

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JANAINA FRAGA DE CARVALHO

**PROTOCOLO DE SCREENING PARA DETERMINAÇÃO DE PREVALÊNCIA DA
HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE APARENTE, HIPERTENSÃO
ARTERIAL RESISTENTE VERDADEIRA E PSEUDORRESISTENTE**

MACEIÓ

2019

JANAINA FRAGA DE CARVALHO

**PROTOCOLO DE SCREENING PARA DETERMINAÇÃO DE PREVALÊNCIA DA
HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE APARENTE, HIPERTENSÃO
ARTERIAL RESISTENTE VERDADEIRA E PSEUDORRESISTENTE**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientação: Prof.^a Dr.^a. Sabrina Joany Felizardo Neves

MACEIÓ

2019

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário Responsável: Marcelino de Carvalho

- C331p Carvalho, Janaina Fraga de.
Protocolo de screening para determinação da prevalência da hipertensão arterial resistente aparente, hipertensão arterial resistente verdadeira e pseudorresistente / Janaina Fraga de Carvalho. – 2019.
60 f. : il.
- Orientadora: Sabrina Joany Felizardo Neves.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem e Farmácia. Maceió, 2019.
- Bibliografia: f. 48-54.
Apêndice: f. 55-56.
Anexos: f. 57-60.
1. Hipertensão - Prevalência. 2. Pressão arterial. 3. Testes obrigatórios. I. Título.

CDU: 616.12-008.331.1



Ata de Exame de Dissertação

Aos vinte e seis dias do mês de abril de 2019, às treze horas e trinta minutos, reuniu-se na Sala 204 do PPGCF/UFAL, a banca examinadora composta pelas docentes doutoras e pelo docente doutor, Sabrina Joany Felizardo Neves; Alfredo Dias de Oliveira Filho e Maria das Graças Leopardi Gonçalves, para o exame de defesa da dissertação intitulada: "**Prevalência da Hipertensão Arterial Resistente Aparente, Hipertensão Arterial Resistente Verdadeira e Pseudorresistente: Um Protocolo Screening**", elaborada pela mestranda **Janaina Fraga de Carvalho**, regularmente matriculada no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Nível Mestrado, sob a orientação da Profa. Dra. **Sabrina Joany Felizardo Neves**, que presidiu os trabalhos. Após apresentação por 35 minutos, a mestranda foi arguida pela banca. Em seguida, reunidos em sessão secreta às 15:1 horas, os examinadores consideram a dissertação APROVADA OU () APROVADA COM RESTRIÇÃO, emitindo o seguinte parecer: _____

Nada mais havendo a tratar, a sessão foi encerrada às 15:20 horas e eu, Daniel de Brito Ricarte, Secretário do PPGCF, Mestrado, lavrei a presente ata que segue assinada pela Banca Examinadora e pela Mestranda. |

Presidente (Orientadora): Profa. Dra. Sabrina Joany Felizardo Neves

Sabrina Joany F. Neves CPF: _____

Examinador Interno: Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho

Alfredo Dias de O. Filho CPF: _____

Examinadora Externa: Profa. Dra. Maria das Graças Leopardi Gonçalves

Maria das Graças Leopardi Gonçalves CPF: _____

Mestranda: Janaina Fraga de Carvalho

Janaina Fraga de Carvalho CPF: _____

Dedico esse Trabalho de Conclusão do Mestrado primeiramente a **Deus** que esteve presente em todos os momentos da minha vida e a todas as pessoas que sempre se fizeram presentes nos momentos mais importantes e difíceis nesta jornada em especial as minhas filhas Maria Ester e Mariana e meu Marido Rico.

Amo genuinamente cada um de vocês!!!!

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer em primeiro lugar a DEUS, por guiar sempre minha vida de acordo com seus planos, mostrando todos os caminhos que devo seguir para realizar meus maiores sonhos onde confiei e me entreguei desde o processo seletivo; Aos meus Pais, GEILDA e PACHECO, pela educação maravilhosa que a mim foi dada;

As minhas filhas maravilhosas ESTER e MARIANA que o senhor me entregou para cuidar e mesmo sendo tão pequeninas sentiram saudade, choraram e mesmo assim deram-me força em momentos tão difíceis. Ao meu grande Amor RICARDO que diante das dificuldades incentivou-me e orou dando-me força e dizendo o quanto eu era capaz. Obrigada pela sua paciência. Aos meus irmãos ANGÉLICA, JAIRO e CLAUDINHA e aos meus sobrinhos JUJU, VINÍCIUS, MAJU E MALU que tanto amo. Aos meus sogros GRAÇA E TAVARES pelo incentivo e por não deixar desistir.

A prefeitura de CARUARU por ter permitido ausentar-me para as idas a Universidade. Aos amigos do mestrado pelo carinho e compreensão e ajuda. Aos professores do Mestrado das disciplinas cursadas pelo apoio e dedicação. A MIXFARMA que compreendeu minhas ausências. A comunidade cristã da igreja Episcopal Carismática do Oleiro que a todo tempo esteve orando por mim. Ao Prof. ALFREDO DIAS, por todos os ensinamentos e conselhos e a Profa. MARIA DAS GRAÇAS LEOPARDI em fazer parte desta história.

A minha orientadora, professora e amiga SABRINA NEVES, pela paciência, cuidado, confiança e dedicação em toda minha trajetória acadêmica, que com certeza depois de Deus eu jamais teria conseguido e a minha amiga farmacêutica ROSILEIDE ZEFERINO que na reta final me ajudou e incentivou muito. A DANIEL RICARTE que com todo o seu cuidado e profissionalismo orientou, tirou dúvidas, manteve-me informada durante todo o mestrado, compreendendo a distância física. Muito obrigada.

Quero dizer a todos que me ajudaram na realização deste sonho que há 18 anos deixei para trás o meu MUITO OBRIGADA por TUDO!

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

Marthin Luther King

RESUMO

A Hipertensão Arterial Resistente (HAR) é definida como permanência da pressão arterial (PA) acima das metas recomendadas $\geq 140/90$ mmHg com o uso de três ou mais medicamentos anti-hipertensivos sendo um deles diurético, ou quando o paciente está em uso de quatro ou mais fármacos, mesmo com a PA controlada. A prevalência da HAR tem sido superestimada devido a ocorrência da hipertensão arterial pseudoresistente (HAPR) que está associada a fatores como medida inadequada da PA, efeito do jaleco branco, uso de farmacoterapia inadequada e não adesão ao tratamento. O presente estudo teve como objetivo determinar por meio de um protocolo de screening a prevalência da Hipertensão Arterial Resistente Aparente (HARa), Hipertensão Arterial Resistente (HAR) Verdadeira e Hipertensão Arterial Pseudoessistente (HAPR) em serviços de atenção primária e especializada. Foi realizado um estudo transversal com pacientes atendidos na atenção primária e especializada em Maceió – Brasil. Foram incluídos na pesquisa pacientes com diagnóstico de hipertensão e em tratamento anti-hipertensivo. A coleta de dados aconteceu no momento da dispensação do medicamento e contou com aplicação de formulários sociodemográficos e adesão terapêutica, valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) por meio de duas medidas da PA com intervalo de 10min e Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) para exclusão da síndrome do jaleco branco. Em seguida analisou-se a adesão terapêutica por meio da escala de adesão de Morisky-Green-Levine e avaliação do esquema terapêutico anti-hipertensivo por meio do Medication Appropriateness Index (MAI). Foi elaborado um banco de dados no Epi info 6.04 e as análises ocorreram no SPSS for Windows Versão 13.0 e Stata 13.1, análises estatísticas descritivas (média, mediana, mínima, máxima, dispersão e escala de perda, assim como Qui-quadrado de Pearson, Teste de T para amostras independentes e ANOVA. O nível de significância adotado foi $p < 0.05$. Dos 439 pacientes incluídos neste estudo, 54,4% não apresentaram PA controlada, a taxa de não adesão foi de 70,2% e IRT 66,7%. As taxas de prevalência para HARa, HAR verdadeira e HAPR foram de 14,3%, 3,0% e 11,3% respectivamente. Dentre os casos de HAPR, 9,7% foram causados por baixa adesão ao tratamento. Os pacientes com HARa possuíam 14,1 mmHg de PAS ($p=0,00$) e 5,2 mmHg de PAD ($p=0,00$) a mais do que aqueles com HAS AMBULATORIAL, evidenciando a importância da identificação dos fatores pseudo-resistência desde o início do tratamento. O delineamento desse protocolo permitiu a identificação de distintos subgrupos de pacientes, permitindo que se encontrassem prevalências de HAR e HAPR específicas, o que culminou em prevalências mais reduzidas do que as encontradas regularmente na literatura.

Palavras-chave: hipertensão resistente; prevalência; pressão arterial

ABSTRACT

Resistant Hypertension (RHTN) is defined as a persistence of blood pressure (BP) above the recommended targets $\geq 140/90$ mmHg with the use of three or more antihypertensive drugs, one of them being diuretic or using four or more drugs even with controlled BP. However, the prevalence of RHTN has been overestimated due to the occurrence of pseudoresistant arterial hypertension (pRHTN) associated with factors such as inadequate BP measurement, effect of the white coat, inadequate pharmacotherapy and non-adherence. The present study aimed to determine by means of a screening protocol the apparent resistant hypertension, Resistant hypertension (RHTN) and Pseudoresistant Hypertension (pRHTN) through clinical screening in primary and specialized care services. A cross-sectional study was carried out with patients attending primary and specialized care in Maceió - Brazil, Patients with a diagnosis of hypertension on antihypertensive treatment were included in the study. Data collection took place at the time of dispensing the medication and had the application of socio-demographic forms and therapeutic adherence, values of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) by means of two BP measurements with an interval of 10 minutes and Monitoring Ambulatory Blood Pressure (MABP) in the exclusion of white lab coat syndrome. Then it was analyzed therapeutic adherence was then analyzed using the Morisky-Green-Levine scale of adherence and antihypertensive regimen by the Medication Appropriateness Index (MAI). A database was prepared in Epi info 6.04 and analyzes were performed in SPS for Windows Version 13.0 and Stata 13.1, descriptive statistical analyzes (mean, median, minimum, maximum, dispersion and scale of loss, as well as Pearson's Chi-square, T test for independent samples and ANOVA. The significance level adopted was $p < 0.05$. A total of 439 patients included in this study, 54.4% did not present controlled BP, the non-compliance rate was 70.2% and the IRT was 66,7%. The prevalence rates for aRHTN, true RHTN and pRHTN were 14.3%, 3.0% and 11.3% respectively. Among the cases of pRHTN, 9.7% were caused by poor adherence to the treatment. Patients with aRHTN had 14.1 mmHg of SBP ($p = 0.00$) and 5.2 mmHg of DBP ($p = 0.00$) more than those with AMBULATORIAL systemic arterial hypertension (SAH), evidencing the importance of identifying the factors pseudoresistance since the beginning of treatment. The design of this protocol allowed the identification of different subgroups of patients, allowing the occurrence of specific RHTN and pRHTN prevalence, which culminated in lower prevalences than those found regularly in the literature

Keywords: resistant hypertension; prevalence; blood pressure

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade.....	17
Quadro 2 - Causas da Hipertensão Pseudoresistente.....	20
Figura 1 - Prognóstico dos pacientes com hipertensão do jaleco branco comparada com nomotensão verdadeira.....	22
Quadro 3 - Perguntas que compõe o teste de Morisky e classificação dos tipos de comportamento de baixo grau de adesão, indicados por respostas afirmativas	26
Quadro 4 - Estratificação de risco de paciente hipertenso com fatores de risco adicionais, presença de LOA e DCV	27
Quadro 5 - Decisão terapêutica segundo risco cardiovascular	28
Quadro 6 - Classes de anti-hipertensivos disponíveis na prática clínica	28
Figura 2 - Esquema preferencial de associações de medicamentos, de acordo com mecanismos de ação e sinergia	29
Figura 3 - Protocolo de Screening de Hipertensão Arterial Resistente Aparente, Hipertensão Arterial Resistente e Hipertensão Arterial Pseudo Resistente em pacientes ambulatoriais da Atenção Primária e Atenção Especializada, Maceió-AL.....	37
Figura 4 – Prevalência dos subtipos de Hipertensão arterial resistente aparente em pacientes ambulatoriais da atenção primária e atenção especializada, Maceió-Al	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores relacionados a não adesão ao tratamento (WHO, 2003)	24
Tabela 2. Classificação, prevalência e médias de PAS e PAD, segundo subtipos de HAS em pacientes ambulatoriais da atenção primária e atenção especializada, Maceió-Al.....	42
Tabela 3. Perfil Socio demográfico e de saúde segundo subtipos de HAS em pacientes ambulatoriais da atenção primária e atenção especializada, Maceió-Al.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Antiinflamatórios não esteróide
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
DCV	Doença Cardiovascular
HAPR	Hipertensão Arterial Pseudoresistente
HAR	Hipertensão Arterial Resistente
HARa	Hipertensão Arterial Resistente Aparente
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
IRT	Inadequação do Regime Terapêutico
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MRPA	Monitorização Residencial de Pressão Arterial
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
SJB	Síndrome do jaleco Branco
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Hipertensão arterial sistêmica	16
2.2 Hipertensão arterial resistente	18
2.3 Hipertensão arterial pseudorresistente	20
2.3.1 Medida inadequada da pressão arterial	21
2.3.2 Síndrome do jaleco branco	21
2.3.3 Adesão terapêutica	23
2.3.4 Inadequação do regime terapêutico	27
3. OBJETIVO	31
3.1 Objetivo geral	31
4. ARTIGO	32
4.1 Artigo 1	32
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
APÊNDICE A	61
ANEXO A – Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)	64
ANEXO B - Termo De Consetimento Livre E Esclarecido	65

1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos, com valores iguais ou acima de 140mmHg e/ou 90mmHg para pressão sistólica e diastólica respectivamente, sendo considerada a mais frequente das doenças cardiovasculares (DCV), de alta prevalência no Brasil (32,5%) e com projeção mundial para que em 2025, cerca de 1,56 bilhões de pessoas estejam portadoras dessa morbidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016; KEARNEY, P.M. *et al.*, 2005).

Por ser uma doença crônica silenciosa e na maioria dos casos assintomática, a HAS tem na elevação da pressão arterial (PA) elemento chave. A origem desta elevação deve ser investigada, pois pode estar relacionada a diversos fatores de risco como idade elevada, sexo feminino, pessoas de raça negra/cor preta, excesso de peso e obesidade, consumo excessivo de sódio, ingestão crônica e/ou abusiva de álcool, sedentarismo, adultos com baixo nível de escolaridade, predisposição genética e estresse. (ARMSTRONG, A. W.; ARMSTRONG, E. J.; ROCCO, T. P, 2009).

Entretanto, diversos estudos ainda vêm sendo desenvolvidos, pois seu agravo, isto é, o risco de ser um hipertenso resistente, tem apresentado dados alarmantes. A hipertensão arterial resistente (HAR) se caracteriza no insucesso do tratamento farmacológico, ou seja, PA descontrolada, a despeito do uso de três fármacos anti-hipertensivos em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente diurético, assim como uso de quatro ou mais anti-hipertensivos mesmo que mantenha a PA controlada (PIMENTA; GADDAM; OPARIL, 2008; CALHOUM, 2008).

A prevalência da HAR é muitas vezes superestimada, o que configura um problema, sendo uma condição clínica grave que necessita de intervenções mais invasivas bem como utilização de uma quantidade maior de medicamentos. Desta forma a hipertensão arterial resistente verdadeira deverá ser identificada através do acompanhamento clínico e exclusão hipertensão arterial pseudo-resistente (HAPR). A esse respeito, o termo hipertensão resistente aparente (HARa) tem sido usado para identificar a falta de controle “aparente” com base apenas no número de medicamentos sem a exclusão dos fatores de pseudorresistência (CALHOUM, D.A. *et al.*, 2018).

A hipertensão arterial Pseudoessistente consiste na falsa resistência ao controle da pressão arterial causada pela não adesão ao regime terapêutico, má técnica de medição da PA, síndrome do jaleco branco e esquema terapêutico inadequado. (JUDD, E; CALHOUN, DA., 2014).

Freitas *et al.* (2015) em estudo com idosos hipertensos, concluíram que adesão terapêutica se define como sendo o estado comportamental do paciente frente as recomendações médicas ou de outros profissionais de saúde no uso correto do tratamento medicamentoso prescrito, adoção de dietas, comparecimento regular as consultas e mudança no estilo de vida (FREITAS, J.G., NIELSON, S.E., PORTO, C.C., 2015).

São diversos os fatores que influenciam na adesão terapêutica insatisfatória tais como: os relacionados a doença (cronicidade, gravidade e ausência de sintomatologia), ao paciente (idade, sexo, escolaridade, estado civil, etnia e nível socioeconômico), a cultura (religião), ao tratamento (terapêutica complexa, custo, efeitos colaterais e secundários), acesso, distância e tempo de atendimento, modo de relação médico-paciente e estado emocional do paciente (BANE, C; HUGHES, C. M.; MCELNAY, J. C., 2006; OSHIRO, M. L., 2007; DIAS, A.M. *et al.*, 2011)

Outro fator associado a HAPR relaciona-se a má técnica de medição da PA, neste sentido, erros comuns ocorrem durante as medições rotineiras da pressão arterial que raramente são seguidas. A medida deverá ser realizada por médicos e profissionais de saúde capacitados, o paciente deverá estar em repouso de 3 a 5 minutos e instruído para que não converse durante a medição. Manguito no tamanho adequado, colocado diretamente no braço e sua deflação de forma lenta e uso de equipamento validado e calibrado anualmente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

De acordo com Bhatt *et al.*, medidas imprecisas de PA obtidas rotineiramente superestimam a prevalência da HAPR em 33%. Desta forma para confirmação do diagnóstico de pacientes com PA elevada e persistente, recomenda-se a realização da medida de PA fora do consultório, preferencialmente por meio do monitoramento ambulatorial da Pressão Arterial – MAPA (BHATT, H. *et al.*, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Este procedimento permite a identificação da pseudorresistência relacionada a síndrome do jaleco branco, que ocorre quando o paciente apresenta PA elevada no consultório em

comparação a PA normal na MAPA. Sua prevalência de acordo com de La Sierra *et al.* foi de 37,5% entre 8295 pessoas com HAR descontrolado. Da mesma forma, em estudo prospectivo de coorte a prevalência da hipertensão do jaleco branco foi de 39% (DE LA SIERRA, *et al.*, 2011; SALLES, C. F.; CARDOSO, C.R.; MUXFELDT, E. S. *et al.*, 2008).

Outra causa comum de pseudo-resistência é a inadequação do regime terapêutico (IRT). Não há uma definição clara, mas estudos acerca da farmacoterapia em idosos, realizada por Yang *et al.* e doenças crônicas por O'Conner, no que diz respeito às condições relacionadas ao tratamento medicamentoso incorreto, insuficiente ou desnecessário configuram uma IRT (YANG, P.J. *et al.*, 2015; O'CONNOR, M. N.; GALLAGHER, P.; O'MAHONY, D., 2012)

A adequação do regime terapêutico foi sistematizada pela primeira vez por Halnon *et al.* As inadequações foram categorizadas em indicação incorreta, inefetividade, dosagem inadequada, contra-indicação, duplicação terapêutica, duração do tratamento inadequada, interação medicamentosa, entre outros. Duas outras categorias foram adicionadas, tais como uso de tratamento não baseado em evidência e inércia clínica (HANLON, J. T. *et al.*, 1992; STEINMAN *et al.*, 2006; HANLON, J.T.; SCHMADER, K.E *et al.*, 2013).

Desta forma, o tratamento medicamentoso deve ser iniciado com monoterapia preferencialmente diuréticos como clortalidona, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores de canais de cálcio ou betabloqueadores da angiotensina II. Não havendo o controle da PA, mesmo após substituição, recomenda-se a associação de medicamentos com mecanismos de ação diferentes, exceto diuréticos tiazídicos e de alça com poupadores de potássio. Não atingindo o objetivo da terapia no controle da PA, pode-se ajustar até a dose máxima. A associação da espirinolactona é indicada no caso da HAR (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Este procedimento é reforçado por pesquisas baseadas em evidências que demonstraram que o aumento na intensidade terapêutica de medicamentos anti-hipertensivos durante o curso do tratamento resulta em melhor controle da PA, ou seja, há necessidade de reavaliação médica periódica para estes pacientes (APPEL, L. J. *et al.*, 2010; HO, P. M. *et al.*, 2008).

Apesar do entendimento das definições de HAR e HAPR, a prevalência destas duas situações clínicas não é consenso, assim como a metodologia empregada. Desta forma o presente estudo realizou a determinação destas prevalências por meio de um protocolo de

screening através de uma triagem clínica de modo a ampliar a identificação da verdadeira hipertensão resistente excluindo todos os fatores de pseudorresistência.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

Frequentemente a HAS associa-se a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos alvo, agravando-se pela presença de outros fatores, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Além desses fatores e da fisiopatologia subjacente, o controle da PA também se relaciona com o comportamento aderente do paciente, a presença de comorbidade, o conhecimento sobre a doença o que dificulta sua rápida e precisa detecção, além dos padrões de tratamento e dos sistemas de saúde (KNIGHT, E. L., et al; SILVA, D. A. S.; PETROSKI, E. L.; PERES, M. A., 2013; NAKASHIMA, T. *et al.*, 2015). É de fácil detecção a PA e sua medição torna-se elemento chave para estabelecer o diagnóstico da HAS. Sua classificação está descrita conforme Quadro 1.

No Brasil, a hipertensão arterial (HA) atinge 32,5% da população adulta (SCALA, C.L.; MAGALHÃES, L.B.; MACHADO, A., 2015), no entanto, sua prevalência varia de acordo com a população estudada e o método de avaliação. Dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2017, informam que a prevalência de HA autorreferida em adultos com idade igual ou maior que 18 anos, residentes nas capitais do País e do distrito Federal passou de 22,6% em 2006 para 24,3% em 2017 (BRASIL, 2018a).

Quadro 1 – Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade

Classificação	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121-139	81-89
Hipertensão estágio 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 – 179	100 - 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Quando a PAS e a PAD situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA.		

Considera-se hipertensão sistólica isolada se PAS ≥ 140 mm Hg e PAD < 90 mm Hg, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2 e 3.

*Fonte adaptada da VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2016.

Os fatores relacionados a esta prevalência de HAS foram: idade mais avançada, atingindo 60,9% em adultos maiores de 65 anos e escolaridade, tendo diminuído 14,8 % em pessoas de maior escolaridade, 12 anos ou mais de estudo. Segundo sexo é maior entre as mulheres quando comparadas aos homens, 26,4% e 21,7% respectivamente (BRASIL, 2018a).

O impacto social e econômico da HAS é relevante. Em 2016 ocorreram 1.309.774 óbitos no Brasil, destes, 27,64% decorrentes de DCV segundo dados mais recentes disponíveis no DATASUS (BRASIL, 2018b). Azambuja *et al.* estimaram, a partir das bases de dados nacionais vinculadas ao DATASUS e Previdência Social um custo anual de R\$ 30,8 bilhões (36,4% para a saúde, 8,4% para o seguro social e reembolso por empregadores e 55,2% como resultado da perda de produtividade (AZAMBUJA, M. I. R. *et al.*, 2008).

Para o ano de 2016, foram registrados 983.256 procedimentos com internações e atendimento ambulatorial no SUS gerando custo de R\$ 61,2 milhões. (MINISTÉRIO DA SAÚDE- DATASUS- 2018). As taxas de hospitalização têm como principal causa a insuficiência cardíaca, com gastos aproximado de 20% do total de gastos do Sistema Único de Saúde - SUS (ALBANESI F.; FRANCISCO M., 2005; BRASIL, 2018b; LOTUFO, P. A., 2005; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Meta-análises demonstram uma relação linear entre o nível da PA e o risco de eventos cardiovasculares, tendo como risco atribuível mais comum para morte no mundo o controle

inadequado da PA (ADLER, A. I. *et al.*, 2003; NEAL, B., 2002; LEWINGTON S., 2002; SARAFIDIS, P. A.; GEORGIANOS, P.; BAKRIS, G.L., 2008). Estudos epidemiológicos de larga escala fornecem evidências definitivas que a PA elevada mantém uma associação gradual com o risco de AVC, cardiopatia isquêmica e insuficiência Cardíaca (SUNDSTROM, J. *et al.*, 2014; RODGERS, A. *et al.*, 2004).

Cada incremento de 20mmHg da pressão arterial sistólica (PAS) e 10mmHg da pressão arterial diastólica (PAD) está associada a uma duplicação do risco de um evento cardiovascular fatal (LEWINGTON, S. *et al.*, 2003). Estimativas informam que cerca de 1,56 bilhões de pessoas (25% população mundial), irão apresentar hipertensão até 2025, sendo responsável por cerca de 13% da mortalidade global (SCALA, L. C. N., 2014).

A abordagem terapêutica da HAS elevada inclui medidas não farmacológicas e o uso de fármacos anti-hipertensivos, com o intuito de reduzir a pressão arterial, proteger órgãos-alvo e prevenir desfechos cardiovasculares e renais, consequentemente, despesas com internamento e taxa de mortalidade. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; MANCIA, G. *et al.*, 2013; JAMES, P.A. *et al.* 2014).

No entanto, mesmo havendo adesão ao tratamento e uma terapêutica adequada, um percentual destes pacientes desenvolve formas graves e complexas de hipertensão arterial, levando a manutenção de níveis pressóricos elevados e descontrolados, a Hipertensão Arterial Resistente (DE LA SIERRA *et al.*, 2011; SALLES, C. F.; CARDOSO, C.R.; MUXFELDT, E. S. *et al.*, 2008).

2.2 Hipertensão arterial resistente

A Hipertensão Arterial Resistente (HAR) ocorre quando a Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) permanecem com valores acima das metas recomendadas iguais ou acima de 140mmHg e 90mmHg respectivamente, mesmo com o uso de *três fármacos anti-hipertensivos com mecanismos de ação complementares* (sendo um deles preferencialmente diurético), ou quando o paciente está em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos, mesmo com a PA controlada (CALHOUN, D.A. *et al.*, 2008; ALESSI, A. *et*

al., 2012; JUDD, E; CALHOUN, D. A., 2014). Esta definição não é aplicável para pacientes que foram diagnosticados recentemente com hipertensão (MOSER, M.; SETARO, J. F, 2006).

Estudos indicam que além da definição atual que é baseada apenas no número de medicamentos prescritos, é importante confirmar a HAR verdadeira antes de iniciar tratamentos de alto custo e /ou intensificar o tratamento farmacológico. É necessário que esta hipertensão que parece ser resistente (hipertensão resistente aparente) seja diferenciada da HAPR (CALHOUM, D.A., 2018).

Outro fator a ser considerado é a interferência de outros medicamentos e/ou substâncias sobre a PA e/ou efetividade dos medicamentos anti-hipertensivos. Classes de fármacos como antiinflamatórios não esteroides (AINES) elevam a pressão arterial em 5mmHg através do mecanismo de inibição da produção renal de prostaglandinas resultando na redução do fluxo sanguíneo renal retendo sódio e fluido (JOHNSON, A. G.; NGUYEN, T.V.; DAY, R.O, 1994).

Os AINES interferem na efetividade dos anti-hipertensivos com exceção dos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e seu efeito é maior sobre a PA em pacientes com baixa função renal (BAKRIS, G. L.; KERN, S. R, 1989.; CALHOUN, D.A. *et al.*, 2008). O alcaçuz presente em algumas marcas de cigarro, ginseng, descongestionantes nasais, cocaína, moderadores do apetite, estimulantes anfetamínicos, glicocorticoides, contraceptivos orais, esteroides, anabolizantes, eritropoetina, e ciclosporinas podem interferir no controle da PA (CALHOUN, D.A. *et al.*, 2008; MOSER, M.; SETARO, J. F, 2006).

O tratamento da HAR envolve medidas não farmacológicas e farmacológicas. Tratamento não medicamentoso como: redução do consumo de álcool, do fumo, realização de atividades físicas, dieta reduzindo o consumo excessivo de sal e adesão terapêutica são importantes no controle da HAR (CHOBANIAN, A.V. *et al.*, 2003; CALHOUN, D.A. *et al.*, 2008; SARAFIDIS, P. A.; BAKRIS, G. L, 2008; PINHEIRO P, 2015).

No tratamento medicamentoso deverá ser inicialmente prescrito um diurético, um bloqueador do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e um bloqueador dos canais de cálcio em doses plenas toleradas e intervalos adequados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). A espironolactona, um antagonista da aldosterona, nas doses de 25 a 50mg/dia é o quarto medicamento de escolha nos pacientes com HAR verdadeira, reduzindo possivelmente a PAS em média 15-20mmHg e PAD em 7-10mmHg (LIU, G. *et al.*, 2015).

2.3 Hipertensão arterial pseudorresistente

A Hipertensão Arterial Pseudorresistente (HAPR) é uma falsa elevação da PA que está relacionada a (1) má técnica de medição da PA, (2) má adesão e/ou (3) esquema terapêutico inadequado e síndrome do jaleco branco (CALHOUN, D.A. *et al.*, 2008; PIMENTA, E.; GADDAM, K. K.; OPARIL, S *el al.*, 2008; EGAN, B.M. *et al.*, 2013; JUDD, E. *et al.*, 2013). Estas causas devem ser exaustivamente estudadas para que se atinjam as metas de tratamento da HA e estão representadas no quadro 2 (DINAMARCO, N. DINAMARCO, M. FIGUEIREDO, V. N. *et al.*, 2011).

Quadro 2 – Causas da Hipertensão Pseudoresistente

- Medida inapropriada da pressão arterial.
- Calcificação em estágio avançado ou arteriosclerose nas artérias (em pacientes idosos).
- Efeito do Jaleco Branco.
- Baixa aderência ao tratamento:
- Efeito colateral do medicamento em uso;
- Esquema terapêutico prolixo;
- Relação médico-paciente inadequada;
- Problemas que levam a perda de memória;
- Custo elevado da medicação ou falta de acesso à medicação.
- Medicamentos antihipertensivos:
- Doses inadequadas;
- Combinações inadequadas.
- Inércia clínica.
- Associação com uso de:
 - A) Outros fármacos;
 - B) Drogas Ilícitas.
- Não seguir as medidas higieno-dietéticas:
 - A) Reduzir o Etilismo;
 - B) Cessação do Tabagismo;
 - C) Perda de Peso;
- Ingesta de sódio elevada.

Fonte: Dinamarco, 2011

2.3.1 Medida inadequada da pressão arterial

O uso da técnica adequada para a medida da pressão arterial é essencial para o diagnóstico da HAR, simples e fácil de ser executada. No entanto está sujeita a inúmeros fatores de erro, tais como influência do observador, do ambiente e número reduzido de leituras (PIERIN, A. M. G. *et al.*, 1997; PARATI, G. *et al.*, 2014).

O ambiente necessário para realizar a medição da pressão arterial deverá ser calmo e o paciente deverá ficar sentado durante cinco minutos antes da medida, com o braço no nível do coração e costas apoiadas. O manguito deverá ser adequado à circunferência do braço e diretamente em contato com o paciente, não o colocando sobre a roupa. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012; PICKERING, T. G. *et al.*, 2005).

Três leituras no mínimo deverão ser realizadas com intervalo de pelo menos cinco minutos, utilizando a média das duas últimas medições caso a diferença seja inferior ou igual a 4mmHg entre estas últimas. Um estudo realizado com 130 pacientes que tiveram sua PA medida numa triagem de rotina e depois por clínicos treinados respeitando a Diretrizes, mostrou que 33% dos pacientes foram diagnosticados erroneamente com hipertensão arterial não controlada com diferença de PAS e PAD -33/-21mmHg respectivamente, com mediana de 23/13 mmHg (BHATT, H. *et al.*, 2016).

2.3.2 Síndrome do Jaleco Branco

A Síndrome do Jaleco Branco (SJB) ou Efeito do Avental Branco (EAB) é definida como uma persistente pressão arterial aumentada no consultório médico em comparação com medições domiciliares, monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) ou após 24 horas de monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA). Sobre a leitura dos valores de PA, as medidas ocorrem nos domicílios dos pacientes (GARG, J.P. *et al.*, 2005). Essas diferenças de PA obtidas em consultório, MAPA e MRPA são classificadas em quatro categorias representadas na figura (1).

De acordo com a 6^o DIRETRIZ DE MAPA E 4^o DIRETRIZ DE MRPA da SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2018, estima-se que 15 – 30% dos casos apresente SJB, ou seja, apresentam níveis tensionais normais fora do consultório, levando o paciente a realizar um tratamento desnecessário (MENDES, 2015). Alguns estudos apontam que a síndrome do jaleco branco apresenta risco cardiovascular intermediário entre normotensos e hipertensos (figura 2).

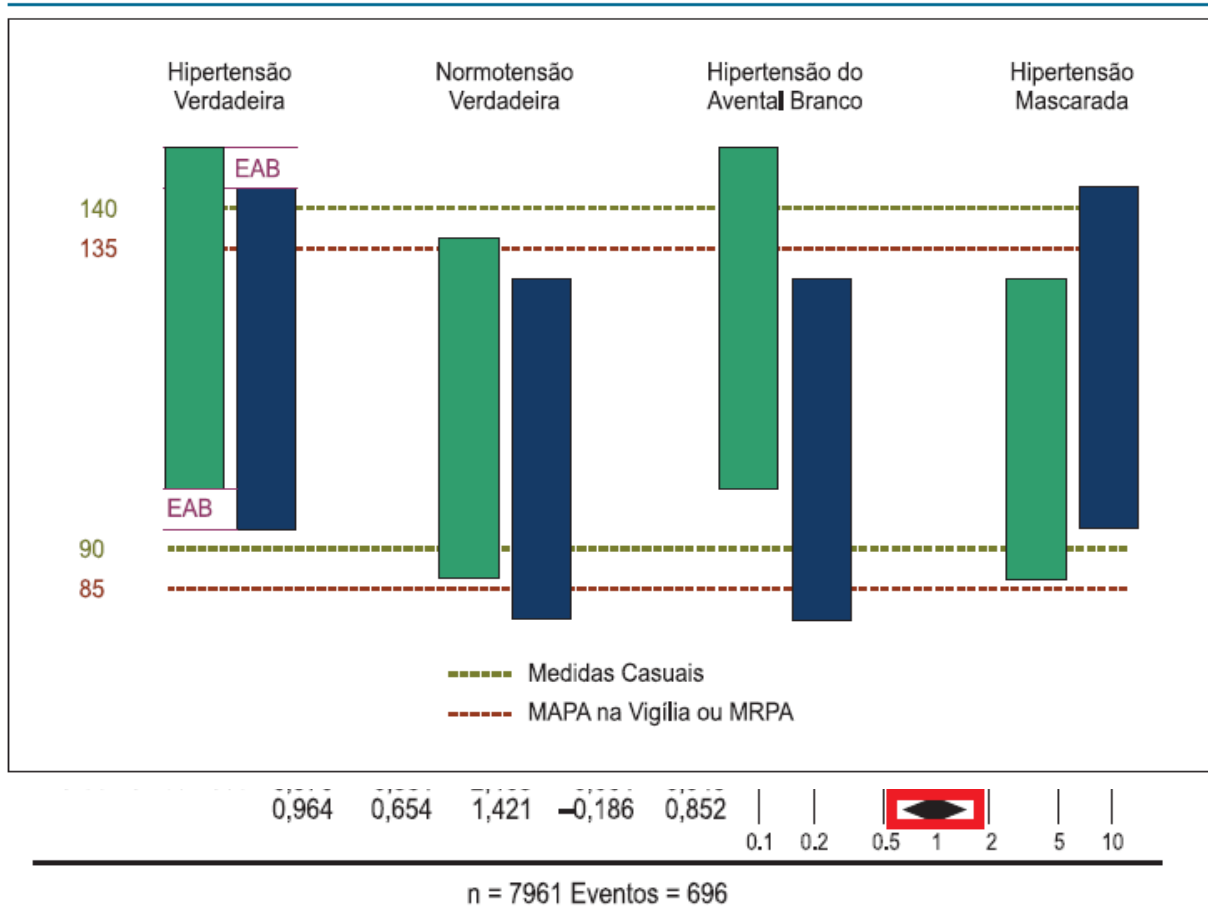


Figura 1 – prognóstica dos pacientes com hipertensão do jaleco branco comparada com normotensão verdadeira

2.3.3 Não adesão terapêutica

Um dos fatores importantes que contribui para a PA descontrolada é a baixa adesão ao tratamento anti-hipertensivo farmacológico e regimes comportamentais, sendo um obstáculo

para um benefício terapêutico máximo e importante no contexto da hipertensão resistente (NM PETRY, N. M. *et al.*, 2012; M. BURNIER, M. *et al.*, 2013; LEDUR, P. S *at al.*, 2013; PEACOCK, E.; M. Krousel-Wood, 2017). Desta forma, a adesão terapêutica é definida como a ingestão voluntária de um medicamento ou remédio por parte do paciente conforme prescrito, incluindo duração do tratamento, dosagem e frequência (HAYNES, 2008).

Esta definição abrange preferencialmente aspectos quantitativos, deixando de lado aspectos qualitativos tais como: comprometimento do paciente em relação ao tratamento e o modo de administração do medicamento. Esta descrição é menos precisa, porém mais sensível às múltiplas faces da adesão (REGINSTER, J.Y.; RABENDA, V.; NEUPREZ, A, 2006). Segundo a World Health Organization (WHO, 2003), adesão é:

“O grau em que o comportamento de uma pessoa, representado pela ingestão de medicação, o seguimento da dieta e as mudanças no estilo de vida, corresponde e concorda com as recomendações de um médico ou outro profissional de saúde”.

A qualidade da aderência ao tratamento é influenciada por diversos fatores, como mudanças no estilo de vida, ou seja, redução do consumo de bebidas alcoólicas, redução do fumo, realização de atividades físicas e seguimento de uma dieta, principalmente, redução ou isenção do sal (MION, D. J.; PIERIN, A. M. G.; GUIMARÃES, A, 2001; PINHEIRO, P. 2015). Fatores adicionais para a baixa adesão a medicação e descontrole da PA incluem idade mais jovem, sintomas depressivos, desconhecimento sobre hipertensão e acesso limitado aos cuidados (KROUSEL-WOOD, M *et al.*, 2005; KROUSEL-WOOD, M. *et al.*, 2010; KROUSEL-WOOD, M. *et al.*, 2011).

As barreiras específicas para se alcançar alta adesão à medicação são: a hipertensão ser de natureza assintomática em alguns pacientes; comorbidades; baixa escolaridade em saúde; alto custo dos medicamentos; medicina alternativa; baixa percepção do sistema de saúde; falta de interação entre provedor-paciente; frequências das doses de anti-hipertensivos; efeitos colaterais do tratamento; esquecimento; apoio social inadequado; cuidar de dependentes; e falta de motivação do autocuidado (ISKEDJIAN, M. *et at.*, 2002; EGAN B.M. *et al.*, 2003; GOHAR, F. *et al.*, 2008; MORISKY, D.E. *et al.*, 2008; HAGIWARA, N. *et al.*, 2013; HOLT, E. *et al.*, 2013;).

A WHO (2003) categorizou razões para não adesão ao tratamento em cinco grandes agrupamentos representados na tabela 1.

Tabela 1. Fatores relacionados a não adesão ao tratamento (WHO, 2003)

Categorias de não adesão	Exemplos
Sistema de saúde	Má qualidade da relação provedor-paciente; má comunicação, falta de acesso aos cuidados de saúde, falta de continuidade do cuidado.
Condição	Doença crônica assintomática (ausência de sinais físicos), distúrbios mentais (por exemplo depressão).
Paciente	Deficiências físicas (por exemplo, problemas de visão ou deficiência de destreza); comprometimento cognitivo, psicológico/comportamental, a idade mais jovem, de raça não branca.
Terapia	Complexidade do esquema, os efeitos colaterais.
Socioeconômica	Baixa alfabetização, os custos mais elevados de medicamentos; pobre apoio social.

Fonte: Ho;Bryson;Rumsfeld (2009)

Com base em uma revisão sistemática de 90 estudos publicada em 2010, 46,5% dos adultos hipertensos em todo o mundo estavam cientes que tinham PA elevada. Países de alta renda tinham maior consciência sobre a doença em comparação a países de baixa renda, 67,0% e 37,9% respectivamente (MILLIS K.T. *et al*, 2016).

A determinação da adesão terapêutica pode ocorrer por métodos diretos e indiretos. Os diretos compreendem a quantificação dos fármacos e seus metabólitos nos fluidos orgânicos. Apesar de precisos são difíceis de aplicar na prática clínica por implicar um alto custo, além de não fornecer informações sobre as causas da baixa adesão (LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C., 2003; UNNI, E.; SHIYANBOLA, O.; FARRIS, K., 2010). Por outro lado, os métodos indiretos envolvem entrevistas, contagem de comprimidos, auto relatos e monitoramento eletrônico (MEMS - Medication Event Monitoring System), e são mais utilizados em virtude de sua aplicação mais simples, menores custos e possibilidade de obter informações sobre os motivos que levam o paciente a não aderir ao tratamento medicamentoso. Apesar disto não apresentam grande acurácia, possibilitando ao paciente mascarar os resultados (LEE, Yin-Yang; LIN, J. L., 2009).

Dentre os métodos indiretos de auto relato, destaca-se a Escala de Adesão Terapêutica de Morisky (Morisky Medication Adherence Scale-MMAS-4), uma escala contendo quatro perguntas desenvolvida pelos pesquisadores Donald Morisky, Laurence Green e David Levine, ao longo da década de 1980, e aplicada em pacientes com hipertensão atendidos na Johns Hopkins University (MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M., 1986). Embora a publicação da escala original date de 1986, uma adaptação foi publicada em 1990, quando MORISKY *et al.* conduziram a primeira validação com marcador químico (MORISKY D.E. *et al.*, 1990). Desde então, o critério de validação do estudo original - a relação da escala com o controle da pressão arterial - voltou a ser continuamente investigado, com eventuais reafirmações de sua associação com a pressão arterial (MORISKY D.E. *et al.*, 2008; SHALANSKY, S. J.; LEVY, A. R.; IGNASZEWSKI, A. P., 2004). Até março de 2011, a MMAS-4 havia sido citada quase mil vezes, e aplicada ou analisada em 156 estudos, sendo considerada o método de auto relato mais utilizado (VOILS, C.I. *et al.*, 2011).

O teste de Morisky é composto por quatro perguntas, que objetivam avaliar o comportamento do paciente em relação ao uso habitual do medicamento. O paciente é classificado no grupo de alto grau de adesão, quando as respostas a todas as perguntas são negativas. Porém, quando pelo menos uma das respostas é afirmativa, o paciente é classificado no grupo de baixo grau de adesão (MORISKY, D. E.; BOWLER, M. H.; FINLAY, J. S., 1982; MORISKY, D. E.; BOWLER, M. H.; FINLAY, J. S., 1986).

Esta avaliação permite, também, discriminar se o comportamento de baixo grau de adesão é do tipo intencional e não intencional. Quando a positividade for encontrada em pelo menos umas das duas primeiras questões (1 e/ou 2) classifica-se como não adesão não intencional que é um processo passivo onde o paciente pode ser esquecido ou ser descuidado sobre seu tratamento no que se diz a adesão terapêutica. No entanto quando a positividade da escala de Morisky for encontrada em pelo menos uma das duas últimas questões (3 e/ou 4) classifica-se em não adesão intencional que é um processo ativo, onde o paciente escolhe desviar-se do tratamento em (HO, P. M.; BRYSON, C. L.; RUMSFELD, J. S., 2009). Há possibilidade de caracterizar pacientes portadores de ambos os tipos de comportamento de baixa adesão (SEWITCH, M. J. *et al.*, 2003). Quadro 3

Para melhorar a adesão terapêutica, intervenções que incluam redução dos custos pelo próprio paciente e uso de profissionais de saúde aliados a promoção da adesão a medicação, particularmente farmacêuticos, ensinando sobre a hipertensão, intensificando problemas de prescrição/segurança e auto monitoramento da PA (CHEEMA, E; SUTCLIFFE, P; SINGER, D.R.J., 2014; E. PEACOCK, E.; M. KROUSEL-WOOD, 2017).

Quadro 3 - Perguntas que compõe o teste de Morisky e classificação dos tipos de comportamento de baixo grau de adesão, indicados por respostas afirmativas

Perguntas referentes ao teste de Morisky	Não Intencional.... ..	Intencional
“Você, alguma vez, esquece de tomar o seu remédio? ”	X	
“Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar o seu remédio? ”	X	
“Quando você se sente bem, algumas vez, você deixa de tomar seu remédio? ”		X
“Quando você se sente mal, com o remédio, às vezes, deixa de tomá-lo? ”		X

Fonte: (Sewitch, 2003)

2.3.4 Inadequação do Regime Terapêutico

A decisão terapêutica deve basear-se não só nos níveis de PA, mas considerar também os fatores de risco como lesão em órgãos-alvo, doenças associadas, além do risco cardiovascular – Quadro 4 e Quadro 5 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Para o tratamento medicamentoso faz-se necessário conhecer os aspectos clínicos e farmacológicos dos anti-hipertensivos, que serão selecionados não apenas a classe ou a molécula mais adequada para cada paciente, mas a necessidade de cada pessoa em relação a dosagens corretas, presença de comorbidades, lesão em órgãos-alvo, história familiar, idade e gravidez – Quadro 6 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Quanto a prescrição do esquema terapêutico, os pacientes com hipertensão estágio 1, apresentando risco cardiovascular baixo a moderado, que não responderam bem às medidas não farmacológicas, indica-se que se inicie monoterapia preferencialmente diuréticos tiazídicos (clortalidona), betabloqueadores (exceto pacientes com asma brônquica), inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio ou bloqueadores dos receptores At_1 da angiotensina II. Os vasodilatadores diretos não deverão ser utilizados como monoterapia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Quadro 4 – Estratificação de risco de paciente hipertenso com fatores de risco adicionais, presença de LOA e DCV

	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 \geq 180 ou PAD \geq 110
Sem fator de risco	Sem Risco Adicional	Risco Baixo	Risco Moderado	Risco Alto
1-2 fatores de risco	Risco Baixo	Risco Moderado	Risco Alto	Risco Alto
\geq 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

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; DM: diabetes melito; LOA: lesão do órgão alvo.

*Fonte: VII Diretriz de Hipertensão Arterial 2016

Quadro 5 – Decisão terapêutica segundo risco cardiovascular

Categorias de risco	Estratégia
Sem risco adicional	Tratamento não-medicamento isolado
Risco adicional baixo	Tratamento não-medicamentoso isolado por até 6 meses. Se não atingir a meta, associar tratamento medicamentoso.
Risco adicional médio	Tratamento não-medicamentoso + medicamentoso
Risco adicional alto	Tratamento não-medicamentoso + medicamentoso
Risco adicional muito alto	Tratamento não-medicamentoso + medicamentoso

Fonte: V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006.

Para aqueles que apresentam hipertensão estágio 1 com risco cardiovascular adicional alto ou muito alto, ou ainda, hipertensão estágios 2 ou 3, o recomendado é a associação de medicamentos como terapia inicial. Não se deve associar medicamentos anti-hipertensivos com mecanismos de ação similares, exceto os diuréticos tiazídicos e de alça com poupadores de potássio (figura 3). No entanto quando houver a associação de dois os mais anti-hipertensivos um deles deverá ser diurético. Medicamentos disponíveis na prática Clínica - quadro 6 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016; MION, D. J.; PIERIN, A. M. G.; GUIMARÃES, A., 2001).

Quadro 6 – Classes de anti-hipertensivos disponíveis na prática clínica

<i>Anti-hipertensivo</i>	<i>Exemplo</i>
<i>Diuréticos</i>	Hidroclorotiazida
<i>Inibidores adrenérgicos</i>	
• Ação central – agonistas alfa-2 centrais	Clonidina
• Betabloqueadores – bloqueadores beta-adrenérgicos	Atenolol
• Alfabloqueadores – bloqueadores alfa-1-adrenérgicos	Prazosina
• Antagonistas mistos adrenérgicos	Carvedilol
<i>Bloqueadores dos canais de cálcio</i>	Anlodipino
<i>Inibidores da enzima conversora de angiotensina</i>	Captopril
<i>Bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina II</i>	Losartana
<i>Vasodilatadores diretos</i>	Minoxidil
<i>Inibidor direto da renina</i>	Alisquireno

Fonte: Adaptado de VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016)

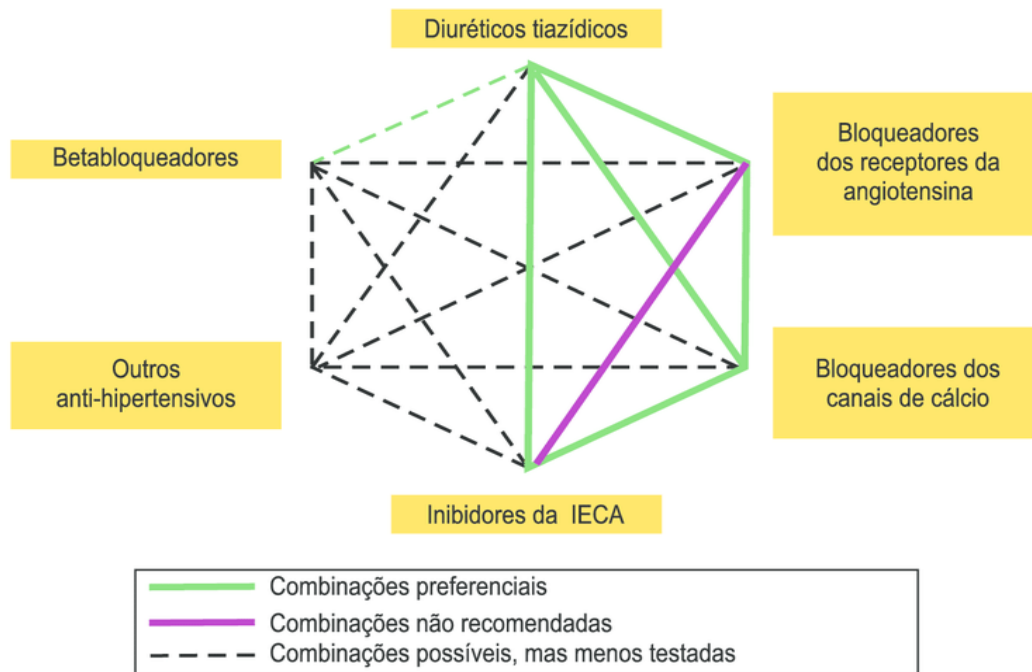


Figura 2 – Esquema preferencial de associações de medicamentos, de acordo com mecanismos de ação e sinergia.

*Adaptado de *journal of Hypertension* 2007, 25:1751-1762

A escolha inapropriada da farmacoterapia anti-hipertensiva, e/ou o uso de doses inadequadas leva a ineficácia do tratamento (BRUNO, R. M. *et al.* 2011). Deve-se levar em consideração a potência do fármaco, ou seja, o grau de redução de PA requerido, e a duração de sua ação, mantendo-se o efeito de forma razoavelmente homogênea. É o caso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), que apresentam perfil farmacocinético caracterizado por uma curva de dose e resposta plana ((BRUNO, R. M. *et al.* 2011). Isto significa que uma dose baixa de iECA tem a mesma potência que uma dose mais alta, mas uma menor duração, causando flutuações na PA, o que tem sido associado a desfechos cardiovasculares negativos. Em contraste, outras classes de fármacos, como bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e betabloqueadores, podem ser usadas em diferentes dosagens de modo a se obter uma modulação dos seus efeitos hemodinâmicos (HO, P. M.; BRYSON, C. L.; RUMSFELD, J. S., 2009).

Segundo um estudo de Egan e cols (2013), a falta de controle na PA é atribuível frequentemente à falta de intensificação do tratamento, resultando em subtratamento persistente. Esta falha dos profissionais em iniciar ou intensificar o tratamento anti-hipertensivo, a chamada “inércia clínica”, é o tipo mais frequente de inadequação do regime

terapêutico. A inadequação é quando a terapia prescrita não está apropriada, ou seja, ajustada ao paciente e alguns fatores estão associados como: tratamento não baseado em evidência, inércia clínica, interação medicamentosa clinicamente significativa, duplicação desnecessária, duração da terapia e omissão de novos medicamentos apropriados ao esquema terapêutico do paciente (STEINMAN, M. A. *et al.*, 2006; HANLON, J. T. *et al.*, 1992). A inadequação terapêutica juntamente com a baixa adesão pode contribuir para um descontrole dos níveis pressóricos de PA (RUZICKA M.*et al.*, 2006; SEHESTEDT, T.; IBSEN, H.; JØRGENSEN, T., 2007; LEBEAU, J.P., *et. al.*, 2014).

Há diversos fatores que leva o provedor a contribuir com a inércia clínica tais como: efeitos colaterais desagradáveis, hipoperfusão cerebral, tempo insuficiente na avaliação do paciente em cada visita, baixo conhecimento sobre os efeitos da dosagem anti-hipertensiva em todas as classes medicamentosas principalmente com pacientes com comorbidades, diferenças altas de leitura da PA em consultório quando comparadas em casa, custos com medicamentos prescritos e incerteza na adesão terapêutica.

O controle insuficiente da pressão arterial tem causas variadas, incluindo o desconhecimento da doença por parte significativa dos portadores, manejo inadequado do tratamento por parte dos profissionais de saúde, tanto na medição inapropriada da PA, quanto na falta de intensificação do tratamento medicamentoso (HOEPFNER, C.; FRANCO, S. C, 2010; BERLOWITZ, D.R. *et al.*, 1998), além da baixa adesão dos pacientes ao tratamento (PINHO, N. A.; PIERIN, A. M. G, 2013).

Em um estudo de Ian M Kronish et al, 2016 que em comparação com outros estudos como o de Hyman e cols e Burnier *cols*, testaram uma intervenção na redução da inércia clínica, através de dados eletrônicos de adesão fornecidos aos clínicos, aumentando a intensificação do regime terapêutico em pacientes aderentes e aumentando o aconselhamento de adesão em pacientes não aderentes. O compartilhamento de dados de adesão também melhorou a qualidade do atendimento e comunicação do médico.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Determinar por meio de um protocolo de screening a prevalência da Hipertensão arterial resistente aparente (HARa), Hipertensão Arterial Resistente verdadeira e Hipertensão Arterial Pseudorresistente (HAPR).

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Delinear um protocolo para Screening

3.2.2 Determinar os fatores associados aos subtipos da hipertensão pseudorresistente

4 ARTIGO

4.1 Artigo 1: Srotocolo de screening para determinação da Prevalência da Hipertensão Arterial Resistente Aparente, Hipertensão Arterial Resistente Verdadeira e Pseudorresistente.

Importância do artigo para esta dissertação: apresenta o método da pesquisa que contempla o protocolo de screening para identificação da Hipertensão Arterial Resistente Aparente (HARa), Hipertensão Arterial Resistente (HAR) Verdadeira e Hipertensão Arterial Pseudorresistente (HAPR). Apresenta e discute a prevalência da HARa, HAR e HAPR identificadas por meio do protocolo.

IMPLEMENTAÇÃO DE UM PROTOCOLO DE SCREENING DE HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE EM PACIENTE COM HIPERTENSÃO

(IMPLEMENTATION OF RESISTANT HYPERTENSION SCREENING PROTOCOL AMONG HYPERTENSIVE OUTPATIENTS)

Título resumido: Protocolo de Screening para HAR e HAPR

Janaina Fraga de Carvalho,¹ Rosileide Zeferino da Silva,¹ Alfredo Dias de Oliveira-Filho,¹ Sabrina Joany Felizardo Neves,¹

Department of Pharmacy, Núcleo de Estudos em Farmacoterapia - NEF, Universidade Federal de Alagoas - UFAL, Maceió-AL, Brazil.

Correspondência: Sabrina Joany Felizardo Neves

Rua Deputado José Lages, 1230, ap. 1001, Ponta Verde. CEP 57035 330, Maceió, AL, Brasil.
E-mail: joanysabrina@gmail.com

Palavras-chave: hipertensão resistente; prevalência; pressão arterial; controle.

Keywords: resistant hypertension; prevalence; blood pressure; control.

RESUMO:

Objetivo: Este estudo teve como objetivo determinar por meio de um protocolo de screening a prevalência da Hipertensão arterial resistente aparente (HARa), Hipertensão Arterial Resistente verdadeira (HAR) e Hipertensão Arterial Pseudorresistente (HAPR) através de triagem clínica nos serviços de atenção primária e especializada.

Métodos: Foi realizado estudo transversal com pacientes atendidos na atenção primária e especializada, localizados em Maceió, Brasil. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de hipertensão que realizavam tratamento medicamentoso. Propôs-se um protocolo de screening para identificação e triagem de pacientes com HARa, HAPR e HAR. Para tanto as seguintes

variáveis foram avaliadas: valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) por meio Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), uso de medicamentos, análise do esquema terapêutico anti-hipertensivo por meio do Medication Appropriateness Index (MAI), adesão terapêutica por meio da Escala de Morisky-Green-Levine,

Resultados: Foram incluídos 439 pacientes neste estudo. Após a aplicação do protocolo, as taxas de prevalência para HARa, HAR verdadeira e HAPR foram de 14,3%, 3,0% e 10,3% respectivamente. Pacientes com HAPR e HAR possuem, respectivamente, cerca de 35 e 40 mmHg a mais de PAS e 13,8 mmHg e 9,4 mmHg de PADem comparação aos pacientes com HAS simples.

Conclusão: A aplicação deste protocolo permitiu a identificação de distintos subgrupos de pacientes a partir de critérios de triagem mais sistematizados e permitiu estimar prevalências de HAR e HAPR de forma mais acurada.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Resistente (HAR) é definida como a permanência da Pressão Arterial Sistólica e Diastólica (PAS e PAD) acima das metas recomendadas ≥ 140 mmHg e 90mmHg respectivamente, mesmo com o uso de ≥ 3 fármacos anti-hipertensivos com mecanismos de ação complementares (sendo um deles diurético), ou quando o paciente está em uso de ≥ 4 fármacos anti-hipertensivos, mesmo com a PA controlada.¹⁻³

Antes de iniciar intervenções com tratamentos invasivos e/ou intensificação do tratamento farmacológico, a hipertensão resistente verdadeira deverá ser identificada através do acompanhamento clínico e exclusão da Hipertensão Arterial Pseudorresistente (HAPR).⁴ A esse respeito, o termo hipertensão resistente aparente tem sido usada para identificar a falta de controle “aparente” com base no número de medicamentos sem a exclusão dos fatores de pseudorresistência.^{5,6}

A Pseudorresistência está associada a falsa leitura dos níveis pressóricos, isto é, pressão arterial que parece descontrolada, mas na verdade não é. Esta condição pode ser causada por medida inadequada da PA, efeito do jaleco branco, uso de farmacoterapia inapropriada e não adesão ao tratamento medicamentoso nas suas doses e associações.⁷⁻⁹

As pseudo causas de resistência - fatores como a não adesão, efeito do jaleco branco e inadequação do regime terapêutico (IRT) - podem levar à superestimação das taxas de HAR, e consequentemente ao uso excessivo de medicamentos e procedimentos invasivos.¹⁰⁻¹² Protocolos para identificação clínica da HAR, da HAPR e seus subtipos, além da hipertensão aparente, podem ajudar a tornar o diagnóstico da HAR mais preciso, ao mesmo tempo que otimizam a farmacoterapia antihipertensiva.

Este estudo tem por objetivo determinar a prevalência de HAR e HAPR por meio da utilização de um protocolo de triagem clínica aplicado em pacientes com HAS atendidos em serviços de atenção primária e especializada.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, envolvendo pacientes com hipertensão arterial primária diagnosticada e em tratamento medicamentoso, com 18 anos ou mais, capazes de se comunicarem e responsáveis pela sua medicação. A referida pesquisa foi realizada na cidade de Maceió-AL, em serviços de atenção primária (Unidade da ESF) e de atenção especializada (ambulatório de cardiologia) do Hospital Universitário – HUPAA.

O trabalho foi elaborado de acordo com a declaração de Helsinki e aprovado pelo comitê de Ética e em Pesquisa sob o número de protocolo 19148713.1.0000.5013. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após uma explicação de forma clara e objetiva sobre a sua participação no mesmo.

O tamanho amostral foi determinado tomando-se como base uma prevalência da “Hipertensão Arterial Resistente” de 10%,¹³ com uma variabilidade de 5% o que resultou em uma amostra de 283 indivíduos. No sentido de corrigir eventuais perdas e permitir uma melhor

desagregação das variáveis independentes utilizou-se um fator de correção de 1,2, levando a uma amostra final mínima desejável de 339 pacientes.

O recrutamento dos indivíduos ocorreu por alocação probabilística, a partir da lista com nomes dos pacientes cadastrados nos serviços de saúde incluídos na pesquisa. A coleta de dados ocorreu em espaço reservado nos serviços de saúde e foi realizada por duplas de entrevistadores previamente treinados com cada paciente isoladamente. Os pacientes foram abordados no momento da consulta e/ou dispensação de medicamentos. Seguiu-se a etapa de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, encaminhamento do paciente ao espaço da pesquisa para a coleta de dados que consistiu em: (A) entrevistas semiestruturadas guiadas por formulários padronizados: sociodemográfico, clínico, escala de adesão terapêutica Morisky Green Levine, (B) consulta a prontuário e receituário médico; e (C) Dupla medição da PA realizada seguindo as recomendações da VII Diretriz Brasileira de HAS.

Após a coleta de dados, todos os pacientes foram avaliados quanto ao controle dos níveis pressóricos, tipo de farmacoterapia em uso, adesão à terapia e presença de IRT. Em seguida foi realizada triagem e classificação seguindo um protocolo de screening para HAR e HAPR (Figura 03) elaborado com objetivo de padronizar a triagem e identificar, dentre os pacientes com HARa aqueles com HAR e HAPR.

Descrição do Protocolo de Triagem e Identificação de HARa, HAPR e HAR:

Passo 1. Avaliação da Farmacoterapia

Identificação do esquema terapêutico em uso pelos pacientes, separando-se os pacientes em monoterapia e terapia dupla, daqueles em uso de terapia tripla, quadrupla ou superior.

Passo2. Identificação de pacientes com PA não controlada e Síndrome do Jaleco Branco.

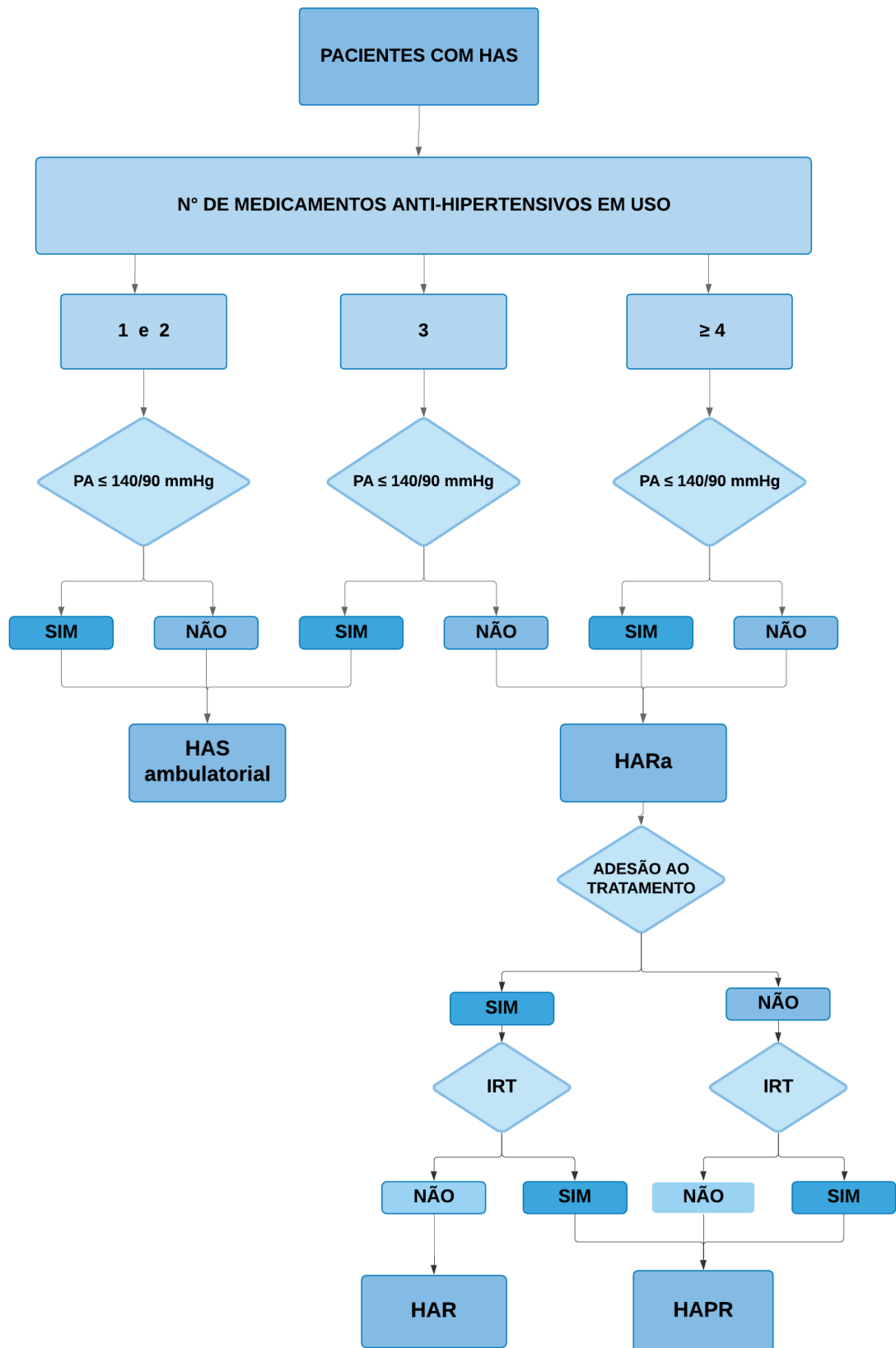


Figura 03. Protocolo de Screening para Hipertensão Arterial Resistente Aparente Hipertensão Arterial Resistente e Hipertensão Arterial Pseudoressistente em pacientes ambulatoriais da Atenção Primária e Atenção Especializada, Maceió – AL.

O paciente é avaliado quanto a PAS e PAD, a medição é feita em duas medidas, por pesquisadores previamente treinados utilizado esfigmomanômetro adenoide manual calibrado pelo IMETRO, em ambiente reservado, com o paciente em repouso mínimo de 3 minutos e intervalo de 10 minutos entre as medidas. Obtiveram-se duas medidas, seguidas as recomendações da VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.¹⁴

Em um segundo momento as medidas de PAS e PAD são efetuadas em consultório e por médico. Caso as medidas obtenham valores iguais ou acima de 140/90mmHg o paciente é encaminhado para realização de MAPA a fim de descartar síndrome do jaleco branco.

Após a realização da MAPA, foram classificados com PA não controlada aqueles pacientes que mantiveram valor de PA \geq 130/80 mmHg.¹⁵

Passo 3. Identificação de pacientes com HARa

Aqueles pacientes que estão em terapia tripla ou superior e que possuem PA não controlada são classificados com HARa.

Passo 4. Avaliação da adesão a terapia

A adesão terapêutica foi determinada por meio da Escala de Morisky-Green-Levine.¹⁶

Passo 5. Avaliação da qualidade do regime terapêutico por meio da identificação de Inadequação do Regime Terapêutico

A identificação da IRT foi realizada de acordo com os padrões das VII Diretrizes Brasileiras para o tratamento da hipertensão Arterial e do Formulário Terapêutico Nacional, sendo observados: (a) dose, (b) combinações, (c) número de anti-hipertensivos, (d) evidência de inércia do prescritor, caracterizada como uma falha na intensificação do regime terapêutico.^{14,17,18} As prescrições, exames e rotina de consultas médicas do último ano foram informações utilizadas para a identificação e avaliação das IRT, esta análise foi realizada por farmacêutico clínico previamente treinado para esta pesquisa. Foi utilizado o Medication Appropriateness Index (MAI) para identificar e revisar prescrições inapropriadas de anti-hipertensivos.^{19,20}

Passo 6. Classificação dos pacientes com HAR e HAPR

Esta permite distinguir pacientes com HAS ambulatorial daqueles com HARa, bem como a distinção dos pacientes com HAPR daqueles com HAR. Deste modo, procedeu-se a identificação dos pacientes segundo quantidade de medicamentos em uso, aqueles com terapia tripla ou superior foram considerados suspeitos de HARa, deste modo foram avaliados com relação ao controle da PA, sendo descartados aqueles que estavam em terapia tripla mas tinha a PA controlada.

A seguir, pacientes com terapia tripla e PA não controlada e aqueles com terapia quádrupla ou superior independente do controle da PA foram avaliados quanto a adesão a terapia medicamentosa e presença de IRT nos tratamentos o que permitiu realizar a triagem dos pacientes nas categorias descritas a seguir:

1. HAS ambulatorial controlada – paciente em uso de até três medicamentos anti-hipertensivos, com pressão arterial controlada aderente a um esquema terapêutico ótimo.
2. HAS ambulatorial simples – paciente em uso de até dois medicamentos anti-hipertensivos independente do valor da PA e/ou paciente em uso de três medicamentos anti-hipertensivos com PA controlada, que mantém comportamento não aderente e/ou permanece sob um esquema terapêutico inadequado.
3. Hipertensão Arterial Pseudorresistente - paciente com pressão arterial não controlada em terapia anti-hipertensiva tripla, não aderente e/ou sob esquema terapêutico inadequado, e/ou em uso de terapia quádrupla ou superior, independente do controle do nível pressórico, mantendo comportamento não aderente e/ou sob esquema terapêutico inadequado.
4. Hipertensão Arterial Resistente - paciente com pressão arterial não controlada, aderente a um esquema anti-hipertensivo triplo e apropriado (três fármacos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético) e/ou paciente em uso de quatro ou mais anti-hipertensivos, aderente a um esquema terapêutico apropriado, independente do controle do nível pressórico.

Destacamos que os pacientes em uso de 4 ou mais medicamentos são atualmente classificados com HAR independente do controle de sua PA¹, no entanto, entendemos que utilizar um esquema terapêutico que apresente IRT e/ou não ser aderente ao tratamento mesmo

que este seja adequado são comportamentos que podem levar a pseudoresistência, assim estes pacientes devem ser classificados com HAPR.

Os dados foram digitados com dupla entrada e verificados com o “validate”, módulo do Programa Epi-info, versão 6.04 (WHO/CDC; Atlanta, GE, USA), para identificar eventuais inconsistências, e foram analisados com o auxílio do software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, versão 12.0 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA)

Foram realizadas estatísticas descritivas: distribuição de frequência, média e desvio padrão para traçar o perfil dos pacientes com hipertensão; e análise bivariada por meio do teste do Qui-quadrado de Pearson para certificar a associação entre as variáveis categóricas. Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar o padrão de normalidade das variáveis contínuas a Análise de Variância (ANOVA) para comparar os valores de PAS e PAD entre pacientes com diferentes classificações de hipertensão. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando o valor do nível de significância $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos 439 pacientes neste estudo, destes 183 (41,7,0%) eram oriundos de serviços de atenção primária e 256 (58,3%) de serviço especializado. Considerando a amostra como um todo, se observa que 239/439 (54,4%) dos pacientes não conseguiam atingir as metas de controle pressórico, a taxa de não adesão foi de 70,2% e 66,7% dos pacientes faziam uso de tratamentos com ao menos uma IRT.

Em uma primeira triagem, identificou-se a quantidade de medicamentos em uso por cada paciente bem como controle da PA, assim, 352/439 (80,4%) estavam em uso de monoterapia ou terapia dupla, e 23/439 (5,2%) em uso de terapia tripla com pressão arterial controlada, não sendo, portanto, elegíveis para a triagem de HARA.

Outros 41/439(9,3%) pacientes estavam em uso de terapia tripla e possuíam PA não controlada, enquanto que, 22/439 (5,1%) estavam em uso de quatro ou mais medicamentos

independentes do nível pressórico. Deste modo, encontramos uma prevalência de 63/439 (14,3%) de pacientes com HARa.

Ao avaliar esses 63 pacientes segundo seus hábitos de adesão ao tratamento e presença de IRT pôde-se identificar uma prevalência de HAPR de 11,3% (50/439) e de HAR de 3,0% (13/439). O subtipo de HAPR mais prevalente foi a baixa adesão 9,7% (figura 04).

Para além dos grupos de HAPR e HAR podemos observar outros subgrupos de pacientes conforme seu comportamento de adesão e presença de IRT. Dos 375 pacientes, apenas 26/439 (5,9%) estão em uma situação considerada ótima, com controle dos níveis pressóricos e adesão a um tratamento adequado, sendo classificados com HAS ambulatorial controlada. Contrariamente, 350/439 (79,7%) dos pacientes apresentam não adesão e/ou tratamento com IRT, apesar de não se encaixarem nos critérios de triagem para HAR e HAPR, sendo classificados com HAS ambulatorial.

Após estratificação dos pacientes com hipertensão nos diferentes grupos, foram observadas diferenças significativas de médias de PA, cerca de, 35,1 mmHg e 13,8 mmHg nas PA sistólica e diastólica respectivamente, entre os pacientes com HAPR e os pacientes com HAS ambulatorial controlada. Entre os pacientes com HAR esta diferença foi de 39,8 mmHg na PA sistólica e 9,4 mmHg na PA diastólica. Chama atenção, no entanto, a diferença de 14,1 mmHg e 5,2 mmHg nas PA sistólica e diastólica dos pacientes com HAS ambulatorial quando comparados com aqueles com HAS ambulatorial controlada (Tabela 02).

Quanto aos fatores preditivos relacionados com a os subtipos de hipertensão identificou-se uma prevalência maior de HAR e HAPR entre pacientes do sexo masculino, baixa renda, sendo, em maior proporção, acompanhados por serviço especializado. Outros fatores como idade, IMC e escolaridade não apresentaram diferença entre os grupos (Tabela 03).

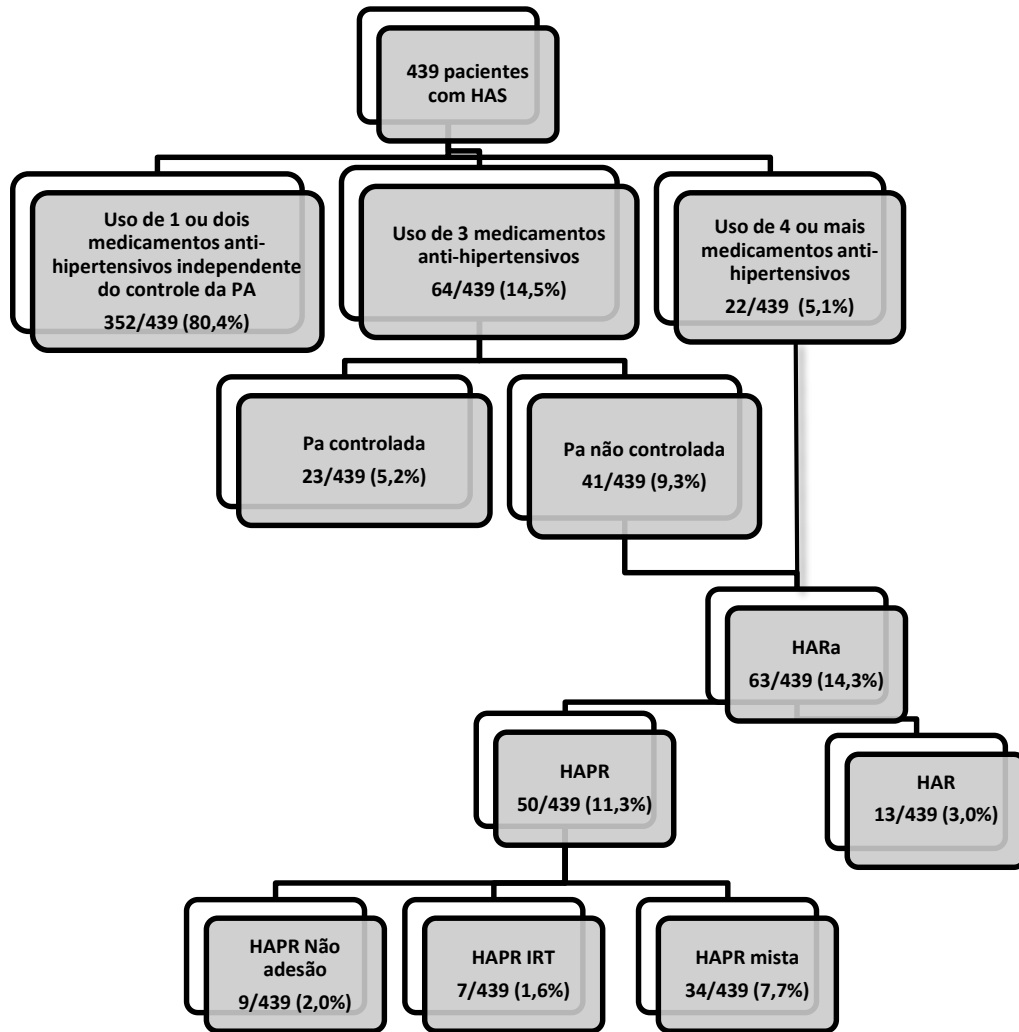


Figura 04. Prevalência dos subtipos de HARA em pacientes ambulatoriais da Atenção Primária e Atenção Especializada, Maceió – AL.

Tabela 02. Classificação, prevalência e médias de PAS e PAD segundo subtipos de HAS em pacientes ambulatoriais da Atenção Primária e Atenção Especializada, Maceió – AL.

Subtipos HAS	Prev.	PA Controlada ^a		PAS mmHg ^b	PAD mmHg ^b
	n (%)	Sim n (%)	Não n (%)	Med (DP)	Med (DP)
HAS controlada	26 (5,9%)	26 (13,0%)	-	120,7 (09,8)	76,9 (05,4)
HAS não controlada	350 (79,7%)	170 (85,0%)	180 (75,0%)	134,8 (18,5)	82,1 (14,3)
HAPR	50 (10,3%)	3 (1,5%)	47 (19,6%)	155,8 (23,0)	90,7 (25,4)
HAR	13 (3,0%)	1 (0,5%)	12 (5,0%)	160,5 (30,9)	86,3 (14,4)

^a p<0,05 Qui-quadrado, ^b p<0,05 ANOVA..

Tabela 03. Perfil sociodemográfico e de saúde segundo subtipos de HAS em pacientes ambulatoriais da Atenção Primária e Atenção Especializada, Maceió – AL.

	HAS ambulatorial controlada	HAS ambulatorial	HAPR	HAR	P
Sexo n(%)					
Masc	14 (10,4%)	96 (71,6%)	17 (12,7%)	7 (5,2%)	0,006 ^a
Fem	11 (3,8%)	246 (84,0%)	30 (10,2%)	6 (2,0%)	
F. etária n(%)					
18 a 29	-	4 (100,0%)	-	-	0,235 ^a
30 a 39	-	23 (85,2%)	4 (14,8%)	-	
40 a 49	10 (11,5%)	67 (77,0%)	9 (10,3%)	1 (1,1%)	
50 a 59	3 (2,4%)	108 (85,0%)	13 (10,2%)	3 (2,4%)	
60 a 69	10 (7,6%)	102 (77,3%)	15 (11,4%)	5 (3,8%)	
70 e mais	2 (4,0%)	38 (76,0%)	6 (12,0%)	4 (8,0%)	
Est. Marital n (%)					
Com comp.	19 (6,8%)	221 (79,2%)	31(11,1%)	8 (2,9%)	0,700 ^a
Sem comp.	6 (4,1%)	121 (81,8%)	16 (10,8%)	5 (3,4%)	
Escolaridade					
Med (DP)	6,1 (4,9)	4,9 (4,0)	5,4 (4,1)	6,0 (4,8)	0,294 ^b
Cl. Soc. n (%)					
B	1 (100,0%)	-	-	-	0,026 ^a
C	1 (5,0%)	18 (90,0%)	1(5,0%)	-	
D	8 (7,5%)	86 (80,4%)	11(10,3%)	2 (1,9%)	
E	14 (5,4%)	208 (80,3%)	27 (10,4%)	10 (3,9%)	
Comorb. n(%)					
Sim	10 (6,8%)	126 (85,1%)	10 (6,8%)	2 (1,4%)	0,100 ^a
Não	16 (5,7%)	217 (77,5%)	37 (13,2%)	10 (2,8%)	
Acesso n(%)					
At. Primária	9 (5,1%)	152 (86,4%)	14 (8,0%)	1 (0,6%)	0,016 ^a
At. Especial.	16 (6,4%)	190 (75,7%)	33 (3,1%)	12 (4,8%)	
IMC					
Med (DP)	29,2 (5,5)	30,4 (7,1)	28,7 (3,6)	29,2 (5,6)	0,279 ^b
Automed. n(%)					
Sim	12 (5,7%)	163 (77,3%)	27 (12,8%)	9 (4,3%)	0,296 ^a
Não	13 (6,0%)	179 (82,9%)	20 (9,3%)	4 (1,9%)	

^a p<0,05 Qui-quadrado, ^b p<0,05 ANOVA..

DISCUSSÃO

O presente estudo identificou, por meio de um protocolo de screening, uma baixa prevalência de Hipertensão arterial resistente verdadeira. De acordo com a literatura científica, a prevalência de HAR pode variar muito de acordo com metodologia empregada, tendo variado ultimamente entre taxas superiores às aquelas observadas no presente estudo.

O protocolo descrito no método, e se propõe a aplicação para triagem clínica na atenção primária e especializada, permitindo aos prescritores uma identificação de todas as categorias da hipertensão arterial sistêmica, de forma a evitar a confusão entre a classificação de pacientes com HARa e HAR e HAPR.

Em uma revisão sistemática e meta-análise, a prevalência de hipertensão arterial resistente verdadeira foi estimada em 10,3%.²¹ Sarafidis et al.,²² encontraram uma prevalência de 8 a 12%. Achado semelhante foi observado em outro estudo de Pimenta et al.,¹³ com uma prevalência de 12% a 15%. O estudo de La Sierra et al.,²³ que tenta distinguir a HAR e HAPR relataram prevalência de 7,6% HAR e Judd et al.,⁶ estimaram uma prevalência da HAR verdadeira ainda mais baixa correspondente a 4% e 5%. Porém tais estudos não investigaram de forma sistemática todas as causas da pseudoresistência.

A definição de HAR preconiza o uso de ao menos três medicamentos anti-hipertensivos em doses máximas, sendo um deles um diurético, o que requer desenhos metodológicos capazes de avaliar a qualidade da farmacoterapia anti-hipertensiva em pacientes diagnosticados com HAR. Assim, em um estudo no qual adotaram esta abordagem, Hayek e colaboradores observaram uma menor prevalência de HAR, 3,4%.²⁴ Entretanto, a MAPA não foi adotada neste estudo, optando-se pela medida convencional da PA. Em outro estudo, no qual identificou e excluiu pacientes com medidas imprecisas da pressão arterial, síndrome do jaleco branco confirmada por MAPA e falha na adesão terapêutica, Massierer e colaboradores identificaram uma prevalência de 3,0%.²⁵

No presente estudo, os quatro fatores – (1) farmacoterapia inapropriada, (2) baixa adesão terapêutica, (3) efeito do jaleco branco e (4) medida inapropriada da pressão arterial - que podem levar ao diagnóstico da HAPR foram identificados previamente ao diagnóstico da HAR. A farmacoterapia foi avaliada retrospectivamente por uma equipe multiprofissional de pesquisadores, incluindo médicos e farmacêuticos. A adesão terapêutica foi verificada por meio

de um instrumento validado para uso em pacientes com hipertensão e adotado em centenas de estudos de determinação da adesão terapêutica. O efeito do jaleco branco foi verificado por meio da Medida Ambulatorial da Pressão Arterial, referida como a técnica mais precisa para medição da pressão arterial.

Dentre os subtipos de pseudorresistência ao tratamento anti-hipertensivo, as duas causas mais comuns foram a baixa adesão e o subtratamento antihipertensivo.²⁶ No presente estudo, a taxa de pseudoresistencia causada por baixa adesão foi de 9,7% (43/439), menor que àquela observada por Oliveira-Filho et al.,²⁷ que relataram uma taxa de HAPR por não adesão de 27,2%. No entanto, neste estudo, os autores consideraram pseudorresistentes também aqueles pacientes que estavam em monoterapia e dupla terapia, além dos pacientes em uso de três anti-hipertensivos; enquanto no estudo atual, foram considerados pseudorresistentes apenas aqueles em uso de três anti-hipertensivos.

Em nosso estudo, a presença de IRT entre pacientes com HAPR ocorreu em 9,3% (41/439) dos casos. Egan et al.,¹¹ em um estudo transversal que incluiu 450.000 pacientes hipertensos em tratamento, observaram que 85% estavam com regimes terapêuticos considerados inadequados.

É importante destacar que apesar dos pacientes com HAPR e HAR apresentarem médias de PAS e PAD mais altas e similares, a HAPR é causada por fatores modificáveis, como baixa adesão, presença de IRT, síndrome do jaleco branco ou falha na medida da PA. Deste modo, é importante que um protocolo para triagem de HAR e HAPR, aborde três pontos: a escolha judiciosa de um método para determinar a adesão terapêutica, a adoção de avaliação multidisciplinar da prescrição e o uso de um método de medida adequada da PA, que permita não apenas a obtenção de valores mais confiáveis, como também possibilite identificar o efeito jaleco branco. A partir dos achados do presente estudo, recomenda-se: (a) o uso de um instrumento de auto-relato validado, de modo a ser possível não apenas determinar a baixa adesão, como também identificar suas causas; (b) a periódica revisão da farmacoterapia anti-hipertensiva; e (c) o uso da MAPA ou MRPA¹⁵.

De forma adicional, é importante ressaltar que os pacientes com PA controlada em uso de um ou dois anti-hipertensivos e com problemas de baixa adesão e/ou farmacoterapia inapropriada, apesar de apresentarem valores médios de PAS e PAD abaixo da meta de 140/90 mmHg, apresentaram respectivamente 14,1 mmHg e 5,2 mmHg a mais que os pacientes com

PA controlada em uso de um ou dois anti-hipertensivos, aderentes a um esquema terapêutico considerado ótimo. Esse subgrupo precisa ser avaliado criteriosamente, pois a presença de baixa adesão e/ou IRT por si só pode contribuir para aumentar seu risco cardiovascular, uma vez que cada incremento de 20mmHg da pressão arterial sistólica (PAS) e 10mmHg da pressão arterial diastólica (PAD) está associada a uma duplicação do risco de um evento cardiovascular fatal.²⁸

CONCLUSÃO:

Ausência de protocolo claro na literatura com indicação de instrumentos e subclassificações explícitas que determinem de forma acurada e abrangente a prevalência da hipertensão arterial resistente após exclusão de todos os fatores de pseudorresistência, utilizando uma metodologia detalhada de todas as etapas de triagem com definições consistentes e completas, a fim de se evitar uma prevalência destas condições clínicas de forma superestimadas.

A partir da aplicação do protocolo podemos concluir que os fatores comportamentais como não adesão e inadequação de um regime terapêutico devem ser considerados no acompanhamento do paciente desde o diagnóstico como forma de otimizar os resultados do tratamento bem como reduzir risco cardiovascular, reduzindo a ocorrência de novos casos de HAPR.

Este estudo ofereceu uma visão clara e objetiva por meio de um protocolo de screening através de triagem clínica na atenção primária e especializada, permitindo aos prescritores uma identificação de todas as categorias da hipertensão arterial sistêmica.

Este protocolo visa contribuir um melhor diagnóstico, munindo os profissionais com informações, o que proporcionará a revisão e/ou elaboração de protocolos para acompanhamento do paciente hipertenso, otimizando sua terapia, reduzindo riscos evitáveis associados a Hipertensão Arterial Pseudorresistente, bem como melhor a identificação da hipertensão arterial resistente verdadeira que necessitam ser acompanhados de forma diferenciada, reduzindo desse modo os riscos inerentes a esta condição clínica.

Expectativa para estudo futuro é classificação do perfil circadiano do dipper e não dipper.

Limitações do estudo:

Outros fatores clínicos e epidemiológicos que segundo a literatura¹⁴ podem aumentar PAS e PAD como o tabagismo, consumo de álcool e adesão a uma dieta hipossódica não foram mensurados nesta pesquisa, de forma que se considera importante a observação de tais informações em outros estudos que envolvam HAR e HAPR.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados e revisão crítica do manuscrito: Sabrina Joany Felizardo Neves, Janaina Fraga De Carvalho, Rosileide Zeferino Da Silva, Alfredo Dias de Oliveira-Filho; Análise e interpretação dos dados: Alfredo Dias de Oliveira Filho e Sabrina Joany Felizardo Neves;

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado parcialmente por Fundação de Apoio à Pessoa do Estado de Alagoas (FAPEAL).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Janaina Fraga de Carvalho pelo Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Maceió, AL.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
2. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014 Aug;28(8):463-8.
3. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diógenes de Magalhães F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):576-85. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):304.
4. Calhoun DA. Advances in resistant hypertension. *Ann Transl Med*. 2018 Aug;6(15):294.
5. Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: why not the same? *J Am Soc Hypertens*. 2013 Nov-Dec;7(6):509-1.
6. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014 Aug;28(8):463- 8.
7. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Jun;88(6):683-92.
8. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens*. 2016 Jun;10(6):493-9.
9. Calhoun DA, Grassi G. True versus pseudoresistant hypertension. *J Hypertens*. 2017 Dec;35(12):2367-2368.
10. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ*. 2012 Nov 20;345: e7473.
11. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, Calhoun DA. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant

hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013 Oct;62(4):691-7

12. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014 Mar;63(3):451-8.

13. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation*. 2012 Apr 3;125(13):1594-6.

14. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2016.

15. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. VI Diretrizes de Monitorização da Pressão Arterial e IV Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2018.

16. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74.

17. Makris A, Seferou M, Papadopoulos DP. Resistant hypertension workup and approach to treatment. *Int J Hypertens*. 2010 Dec 26;2011.

18. Lebeau JP, Cadwallader JS, Aubin-Auger I, Mercier A, Pasquet T, Rusch E et al. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review. *BMC Fam Pract*. 2014 Jul 2; 15:130.

19. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992 Oct;45(10):1045-5.

20. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging*. 2013 Nov;30(11):893-900.

21. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019 Jan;105(2):98-105.

22. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Jan;9(1):51-8. Review. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2013 Sep;9(9):492.

23. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011 May;57(5):898-902.
24. Hayek SS, Abdou MH, Demoss BD, Legaspi JM, Veledar E, Deka A, Krishnan SK, Wilmot KA, Patel AD, Kumar VR, Devireddy CM. Prevalence of resistant hypertension and eligibility for catheter-based renal denervation in hypertensive outpatients. *Am J Hypertens*. 2013 Dec;26(12):1452-8.
- 2
5. Massierer D, Oliveira AC, Steinhorst AM, Gus M, Ascoli AM, Gonçalves SC, Moreira LB, Correa V Jr, Nunes G, Fuchs SC, Fuchs FD. Prevalence of resistant hypertension in non-elderly adults: prospective study in a clinical setting. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Jul;99(1):630-5. Epub 2012 May 29.
26. Calhoun DA, Grassi G. True versus pseudoresistant hypertension. *J Hypertens*. 2017 Dec;35(12):2367-2368.
27. de Oliveira-Filho AD, Costa FA, Neves SJ, de Lyra Junior DP, Morisky DE. Pseudoresistant hypertension due to poor medication adherence. *Int J Cardiol*. 2014 Mar 15;172(2):e309-10.
28. 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 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há registro na literatura de protocolo claro com indicação de instrumentos e subclassificações explícitas.

O estudo encontrou baixa prevalência da hipertensão arterial resistente, pois considerou os quatro fatores associados a pseudorresistencia, utilizando de um protocolo claro e de simples reprodutibilidade por estudos posteriores utilizando instrumentos mais viáveis como o MRPA.

Dentre os fatores associados aos subtipos da pseudoressistência a ser destacado pelo protocolo, os fatores comportamentais tanto relacionado a não adesão por parte do paciente, quanto a inadequação do regime terapêutico por parte dos médicos tem contribuído a falsa resistência.

Este protocolo visa contribuir um melhor diagnóstico, otimizando a terapia antihipertensiva, reduzindo riscos evitáveis associados a pseudorresistencia, bem como a identificação da hipertensão arterial resistente verdadeira que necessitam ser acompanhados de forma diferenciada, reduzindo desse modo os riscos inerentes a esta condição clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBANESI F.; FRANCISCO M. O que vem ocorrendo com a insuficiência cardíaca no Brasil. **Arq Bras Cardiol**, 85 (3):155-6, 2005.

ALESSI A. *et al.* First Brazilian position on resistant hypertension. **Arq Bras Cardiol**. 2012;99(1):576-85. Erratum in: **Arq Bras Cardiol**. 100(3):304,2013.

APPEL, L. J. *et al.* Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 10, p. 918-929, 2010.

ARMSTRONG, A. W.; ARMSTRONG, E. J.; ROCCO, T. P. Farmacologia Cardiovascular Integrativa: hipertensão, cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca. In: GOLAN, D. E. *et al.* **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 407, 2009.

AZAMBUJA, M. I. R. *et al.* Economic burden of severe cardiovascular diseases in Brazil: an estimate based on secondary data. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 91(3):163-171, 2008.

BANE, C; HUGHES, C. M.; MCELNAY, J. C. The impact of depressive symptoms and psychosocial factors on medication adherence in cardiovascular disease. **Patient Education and Counseling**, v. 60, n. 2, p. 187-193, 2006.

BAKRIS, G. L.; KERN, S. R. Renal dysfunction resulting from NSAIDs. **American family physician**. 40(4):199-204, 1989.

BERLOWITZ, D. R., *et al.* Inadequate Management of Blood Pressure in a Hypertensive Population. **Engl. J. Med.** 339 (27): 1957–1963, 1998.

BRASIL, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS, Informações de Saúde, Rede assistencial. Disponível em [:http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def) acesso em 29 de novembro de 2018b.

BHATT, H. *et al.* Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. **Journal of the American Society of Hypertension**. 10 (6): 493-499, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. VIGITEL Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2018a.

BRUNO, R. M. *et al.* Interactions between sympathetic nervous system and endogenous endothelin in patients with essential hypertension. **Hypertension**, 57(1): 79-84, 2011.

BURNIER, M. *et al.* Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. **Hypertension**. 62(2):218-25, 2013.

CALHOUN D.A. Advances in resistant hypertension. **Ann Transl Med**. 2018 Aug;6(15):294.

CALHOUN, D. A. *et al.* Resistant Hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A Scientific Statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. **Hypertension**. 51: 1403-1419, 2008.

CHEEMA, E; SUTCLIFFE, P; SINGER, D.R.J. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **British journal of clinical pharmacology**, v. 78, n. 6, p. 1238-1247, 2014.

CHOBANIAN A.V. *et al.* The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: **The JNC 7 Report**. **Hypertension**.42(6):1206-52,2003.

DE LA SIERRA, *et al.* Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classied on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. **Hypertension**. 57(8):898-902, 2011.

DIAS, A. M. *et al.* **Adesão ao regime Terapêutico na Doença Crônica: Revisão da Literatura**. 2011.

DINAMARCO, N. DINAMARCO, M. FIGUEIREDO, V. N. *et al.* Hipertensão Resistente: Problema Clínico Relevante. **Artigo Original**. 2011.

EGAN B.M. *et al.* Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. **Hypertension**.62:691-7,2013.

EGAN, B. M. *et al.* Awareness, knowledge, and attitudes of older Americans about high blood pressure: implications for health care policy, education, and research. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 6, p. 681-687, 2003.

FREITAS, J.G., NIELSON, S.E., PORTO, C.C.; Adherence to pharmacological treatment in hipertensive elderly: an integrative literature review. Universidade Federal de Goiás. **Rev Soc Bras Clin Med**. 2015 jan-mar;13(1):75-84.

GARG, J.P. *et al.* University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university based cohorts. **Am J Hypertens**.18(5 Pt 1):619-26,2005.

GOHAR, F. *et al.* Self-care and adherence to medication: a survey in the hypertension outpatient clinic. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 8, n. 1, p. 4, 2008.

HAGIWARA, N. *et al.* Racial attitudes, physician–patient talk time ratio, and adherence in racially discordant medical interactions. **Social Science & Medicine**, v. 87, p. 123-131, 2013.

HANLON, J. T. *et al.* A method for assessing drug therapy appropriateness. **Journal of clinical epidemiology**. 45(10): 1045-1051, 1992.

HANLON, J.T.; SCHMADER K.E. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. **Drugs Aging**. 2013 Nov;30(11):893-900.

HO, P. M. *et al.* Importance of therapy intensification and medication nonadherence for blood pressure control in patients with coronary disease. **Archives of internal medicine**, v. 168, n. 3, p. 271-276, 2008.

HOEPFNER, C.; FRANCO, S. C. Inércia clínica e controle da hipertensão arterial nas unidades de atenção primária à saúde. **Arq. Bras. Cardiol**. 95(2): 223-229, 2010.

HOLT, E. *et al.* Sex differences in barriers to antihypertensive medication adherence: findings from the cohort study of medication adherence among older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 61, n. 4, p. 558-564, 2013.

HO, P. M.; BRYSON, C. L.; RUMSFELD, J. S. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. **Circulation**. 119(23): 3028-3035, 2009.

- ISKEDJIAN, M. *et al.* Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. **Clinical therapeutics**, v. 24, n. 2, p. 302-316, 2002.
- JAMES, P.A. *et al.* 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**. 2014;311(5):507- 20. **JAMA**. 2014;311(17):1809.
- JOHNSON, A. G.; NGUYEN, T.V.; DAY, R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. **Annals of internal medicine**, 121(4): 289-300, 1994.
- JUDD, E; CALHOUN, D. A. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. **Journal of human hypertension**, v. 28, n. 8, p. 463, 2014.
- LEE, Yin-Yang; LIN, J. L. The effects of trust in physician on self-efficacy, adherence and diabetes outcomes. **Social science & medicine**, v. 68, n. 6, p. 1060-1068, 2009.
- MILLS, K. T. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. **Circulation**, v. 134, n. 6, p. 441-450, 2016.
- KEARNEY, P.M. *et al.* Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. **Lancet, Londres**, v. 365, p.217-23, 2005.
- KNIGHT, E. L., et al. "Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients." **Hypertension** 38 (4): 809-814, 2001.
- KROUSEL-WOOD, M. *et al.* Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. **Current opinion in cardiology**, v. 20, n. 4, p. 296-300, 2005.
- KROUSEL-WOOD, M. *et al.* Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. **Hypertension**, v. 58, n. 5, p. 804-810, 2011.
- KROUSEL-WOOD, M. *et al.* Association of depression with antihypertensive medication adherence in older adults: cross-sectional and longitudinal findings from CoSMO. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 40, n. 3, p. 248-257, 2010.

LEBEAU, J.P. *et al.* **The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review.** *BMC Fam Pract.* 2014;15(1):130.

LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva.** 8: 775-782, 2003.

LEWINGTON, S. 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**, 360: 1903-1913, 2002. Erratum in: *Lancet.* 361(9362):1060, 2003.

LIBERMAN, A. Aspectos Epidemiológicos e o Impacto Clínico da Hipertensão no Indivíduo Idoso. **Rev. Bras. Hipertens.** v.14 (1): 17-20, 2007.

LEDUR, P. S. *et al.* Perception of uncontrolled blood pressure and non-adherence to anti-hypertensive agents in diabetic hypertensive patients. **Journal of the American Society of Hypertension**, 7 (6): 477-483, 2013.

LIU G. *et al.* Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. **J Hum Hypertens.** 29(3):159-66,2015.

LOTUFO, P. A. Stroke in Brazil: a neglected disease. **São Paulo Medical Journal**, 123 (1):3-4, 2005.

MAMUS, J. P.; FRANCO, S. Estado Nutricional, Estilo de Vida e Relatos de Sintomas Associados ao Uso de Medicamentos em Homens e Mulheres Hipertensos. **Paraná.** 2009.

MAKRIS, A.; SEFEROU, M.; PAPADOPOULOS, D.P. Resistant hypertension workup and approach to treatment. *Int J Hypertens.* 2010 Dec 26;2011.

MANCIA G. *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J.** 2013;34(28):2159-219.

MION, D. J.; PIERIN, A. M. G.; GUIMARÃES, A. Tratamento da Hipertensão Arterial - respostas de médicos brasileiros a um inquérito. **Rev. Ass. Med. Bras.** 47 (3): 249-54, 2001.

MORISKY, D. E.; BOWLER, M. H.; FINLAY, J. S. An educational and behavioral approach toward increasing patient activation in hypertension management. **Journal of community health**. 7(3): 171-182, 1982.

MORISKY, D, E; GREEN, L, W; LEVINE, D, M. Concurrent and predictive of a self-reported measure of indication adherence. **Med Care**. 24(1):67-74, 1986.

MORISKY, D. E. *et al.* A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. **Health education quarterly**. 17(3): 253-266, 1990.

MORISKY, D, E. *et. al.* Predictive validit of a medication adherence measure in a outpatient setting. **J Clin Hipertens (Greenwich)**. 10(5):348-54, 2008.

MOSER, M.; SETARO, J. F. Resistant or difficult-to-control hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 4, p. 385-392, 2006..

NAKASHIMA, T. *et al.* TLR4 is a critical regulator of angiotensin II-induced vascular remodeling: the roles of extracellular SOD and NADPH oxidase. **Hypertension Research**, 38 (10): 649, 2015.

NEAL, B. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. **Lancet**, 356 (9246): 1955-1964, 2000.

PETRY, N. M. *et al.* Financial reinforcers for improving medication adherence: findings from a meta-analysis. **The American journal of medicine**, v. 125, n. 9, p. 888-896, 2012.

OSHIRO, M. L. Fatores para Não-adesão ao Programa de Controle da Hipertensão Arterial em Campo Grande, MS: um estudo de caso e controle. **Brasília**. 2007.

O'CONNOR, M. N.; GALLAGHER, P.; O'MAHONY, D. Inappropriate prescribing. **Drugs & aging**, v. 29, n. 6, p. 437-452, 2012.

PARATI, G. *et al.* European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. **J Hypertens**. 32(7):1359-66,2014.

PEACOCK, Erin; KROUSEL-WOOD, Marie. Adherence to antihypertensive therapy. **Medical Clinics**, v. 101, n. 1, p. 229-245, 2017.

PIERIN, A. M. G. *et al.* Medida da pressão arterial no consultório e auto-medida da pressão: técnicas e equipamentos. **Medida da pressão arterial: da teoria à prática**, 1997.

PIMENTA, E.; GADDAM, K. K.; OPARIL, S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. **J. Clin. Hypertens.** (Greenwich) 10: 239-244, 2008.

PIMENTA, E.; CALHOUN D.A. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. **Circulation.** 2012 Apr 3;125(13):1594-6.

PINHEIRO, P. **Hipertensão arterial de difícil controle.** ARTIGO ORIGINAL. Março, 2015.

PINHO, N. A.; PIERIN, A. M. G. O Controle da Hipertensão Arterial em Publicações Brasileiras. **Arq. Bras. Cardiol.** 101(3): e65-e73, 2013.

PICKERING, T. G. *et al.* Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. **Circulation**, v. 111, n. 5, p. 697-716, 2005.

REGINSTER, J.Y.; RABENDA, V.; NEUPREZ, A. Adherence, patient preference and dosing frequency: understanding the relationship. **Bone**, 38(4): S2-S6, 2006.

RODGERS, A.*et al.* **Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study.** PLoS Med.;1(1):e27; 2004.

RUZICKA, M. *et al.* Moving Beyond Guidelines: are report cards the answer to high rates of uncontrolled hypertension? **Curr. Hypertens. Rep.** 8 (4): 324-329, Aug. 2006.

STEINMAN, M. A. *et al.* Polypharmacy and prescribing quality in older people. **Journal of the American Geriatrics Society.** 54(10):1516-1523, 2006.

SHALANSKY, S. J.; LEVY, A. R.; IGNASZEWSKI, A. P. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. **Annals of Pharmacotherapy.** 38(9), p. 1363-1368, 2004.

SUNDSTROM, J. *et al.* Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. **Lancet**, v. 384, n. 9943, p. 591-8, 2014.

SALLES, C. F.; CARDOSO, C.R.; MUXFELDT, E. S. Prognostic influence of Office and ambulatory blood pressure in resistant hypertension. **Arch. Intern. Med.** 168(21):2340-6, 2008.

SEHESTEDT, T.; IBSEN, H.; JØRGENSEN, T. Awareness, treatment and control of hypertension in Denmark. The Inter99 study. **Blood pressure**, v. 16, n. 5, p. 312-319, 2007.

SARAFIDIS, P. A.; GEORGIANOS, P.; BAKRIS, G.L. Resistant hypertension—its identification and epidemiology. **Nature Reviews Nephrology**, 9(1): 51, 2013.

SARAFIDIS, P. A.; BAKRIS, G. L. Hipertensão resistente: uma visão geral da avaliação e tratamento. **Revista do Colégio Americano de Cardiologia**, v. 52, n. 22, p. 1749-1757, 2008.

SCALA L.C.; MAGALHÃES L.B.; MACHADO A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: Moreira SM, Paola AV; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2ª. ed. **São Paulo: Manole**; 2015. p. 780-5.

SCALA, L. C. N. Epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil: prevalência. **Rev. Hipertensão**. v. 17, 2014.

SEHESTEDT, T.; IBSEN, H.; JØRGENSEN, T. Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Denmark. The Inter 99 Study. **Informa. Healthcare. Blood Pressure**. 16: 312–319, 2007.

SEWITCH, M. J. *et al.* Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. **The American journal of gastroenterology**. 98(7):1535, 2003.

SILVA, D. A. S.; PETROSKI, E. L.; PERES, M. A. Accuracy and measures of association of anthropometric indexes of obesity to identify the presence of hypertension in adults: a population-based study in Southern Brazil. **European journal of nutrition**, 52 (1): 237-246, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol.** 95 (1 supl.1): 1-51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. VI Diretrizes de Monitorização da Pressão Arterial e IV Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. São Paulo: **Sociedade Brasileira de Cardiologia**; 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol.** 107 (sup. 3): 7-12, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq Bras Cardiol**, (98)1:1-33, 2012.

UNNI, E.; SHIYANBOLA, O.; FARRIS, K. Treatment nonadherence in homebound elderly in a Spanish population. **Aging Health**.6(6): 675-678, 2010.

VOILS, C.I. *et al.* Improving the measurement of self-reported medication nonadherence. **J Clin Epidemiol.** 64(3): 250-4, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Adherence to long-term therapies: evidence for action.** **Geneva**; 2003.

YANG, P.J. *et al.* Potentially inappropriate prescribing in disabled older patients with chronic diseases: a screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions versus Beers 2012 criteria. **Medical Principles and Practice**, v. 24, n. 6, p. 565-570, 2015.

APÊNDICE A
FORMULÁRIO

Paciente nº: _____ Contato: _____

Próxima Consulta:

Entrevistador: _____ Data: ____/____/____

Perfil Sociodemográfico

Nome: _____ Data: __/__/__ Entrevistador: _____

Sexo (1) M (2) F Idade: ____ anos Escolaridade (fez até que Série?): _____

Renda familiar R\$: _____

Raça/cor: (1) Negra (2) Indígena (3) Parda (4) Asiática (5) Branca

Dados Clínicos

Há quanto tempo tem hipertensão: _____ anos _____ meses

Nome do médico: _____

Encaminha MAPA: (1) Sim (2) Não

Co-morbidade: (1) Sim (2) Não

Quantas: _____ Quais: _____

Medicamentos para HAS

Anotar aqui como o paciente usa os medicamentos para o tratamento da HAS (perguntar especificamente sobre os horários de uso no dia anterior):

OBS: Caso não seja nenhum desses medicamentos citados acima ou dosagem diferente

MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVO				
Descrição	Posologia	Tempo de uso	Horário Prescrito	Recordatório 24h (horário da última dose)
<input type="checkbox"/> Anlodipino 5mg (cp)				
<input type="checkbox"/> Atenolol 50mg (cp)				
<input type="checkbox"/> Captopril 25mg (cp)				
<input type="checkbox"/> Enalapril 5mg (cp)				
<input type="checkbox"/> Enalapril 20mg (cp)				
<input type="checkbox"/> Furosemida 40mg(cp)				
<input type="checkbox"/> Hidroclorotiazida 25mg (cp)				
<input type="checkbox"/> Losartana 50mg (cp)				
<input type="checkbox"/> Metildopa 500mg (cp)				
<input type="checkbox"/> Cloridrato de Propanolol 40mg (cp)				

preencher nos espaços livre de Descrição. Colocar o nome, concentração e forma farmacêutica dos medicamentos.

Medidas de Pressão Arterial

Anotar aqui a pressão arterial constatada pelo médico no ato da consulta e a medida pela equipe, em dois momentos distintos:

Consultório				
Sala de Espera (1º Momento)	PAS1:	PAS2:	PAD1:	PAD2:
MAPA				
Sala de Espera (2º Encontro)	PAS1:	PAS2:	PAD1:	PAD2:

ANEXO A**Adesão Terapêutica/ Escala de Adesão Terapêutica de Morisky Green Levine (MMAS-4)**

1. Você, alguma vez, esquece de tomar o seu remédio?

Sim Não

2. Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar o seu remédio?

Sim Não

3. Quando você se sente bem, algumas vezes, você deixa de tomar seu remédio?

Sim Não

4. Quando você se sente mal, com o remédio, às vezes, deixa de tomá-lo?"

Sim Não

ANEXO B

TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

(Em 2 vias, firmado por cada participante-voluntário(a) da pesquisa e pelo responsável.

Assinatura de todos os pesquisadores na última página e rubrica nas demais)

Eu,,
 tendo sido convidad(o/a) a participar como voluntári(o/a) do estudo “PREVALÊNCIA DA HIPERTENSÃO RESISTENTE E PSEUDORRESISTENTE EM HIPERTENSOS ACOMPANHADOS PELA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA EM MACEIÓ – AL.”, recebi da Sra Sabrina Joany Felizardo Neves, da Escola de Enfermagem e Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- Que o estudo se destina a identificar a prevalência da hipertensão resistente e da hipertensão pseudo-resistente em pacientes acompanhados pela ESF em Maceió.

- Que a importância deste estudo é a de identificar a real prevalência da hipertensão pseudo-resistente e resistente para assim identificar o perfil desses pacientes e propor medidas de controle mais adequadas ao seu quadro clínico.

- Que os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: Identificar a prevalência de hipertensão resistente e pseudoresistente entre pacientes acompanhados pela ESF em Maceió; Avaliar os fatores preditivos da hipertensão e pseudoresistente resistente em pacientes acompanhados pela Estratégia Saúde da Família; Avaliar o impacto da adesão terapêutica e da qualidade da prescrição na hipertensão pseudo-resistente..

- Que esse estudo começará em janeiro de 2014 e terminará em julho de 2015.

- Que eu participarei das seguintes etapas: coleta de dados pela entrevista e realização de medidas antropométricas (peso e altura), aferição de PA e teste de glicemia capilar.

- Que não existem outros meios conhecidos para se obter os mesmos resultados já que não existem publicações sobre o assunto na minha equipe de saúde da família que possam ser acessadas pelos pesquisadores.

- Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: constrangimento em revelar dados pessoais na entrevista, entretanto esse incômodo será minimizado pois a entrevista será realizada em local reservado e será garantida a confidencialidade dos dados. Incomodo na realização do teste de glicemia capilar, aferição das medidas antropométricas e da Pressão Arterial, esse incômodo será minimizado pois os profissionais responsáveis pela aferição desses parâmetros serão previamente capacitados e todos os instrumentos serão calibrados.

- Que os riscos a que estou sujeito são desconforto no braço, e dificuldade para dormir durante a realização do exame MAPA ou ainda inchaço no membro superior, problemas circulatórios e reações alérgicas ao manguito, sendo esses riscos mais raros. Incômodo em virtude da punção na ponta do dedo durante o exame de glicemia capilar, além disso o pode ocorrer contaminação do local de punção, o que será evitado adotando-se um protocolo adequado de antisepsia, bem como com treinamento dos entrevistadores.

- Que deverei contar com a seguinte assistência: no caso de dúvidas sobre o a pesquisa e a entrevista solicitarei por e-mail as informações, sendo responsável por ela a Sra Sabrina Joany Felizardo Neves, no endereço **joanysabrina@gmail.com**.

- Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são: identificação da real prevalência da Hipertensão Pseudo-resistente e resistente e seus fatores determinantes, para assim podermos identificar estratégias de intervenção e protocolos clínicos adequados a realidade local.

- Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: ao término da entrevista o questionário, será incluído na pesquisa sem que meu nome seja vinculado ao TCLE, de forma que os pesquisadores não saberão a quem os dados pertencem.

- Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo através do e-mail **joanysabrina@gmail.com**
- Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.
- Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.
- Que o estudo não me acarretará nenhuma despesa, uma vez que o pesquisador se deslocará para meu local de trabalho para realizar o estudo.
- Que a minha participação nesta pesquisa não acarretará nenhuma prejuízo a minha saúde física ou mental.
- Que as despesas para a minha participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço d(o,a) participante-voluntári(o,a)

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

Contato de urgência: Sr(a).

Domicílio: (rua, praça, conjunto:

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

Endereço d(os,as) responsável(is) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Instituição: Universidade Federal de Alagoas

Endereço : Av Lourival de Melo Mota, S/N.

Bloco: /Nº: /Complemento: ESENFAR Sala 207.

Bairro: /CEP/Cidade: Cidade Universitária, Maceió.


Telefones p/contato: 82 99488556

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas:

Prédio da Reitoria, sala do C.O.C. , Campus A. C. Simões, Cidade Universitária

Telefone: 3214-1041 Maceió,

	
(Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal - Rubricar as demais folhas)	Dra Sabrina Joany Felizardo Neves
Testemunha	