hipertensão resistente que não obtém o controle pressórico mesmo com o uso regular de 5 classes de anti-hipertensivos em doses otimizadas.⁶⁰ Nestas situações, devemos obrigatoriamente avaliar a presença de fatores que possam estar dificultando o controle da pressão arterial, incluindo ingestão de sal em excesso, uso abusivo de álcool, obesidade e causas secundárias de hipertensão, tais como a apneia obstrutiva do sono, hiperaldosteronismo primário, estenose de artéria renal, entre outras.

Após a identificação, as causas devem ser corrigidas, e se não houver uma causa ou, se mesmo após a correção destes possíveis fatores não houver controle da pressão arterial, uma quarta medicação deve ser adicionada. Entre as opções, a espironolactona tem ganhado crescente notoriedade. Recentemente, o estudo *Pathway-2*⁶¹ procurou avaliar a 4ª melhor opção do tratamento anti-hipertensivo em hipertensos resistentes. Todos os pacientes estavam já em uso de diurético tipo tiazídico, inibidores ECA ou BRA e antagonistas dos canais de cálcio. Comparando três anti-hipertensivos (espironolactona, bisoprolol e doxazosina) e placebo administrados por 12 semanas cada tratamento nos mesmos pacientes de forma randômica, os autores encontraram que a espironolactona foi a medicação com maior eficácia em reduzir a pressão arterial e em alcançar o alvo terapêutico. Este achado reforça a importância da retenção de sódio na hipertensão resistente.

Obviamente, apesar de terem sido inferiores à espironolactona, podemos também utilizar simpatolíticos centrais ou de betabloqueadores ao esquema terapêutico. Se apesar dessas estratégias a pressão arterial se mantiver elevada, podemos considerar a adição de vasodilatadores diretos, como a hidralazina e minoxidil. Novos estudos, com destaque para um estudo multicêntrico brasileiro denominado (REHOT)⁶² estão em andamento para esclarecer as preferências de uso dos anti-hipertensivos em pacientes com HAS resistente.

11. HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA

Como já destacado, a hipertensão secundária ocorre em cerca de 5 a 10% dos pacientes, sendo mais frequente nos casos de hipertensão resistente.⁵ A importância da identificação de causas secundárias pode trazer benefício na melhora do controle da pressão arterial. É importante, notar, no entanto, que mesmo com o tratamento da causa que está envolvida na gênese da HAS, a boa parte dos pacientes não deixa de ser hipertensa (embora vários pacientes possam apresentar melhora significativa na pressão arterial com redução do número de anti-hipertensivos em uso). A tabela 12 mostra as principais causas de hipertensão secundária os sinais indicativos e o rastreamento diagnóstico proposto.

Tabela 12: Achados que sugerem hipertensão arterial secundária

Achados	Suspeita diagnóstica	Estudo diagnósticos adicionais
Ronco, sonolência diurna, síndrome metabólica	Apneia Obstrutiva do sono	Polissonografia
Hipertensão resistente ao tratamento e/ou com hipocalcemia e/ou com nódulo adrenal	Hiperaldosteronismo primário	Relação Aldosterona/atividade de renina plasmática
Insuficiência renal, doença cardiovascular aterosclerótica, edema, ureia elevada, creatinina elevada, proteinúria/hematúria	Doença renal parenquimatosa	Taxa de filtração glomerular, ultrassonografia renal, pesquisa de microalbuminúria ou proteinúria
Sopro sistólico/diastólico abdominal, edema pulmonar súbito, alteração de função renal por medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina	Doença renovascular	Angiografia por ressonância magnética ou tomografia computadorizada, ultrassonografia com Doppler, renograma, arteriografia renal
Uso de simpaticomiméticos, perioperatório, estresse agudo, taquicardia	Catecolaminas em excesso	Confirmar normotensão em ausência de catecolaminas
Pulsos em femorais reduzidos ou retardados, radiografias de tórax anormal	Coartação da aorta	Doppler ou tomografia computadorizada de aorta
Ganho de peso, fadiga, fraqueza, hirsutismo, amenorreia, face em "lua cheia", "corcova" dorsal, estrias purpúricas, obesidade central hipopotassemia	Síndrome de Cushing	Determinações cortisol urinário de 24 horas e cortisol matinal (8 horas) basal e 8 horas após administração de 1 mg de dexametasona às 24 horas.
Hipertensão paroxística com cefaleia, sudorese e palpitações	Feocromocitoma	Determinações de catecolaminas e seus metabólitos em sangue e urina
Fadiga, ganho de peso, perda de cabelo, hipertensão diastólica, fraqueza muscular	Hipotireoidismo	Determinações de T4 livre e TSH
Intolerância ao calor, perda de peso, palpitações, hipertensão sistólica, exoftalmia, tremores, taquicardia	Hipertireoidismo	Determinações de T4 livre e TSH

Achados	Suspeita diagnóstica	Estudo diagnósticos adicionais
Litíase urinária, osteoporose, depressão, letargia, fraqueza muscular	Hiperparatireoidismo	Determinações de cálcio sérico e PTH
Cefaleia, fadiga, problemas visuais, aumento de mãos, pés e língua.	Acromegalia	Determinação IGF1 e de hormônio do crescimento basal e durante teste de tolerância oral à glicose

12. CRISE HIPERTENSIVA

A crise hipertensiva representa a manifestação do desenvolvimento súbito do aumento da pressão arterial (definida arbitrariamente com pressão arterial diastólica ≥ 120 mmHg) sendo que na maioria das vezes essa situação reflete o controle inadequado da HAS primária. Tradicionalmente, as crises hipertensivas podem ser classificadas em emergências e urgências hipertensivas, dependendo da gravidade do acometimento dos órgãos-alvo.^{63,64}

A correta classificação é fundamental para o manejo dos pacientes. Contudo, na prática clínica, são observadas frequentes confusões na identificação de pacientes com verdadeiras crises hipertensivas bem como seus subtipos. Isto pode levar a condutas nem sempre recomendadas. Um importante conceito que o Médico Emergencista deve ter é que os níveis pressóricos na admissão não diferenciam Emergências de Urgências, mas sim o quadro clínico associado. Desta forma, temos:

Emergências hipertensivas: são situações em que o indivíduo apresenta risco imediato de vida ou de lesão definitiva em órgão-alvo, necessitando intervenção médica imediata e intensiva (Tabela 13).

Urgência hipertensiva: é uma situação de aumento importante de níveis pressóricos, sem apresentar quadro clínico de risco imediato a vida ou de dano imediato a órgãos-alvo, porém com potencial desenvolvimento de lesões, devendo o controle pressórico ser feito em 24-72 horas. Entre as condições clínicas que são associadas com a urgência hipertensiva, incluem a insuficiência coronariana crônica, a insuficiência cardíaca, a hipertensão relacionada ao perioperatório, entre outros.

Tabela 13: Emergências hipertensivas

EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

Cerebrovasculares

- Encefalopatia Hipertensiva
- Hemorragia intracerebral
- Hemorragia subaracnóide
- AVC Isquêmico

Cardiocirculatórias

- Dissecção Aguda de Aorta
- Edema Agudo de Pulmão com Insuficiência Ventricular Esquerda
- Infarto Agudo do Miocárdio
- Angina Instável

Renais

- Insuficiência Renal rapidamente progressiva

Crises adrenérgicas graves

- Crise do feocromocitoma
- Dose excessiva de drogas ilícitas (cocaína, crack, LSD)

Hipertensão na gestação

- Eclampsia
- Pré-eclâmpsia grave
- Síndrome "HELLP"*
- Hipertensão grave em final de gestação

* Síndrome HELLP: Síndrome laboratorial caracterizada pela presença de hemólise, aumento de enzimas hepáticas e plaquetopenia que acompanha casos graves de eclâmpsia.

Em Unidades de Emergências, é importante diferenciar as crises hipertensivas de outra forma muito comum de elevação aguda da PA: a **pseudocrise hipertensiva**. Nesta condição, apesar de elevação significativa da PA não há relação causal entre a hipertensão e a manifestação de desconforto. Precipitada comumente por interrupção do uso adequado de anti-hipertensivos, utilização de agentes vasoconstritores, estresse emocional, dor, desconforto e abandono de tratamento, a pseudocrise hipertensiva responde bem a terapêutica com sintomáticos e ajustes no tratamento anti-hipertensivo.

Tratamento

O manejo do paciente hipertenso em pronto socorro depende primordialmente do tipo de manifestação que a elevação da pressão arterial está causando no paciente.

Pacientes com pseudocrise hipertensiva não apresentam evidências de acometimento de órgãos-alvo, não necessitando tratamento de urgência ou emer-

gência. Devem ser tratados prioritariamente com ansiolíticos e analgésicos, além de medidas para corrigir fatores desencadeantes. Devem ser orientados sobre o diagnóstico de hipertensão e tratamento para alta hospitalar, sendo conveniente reavaliação ambulatorial precoce.

Emergência hipertensiva

O tratamento das emergências hipertensivas deve ter início imediato, com preferência para agentes hipotensores intravenosos passíveis de titulação, visando a redução rápida dos níveis pressóricos, de acordo com o quadro clínico apresentado.

Tabela 14: Tratamento das emergências hipertensivas

Indicação Clínica	Droga de escolha	Drogas que devem ser evitadas
Redução de hipertensão aguda grave	Nitroprussiato de sódio	
Isquemia miocárdica e infarto	Nitroglicerina, beta-bloqueadores*	Hidralazina, Minoxidil, Nitroprussiato
Dissecção aórtica	Nitroprussiato de sódio, esmolol/metoprolol	Hidralazina, Minoxidil
Edema agudo de pulmão/ Insuficiência cardíaca	Nitroglicerina e diurético de alça, Nitroprussiato de sódio	Hidralazina, beta-bloqueador
Hipertensão maligna	Nitroprussiato de sódio	
Estados hiperadrenérgicos (Feocromocitoma / Overdose cocaína)	Iniciar com Fentolamina A seguir Metoprolol ou nitroprussiato de sódio	Beta-bloqueadores (em overdose de cocaína)
Eclâmpsia	Hidralazina	

*Não devem ser usados se houver disfunção ventricular aguda.

Os pacientes com emergência hipertensiva devem ser internados em unidade de terapia intensiva ou pronto socorro para monitoração contínua da PA, objetivando a seguinte redução da pressão arterial:

- ↓ pressão arterial ≤ 25% na 1ª hora;
- ↓ pressão arterial para 160/100-110 mm Hg em 2-6 h
- pressão arterial em torno 135/85 mm Hg 24-48h

Pacientes com Acidente Vascular Encefálico Isquêmico devem ter redução de PA média não maior que 10-15% nas primeiras 24h (exceto nos candidatos

a trombólise que devem ter pressão arterial sistólica <185mmHg e pressão arterial diastólica <110mmHg). Pacientes com dissecção aórtica devem ter uma redução mais rápida da pressão arterial, devendo-se atingir níveis de pressão arterial sistólica próxima de 100-110mmHg e frequência cardíaca <60bpm. Isto é uma exceção em relação às demais emergências hipertensivas em virtude da alta mortalidade da dissecção aguda da aorta nas primeiras horas após início dos sintomas. Daí a necessidade de ser mais agressivo do que o habitual.

Em pacientes com terapia anti-hipertensiva parenteral, as medidas de pressão arterial devem ser frequentes (a cada 5-10min) sendo a forma invasiva (intra-arterial) que fornecerá a medida da PA batimento a batimento a forma preferível no intuito de evitar oscilações muito bruscas da PA.

As doses das medicações mais utilizadas no tratamento das emergências hipertensivas são apresentadas na tabela a seguir:

Tabela 15: Medicações anti-hipertensivas parenterais usadas no manejo da emergência hipertensiva

Medicamento	Classe	Dose	Início Ação	Duração efeito	Efeitos adversos
Nitroprussiato de sódio	Vasodilatador direto	0,25-10mcg/kg/min	Imediato	3-5min	Toxicidade pelo cianeto (rara), náuseas, vômitos, tremor muscular
Nitroglicerina	Vasodilatador direto	5-100mcg/min	3-5min	3-5min	Cefaleia, vômito, metahemoglobinemia
Metoprolol	Betabloqueador	5-15mg	5-10min	3-4horas	Bradycardia, broncoespasmo, BAVT, piora insuficiência cardíaca
Esmolol	Betabloqueador	0,3 a 0,5mg/kg em 1-3min; 50-300mcg/kg/min manutenção	1-2min	0,5-1h	Bradycardia, BAVT, Broncoespasmo
Hidralazina	Vasodilatador arterial	10-20mg	10-20min	4-6h	Taquicardia, Cefaleia
Enalapril	Inibidor da ECA	1,25-5mg a cada 6h	15.030min	6-12h	Resposta variável
Furosemida	Diurético de alça	20-40mg	5-15min	2-6h	Hipocalemia, depleção volume

Após controle inicial da emergência hipertensiva, deve ser iniciado o tratamento anti-hipertensivo por via oral (se possível) com a perspectiva de retirada da medicação intravenosa. A associação de anti-hipertensivos é frequente e os pacientes devem receber orientação para acompanhamento ambulatorial precoce por ocasião da alta hospitalar.

Urgências hipertensivas

Como já destacado, diferente das emergências, o tratamento das urgências hipertensivas deve ser iniciado com o objetivo de obter o controle da PA em 24-72h. O manejo deve ser feito com drogas por via oral, proporcionando redução mais lenta dos níveis pressóricos.

Tabela 16: Medicções anti-hipertensivas orais mais usadas no manejo da urgência hipertensiva

Medicamento	Classe	Dose	Início Ação	Duração efeito	Efeitos adversos
Captopril	iECA	6,25-50mg	15-30min	6-12h	Piora função renal
Clonidina	Alfa-agonista central	0,1-0,2mg inicial 0,1mg/h até 0,8mg	30-60min	2-4h	Tontura, boca seca, sonolência, rebote com suspensão abrupta
Minoxidil	Vasodilatador direto	5-10mg	30min – 2h	8-24h	Taquicardia, retenção hídrica
Prazosin	Alfa1-bloqueador	1-2mg	1-2h	8-24h	Síncope, taquicardia

iECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina

As medicações em negrito estão disponíveis no Sistema único de Saúde.

Se houver relato de suspensão recente de anti-hipertensivos, é necessário reiniciar os medicamentos de uso habitual do paciente, e reavaliar níveis pressóricos em 3-6 horas. Caso haja melhora, o paciente pode ser encaminhado para reavaliação ambulatorial breve.

Se houver suspeita de iminente piora clínica, ou se o acompanhamento ambulatorial breve não for possível, considerar internação hospitalar por 24-72h para iniciar controle pressórico.

Apesar de ter sido largamente utilizada no meio médico como tratamento para urgências hipertensivas, **a nifedipina na forma sublingual deve ser proscrita do arsenal terapêutico principalmente pelo fato de que por esta via a medicação**

não se mostrou segura (há descrição de complicações graves associadas à hipotensão refratária tais como o acidente vascular cerebral e a insuficiência renal aguda).

13. PARTICULARIDADES DO MANEJO DA HIPERTENSÃO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Algumas particularidades em relação ao atendimento do paciente hipertenso no Sistema Único de Saúde (SUS) precisam ser destacados:

1) INTEGRALIDADE DA ATENÇÃO

2) MULTIDISCIPLINARIDADE

3) **Monitorização da pressão arterial:** Frequentemente, a MAPA e a medida residencial da pressão arterial não estão disponíveis ou são de difícil acesso na atenção primária. Desta forma, é importante que o paciente hipertenso faça medidas com técnica padronizada no próprio posto de saúde fora do período de consulta. Isto pode ajudar o médico a avaliar o tratamento anti-hipertensivo de forma mais abrangente e eficaz.

4) **Prescrição de medicações da cesta básica:** Para aumentar a adesão e não gerar gastos para os pacientes, a equipe médica deve prescrever medicações disponíveis de forma gratuita na rede básica de saúde (destacados ao longo do texto). Embora nem todas as classes estejam contempladas, esta “cesta básica” de medicações permite o tratamento adequado da imensa maioria dos hipertensos que são atendidos no SUS (incluindo pacientes com comorbidades e gestantes).

5) **Quando encaminhar um paciente hipertenso para um centro secundário/terciário?** Dados preliminares de um estudo multicêntrico Brasileiro denominado REHOT⁶² mostram que 85% dos pacientes hipertensos estágio 2 ou 3 (pressão arterial >160x100mmHg) controlam a pressão arterial com até 3 classes de anti-hipertensivos (disponíveis no Sistema Único de Saúde) em doses otimizadas e em uso regular. Portanto, a grande maioria dos pacientes hipertensos pode e deve ser tratada na Atenção Primária de Saúde. Um erro frequente de encaminhamento para serviços secundários e terciários é por falsa suspeita de hipertensão resistente. Na maioria das vezes observa-se doses não otimizadas de medicações e má adesão ao tratamento. Desta forma, um esforço no sentido de adequar a prescrição e aumentar a adesão medicamentosa (contando com o apoio da equipe multidisciplinar) podem fazer a diferença na melhoria do controle pressórico. Dito isto, as principais indicações para encaminhar pacientes para centros secundários e terciários incluem a avaliação e tratamento do paciente com forte suspeita de hipertensão resistente ou de causas secundárias de hipertensão.

14. QUADRO-RESUMO DESTACANDO PONTOS IMPORTANTES:

Quadro-resumo destacando pontos importantes:

→ A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica muito comum responsável por cerca de 40% da mortalidade cardiovascular, estando muito na frente de fatores como o tabagismo (~14%) e alterações da glicemia incluindo o diabetes (8,8%).

→ Apesar de muito comum, a taxa atual de controle da pressão arterial está muito abaixo do ideal (no Brasil, cerca de 20%).

→ A avaliação integral do paciente hipertenso incluindo a história clínica, exame físico, medida correta da pressão arterial e exames laboratoriais de rotina permitirá a correta estratificação e abordagem do paciente hipertenso.

→ A meta pressórica a ser atingida deve ser baseada no risco cardiovascular do paciente hipertenso.

→ O tratamento não medicamentoso deve ser enfatizado para todos os pacientes hipertensos e reforçada sempre que necessário para que ocorra uma melhora na adesão à longo prazo.

→ Não existe uma melhor monoterapia que seja válida para todos os pacientes hipertensos. É preciso levar em consideração Idade, raça e comorbidades no momento da escolha terapêutica. As três principais classes de anti-hipertensivos utilizadas no tratamento da HAS são os diuréticos, inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ou os bloqueadores do receptor AT1 da Angiotensina II) e os antagonistas dos canais de cálcio (ACC). Outras classes podem ser consideradas dependendo das condições clínicas associadas.

→ O uso de combinações deve ser feita para pacientes estágio 1 de alto risco cardiovascular ou pacientes hipertensos estágios 2 e 3. Não existem conclusões definitivas da existência de uma melhor combinação de anti-hipertensivos. Não combinar IECA e BRA no mesmo paciente por causa dos efeitos adversos potenciais, incluindo a hipercalemia.

→ Dados de um importante estudo Brasileiro mostram que 85% dos pacientes com estágio 2 e 3 (>160/100mmHg) conseguem o controle da pressão arterial utilizando regularmente doses otimizadas de até 3 anti-hipertensivos (disponíveis no Sistema Único de Saúde). Um erro frequente de encaminhamento ao centro terciário por falsa suspeita de hipertensão resistente são doses não otimizadas de medicações e má adesão ao tratamento.

→ Atenção para dados da história, comportamento da pressão arterial e achados laboratoriais que possam sugerir a presença de uma causa secundária de HAS. Avaliar o encaminhamento para centro de referência para continuidade da investigação.

→ Na suspeita de uma crise hipertensiva, o mais importante para a correta classificação entre emergência e urgência hipertensiva não é o valor da pressão arterial per se, mas sim o quadro clínico que acompanha o aumento da pressão. Uma correta interpretação evitará erros no manejo destes pacientes.

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Toledo JY, Povoas RMS. Hipertensão Arterial. Conceitos Básicos: Epidemiologia e Fisiopatologia. Tratado de Cardiologia SOCESP, 2015, 3ed. Editora Manole, página 424-435.
2. Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am Heart J.* 1999 Sep;138(3 Pt 2):205-10.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 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 Feb 5;311(5):507-20. Erratum in: *JAMA.* 2014 May 7;311(17):1809.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002 Dec 14;360(9349):1903-13. Erratum in: *Lancet.* 2003 Mar 22;361(9362):1060.
5. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2016 (in press).
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management

of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.

7. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-e360.
8. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1067-74.
9. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-223.
10. Crim MT, Yoon SS, Ortiz E, Wall HK, Schober S, Gillespie C, Sorlie P, Keenan N, Labarthe D, Hong Y. National surveillance definitions for hypertension prevalence and control among adults. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:343-351.
11. Ramirez MO, Pino CT, Furiasse LV, Lee AJ, Fowkes FG. Paraguayan National Blood Pressure Study: prevalence of hypertension in the general population. *J Hum Hypertens*. 1995 Nov;9(11):891-7.
12. Cordeiro R, Peñaloza ER, Donalisio MR. Incidence of high blood pressure in a group of tannery workers in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2004 Jul-Aug;20(4):1121-4.
13. Scala LCN, Magalhães LBNC, Machado CA. Epidemiologia e prevenção primária da hipertensão arterial. In: Moreira MCV, Montenegro ST, de Paola AAV (Eds). Livro-Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Ed Manole 2015, 2ª edição, página 862-868

14. Landsberg et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment--a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension. *Obesity* (Silver Spring). 2013 Jan;21(1):8-24.
15. Drummond M, Barros MBA. Social Inequalities in Adult Mortality in Sao Paulo city. *Rev Bras Epidemiol* 1999;2(1/2):34-49.
16. Theodore RF, Broadbent J, Nagin D, Ambler A, Hogan S, Ramrakha S, Cutfield W, Williams MJ, Harrington H, Moffitt TE, Caspi A, Milne B, Poulton R. Childhood to Early-Midlife Systolic Blood Pressure Trajectories: Early-Life Predictors, Effect Modifiers, and Adult Cardiovascular Outcomes. *Hypertension*. 2015 Dec;66(6):1108-15.
17. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, Vikse BE. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):273-83.
18. Oliveira CM, Pereira AC, de Andrade M, Soler JM, Krieger JE. Heritability of cardiovascular risk factors in a Brazilian population: Baependi Heart Study. *BMC Medical Genetics* 2008, 9: 32.
19. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 4;139(9):761-76.
20. Levey AS, Stevens LA, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150:604-612.
21. Ministério da Saúde. Critérios e parâmetros para o planejamento e programação de ações e serviços de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – Série Parâmetros SUS volume 1, 2015
22. V Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA). *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(3 supl.3): 1-24.
23. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.

24. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–2116.
25. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Cher-tow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM; SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82.
26. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, et al.; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016 Aug 26. pii: S0140-6736(16)31326-5. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31326-5. [Epub ahead of print]
27. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS, Coresh J, Selvin E. Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocar-dial Damage, and Cardiac Events: Implications for Blood Pressure Control. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug 25. pii: S0735-1097(16)34922-1. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.754. [Epub ahead of print]
28. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S; HOPE-3 In-vestigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 Apr 2. [Epub ahead of print]
29. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcome in high-risk hypertensive patients to an-giotensin-converting enzyme inhibi-tor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 228:2981-97.
30. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Trialist's Colla-boration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*, 2000; 356: 1955–64.

31. Ferrari R, Boersma E. The impact of ACE inhibition on all-cause and cardiovascular mortality in contemporary hypertension trials: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(6):705-17.51.
32. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2088-97.
33. Zaiken K, Hudd TR, Cheng JW. A review of the use of angiotensin receptor blockers for the prevention of cardiovascular events in patients with essential hypertension without compelling indications. *Ann Pharmacother.* 2013;47(5):686-93.
34. Chen GJ, Yang MS. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(3):e57854.
35. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11: doi:10.1002/14651858.
36. Jaques H. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE guideline on hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34(6):406-8.
37. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies *BMJ.* 2009; 338:b1665.
38. Ernst ME, Mann SJ. Diuretics in the treatment of hypertension. *Semin Nephrol.* 2011 Nov;31(6):495-502.
39. Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME. Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives? *Curr Opin Cardiol.* 2013 Jul;28(4):426-32.
40. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension.* 2004 Jan;43(1):4-9.

41. Giorgi DMA, Lima JJG, Ribeiro JM. Tratamento Farmacológico. In Hipertensão Arterial. Bases Fisiopatológicas e Prática Clínica. Krieger EM, Lopes HF, Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM, Giorgi DMA, Lima JJG, Irigoyen MCC, Drager LF. Editora Atheneu, São Paulo, 523-544, 2013.
42. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, Wu KD, Tu YK, Chien KL. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6008.
43. Alfie J, Aparicio LS, Waisman GD. Current strategies to achieve further cardiac and renal protection through enhanced renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Rev Recent Clin Trials*. 2011;6(2):134-46.
44. St Peter WL, Odum LE, Whaley-Connell AT. To RAS or not to RAS? The evidence for and cautions with renin-angiotensin system inhibition in patients with diabetic kidney disease. *Pharmacotherapy*. 2013;33(5):496-514.
45. Verdecchia P, Angeli F, Repaci S, Mazzotta G, Gentile G, Reboldi G. Comparative assessment of angiotensin receptor blockers in different clinical settings. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:939-48.
46. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-878.
47. Helfand M, Peterson K, Christensen V, Dana T, Thakurta S. Drug Class Review: Beta Adrenergic Blockers: Final Report Update 4 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009.
48. Frishman WH. β -Adrenergic blockade in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(4):310-9.
49. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11: doi:10.1002/14651858.
50. Chrysant SG, Chrysant GS. Current status of β -blockers for the treatment of hypertension: an update. *Drugs Today (Barc)*. 2012;48(5):353-66.

51. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta-blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007;100:1254-62.
52. Morganti A, Lonati C. Aliskiren: the first direct renin inhibitor available for clinical use. *J Nephrol.* 2011;24(5):541-9.
53. Pimenta E, Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):453-63.
54. Mancia G, Grassi G. Individualization of antihypertensive drug treatment. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 2:S301-6.
55. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28.
56. Bakris GL, Sarafi PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA, for the ACCOMPLISH Trial investigators* Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a pre-specified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173-81.
57. Richards TR, Tobe SW. Combining Other Antihypertensive Drugs With β -Blockers in Hypertension: A Focus on Safety and Tolerability. *Can J Cardiol.* 2014 ;30(5 Suppl):S42-6.
58. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. ONTARGET investigators Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9638):547-53.
59. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008;117(25):e510-26.

60. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, Co-field SS, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(1):7-12.
61. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
62. ReHOT Investigators, Krieger EM, Drager LF, Giorgi DM, Krieger JE, Pereira AC, Barreto-Filho JA, da Rocha Nogueira A, Mill JG. Resistant hypertension optimal treatment trial: a randomized controlled trial. *Clin Cardiol*. 2014 Jan;37(1):1-6. doi: 10.1002/clc.22228.
63. Johnson W, Nguyen ML, Patel R. Hypertension Crisis in the Emergency Department. *Cardiol Clin*. 2012; 30:533-543.
64. Baumann BM, Cline DM, Pimenta E. Treatment of hypertension in the emergency department. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2011; 5(5): 366-377.

