

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
ESCOLA DE ENFERMAGEM E FARMÁCIA – ESENFAR  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NAYANNY DE SANTANA RODRIGUES

EXPOSIÇÃO A INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DE PACIENTES  
COM HIPERTENSÃO RESISTENTE E PSEUDORRESISTENTE: UM  
ESTUDO CASO-CONTROLE

Maceió - AL

2017

NAYANNY DE SANTANA RODRIGUES

EXPOSIÇÃO A INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DE PACIENTES  
COM HIPERTENSÃO RESISTENTE E PSEUDORRESISTENTE: UM  
ESTUDO CASO-CONTROLE

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade Federal de Alagoas,  
como requisito parcial para obtenção  
do grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sabrina Joany  
Felizardo Neves

Maceió - AL

2017

**Catlogação na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Bibliotecária: Janaina Xisto de Barros Lima**

- R696e Rodrigues, Nayanny de Santana.  
Exposição a interações medicamentosas de pacientes com hipertensão resistente e pseudoresistente : um estudo de caso-controle / Nayanny de Santana Rodrigues. – 2017.  
86 f. : il., graf., tab.
- Orientadora: Sabrina Joany Felizardo Neves.  
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem e Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2017.
- Bibliografia: f. 73-80.  
Apêndices: f. 81-83.  
Anexos: f. 84-86.
1. Hipertensão arterial – Controle. 2. Anti-hipertensivos. 3. Interação de medicamentos. I. Título.

CDU: 615.2: 616.12-008.331.1

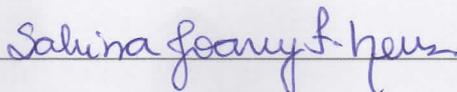
**Folha de Aprovação**

NAYANNY DE SANTANA RODRIGUES

Exposição a interações medicamentosas de pacientes com hipertensão resistente e pseudorresistente: um estudo caso-controle

Dissertação de Mestrado submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas.

Aprovado em 18 de Maio de 2017



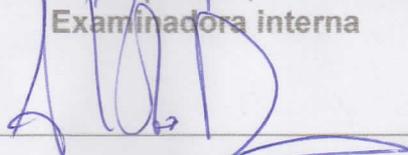
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sabrina Joany Felizardo Neves, Universidade Federal de Alagoas

**Orientadora**

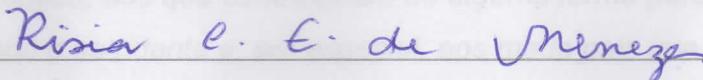
**Banca Examinadora:**



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliane Aparecida Campesatto, Universidade Federal de Alagoas  
**Examinadora interna**



Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup> Alfredo Dias de Oliveira Filho, Universidade Federal de Alagoas  
**Examinador interno**



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Risia Cristina Egito de Menezes, Universidade Federal de Alagoas  
**Examinadora externa**

*Dedico este trabalho de dissertação a todos que me apoiaram no decorrer de minha vida acadêmica, aos que contribuíram de alguma forma para meu crescimento enquanto pessoa e estudante e, em especial, aos meus pais que sempre estiveram ao meu lado.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pois tenho convicção que tudo acontece com Sua permissão, acreditar nisso me faz pensar que grandes foram e serão as lutas, mas maiores são e serão as vitórias. A dedicação é necessária para que no final tudo venha a dar certo, já que nossas conquistas são proporcionais aos nossos esforços.

Serei sempre agradecida aos meus pais, EDINETE e SÉRGIO, por estarem presentes e participarem de meu crescimento, apoiando-me em todos os momentos, ao meu irmão, SERGINHO, ao meu namorado, RICARDO e aos meus FAMILIARES e AMIGOS, vocês me incentivam acreditando que sou capaz.

Gostaria de agradecer também a minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> SABRINA NEVES, pessoa a qual tenho admiração e que me ajudou muito para que este trabalho fosse realizado da melhor forma, além de contribuir para minha formação profissional e pessoal, à você meu muitíssimo obrigada.

Agradeço também aos COLABORADORES que se empenharam, desde a coleta até a análise de dados desta pesquisa, os quais não tinham a obrigação de assim o fazer e, ainda assim, auxiliaram-me bastante.

Agradeço em especial a minha companheira de pesquisa RAYSSA que permaneceu firme ao meu lado durante todo o desenvolvimento deste trabalho, por seu incentivo e ajuda de sempre. Agradeço ainda à equipe do Hospital Universitário de Alagoas, FLÁVIO, ROSÂNGELA, ALINE e Dr.<sup>a</sup> ESTELA. Às graduandas do curso de Farmácia ANDRESSA, TAIANE e ROSILEIDE pelo apoio e dedicação. E ainda, aos órgãos de fomento CAPES & FAPEAL pelo apoio financeiro que permitiu a realização desta pesquisa.

## RESUMO

**Fundamento:** A hipertensão arterial resistente (HAR) é a condição na qual os níveis pressóricos permanecem descontrolados (PA  $\geq$  140/90 mmHg) mesmo com o emprego de três anti-hipertensivos de ação sinérgica, sendo preferencialmente um diurético, em doses adequadas. Seu diagnóstico é muitas vezes superestimado, tendo em vista que alguns fatores de confusão não são considerados, como medição inadequada de PA, efeito do jaleco branco, baixa adesão e a inadequação terapêutica, os quais nos levam a pseudorresistência. Outro fator que devemos levar em consideração é a possível ocorrência de interação medicamentosa (IM), que é o resultado da interferência no efeito de um medicamento por outro medicamento, eminente entre pacientes hipertensos que fazem uso de anti-hipertensivos e medicamentos para o tratamento de comorbidades. As IMs por vezes reduzem a eficiência do anti-hipertensivo, levando ao descontrole de PA. **Objetivo:** Avaliar a relação entre a exposição a interações medicamentosas de redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo e a ocorrência de hipertensão arterial resistente e pseudorresistente. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo caso-controle, realizado com pacientes hipertensos assistidos no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, localizado no município de Maceió-AL. Foram estruturados dois pares de comparação, um entre pacientes com hipertensão resistente (casos-1) e hipertensos com PA controlada, com características semelhantes (controles) e outro entre pacientes com hipertensão pseudorresistente (casos-2) e controles, numa proporção de 1:4. Foram realizadas medidas de PA e os pacientes com características de resistência foram encaminhados à MAPA (Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial), a fim de excluir o efeito do jaleco branco. Excluindo-se os fatores de confusão, estes foram avaliados por cardiologista que emitiu o diagnóstico de HAR. Contou com a aplicação de formulários para coleta de dados sociodemográficos, uso de medicamentos e adesão terapêutica. IMs potenciais foram identificadas através do *software* Micromedex Healthcare Series e as manifestas, por dados clínicos e confirmação com o auxílio de literatura de apoio. **Resultados:** 17 (6,9%) pacientes eram resistentes (casos-1) e 102 (41,3%) eram pseudorresistentes (casos-2), ambos foram comparados a 128 (51,8%) pacientes com PA controlada e características semelhantes (controles). Entre os resistentes, 5 (41,7%) pacientes evidenciaram interação medicamentosa potencial (IMP) de redução do efeito anti-hipertensivo, das quais 100% manifestaram-se, ao contrário do evidenciado pelo grupo controle que não apresentou este tipo de interação. Entre os pseudorresistentes, 48 (80,0%) evidenciaram IMP de redução do efeito anti-hipertensivo, das quais 100% manifestaram-se, diferentemente do grupo controle que não evidenciou este tipo de interação. **Conclusão:** A ocorrência de IMs entre hipertensos resistentes pode ser um fator de confusão, tendo em vista que estas podem sugerir resistência, quando na verdade os pacientes devem ser pseudorresistentes, fazendo-se necessário a cessação da IM para confirmação do diagnóstico de hipertensão resistente.

**Palavras-chave:** Hipertensão; Reação adversa a medicamento; Interação medicamentosa; Prescrição de anti-hipertensivos.

## ABSTRACT

**Background:** Resistant hypertension is the condition in which blood pressure remains uncontrolled (BP  $\geq$  140/90 mmHg) even with the use of three antihypertensive drugs synergistically, and preferably a diuretic in adequate doses. Diagnosis is often overestimated, given that some confounding factors aren't considered, as inadequate blood pressure measurement, white-coat effect, poor adherence and therapeutic inadequacy, which lead us to pseudoresistance. Another factor to consider is the possible occurrence of drug interactions, defined as the result of interference in the effect of a drug by another drug, eminent among hypertensive patients taking antihypertensive drugs and drugs for the treatment of comorbidity. Drug interactions sometimes reduce the efficiency of anti-hypertensive, leading to blood pressure uncontrolled. **Objective:** To evaluate the relationship between exposure to drug interactions of reduction of the effectiveness of antihypertensive treatment and the occurrence of resistant hypertension and pseudoresistant hypertension. **Methods:** This is a case-control study with hypertensive patients assisted at the Hospital University Professor Alberto Antunes, in the city Maceió. Two pairs of comparison were structured, one among patients with resistant hypertension (cases-1) and hypertensive patients with controlled blood pressure, with similar characteristics (controls), and another between patients with pseudoresistant hypertension (cases-2) and controls, in a ratio of 1 : 4. Blood pressure measurements were performed, patients with resistance characteristics were submitted to ambulatory blood pressure monitoring, in order to exclude the effect of white-coat. Excluding confounding factors, patients were evaluated by a cardiologist who gave the diagnosis of resistant hypertension. The data was collected through questionnaire to obtain sociodemographic data, medication use and adherence. Potential drug interactions were identified through the Micromedex Healthcare Series software and manifest drug interactions through clinical data and confirmation with supporting literature. **Results:** 17 (6.9%) patients were resistant (cases-1) and 102 (41.3%) were pseudoresistant (cases-2), both were compared to 128 (51.8%) patients with controlled blood pressure and similar characteristics (controls). Among the resistant, 5 (41.7%) patients evidenced potential drug interaction of reduction the antihypertensive efficiency, of which 100% manifested, different from the control group that didn't present this type of interaction. Among the pseudoresistant, 48 (80.0%) patients evidenced potential drug interaction of reduction the antihypertensive efficiency, of which 100% manifested, different from the control group that didn't present this type of interaction. **Conclusion:** The occurrence of drug interactions among resistant hypertensives may be a confusion factor, because may suggest resistance, when the patients should be pseudoresistant, necessitating the cessation of drug interactions to confirm the diagnosis of resistant hypertension.

**Keywords:** Hypertension; Adverse drug reaction; Drug interaction; Prescription of antihypertensives.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Taxas de mortalidade por DCV e suas diferentes causas no Brasil, em 2013.....	17
<b>Figura 2</b> – Percentual de homens (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial nas capitais brasileiras e Distrito Federal, Vigitel, 2014.....	18
<b>Figura 3</b> – Percentual de mulheres (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial nas capitais brasileiras e Distrito Federal, Vigitel, 2014.....	19
<b>Quadro 1</b> – Estratificação do risco do paciente hipertenso.....	20
<b>Quadro 2</b> – Decisão terapêutica segundo risco cardiovascular.....	21
<b>Quadro 3</b> – Modificações no estilo de vida para manejo da HAS.....	22
<b>Quadro 4</b> – Classes de anti-hipertensivos disponíveis na clínica.....	23
<b>Figura 4</b> – Fluxograma de estratégias para o tratamento de HAS.....	24
<b>Quadro 5</b> – Causas da falta de controle da PA.....	27
<b>Figura 5</b> – Fluxograma para avaliação e conduta em HAR.....	28
<b>Quadro 6</b> – Tratamento da hipertensão arterial resistente.....	29
<b>Quadro 7</b> – Novas estratégias terapêuticas na hipertensão arterial resistente.....	30
<b>Quadro 8</b> – Valores de pressão arterial no consultório, MAPA, AMPA e MRPA que caracterizam normotensão, hipertensão, hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada.....	32
<b>Quadro 9</b> – Mecanismos das interações farmacocinéticas.....	37
<b>Figura 6</b> – Fluxograma dos tipos de Hipertensão Arterial.....	52
<b>Gráfico 1</b> – Frequência de IMs segundo gravidade, por tipo de ocorrência, entre casos-1 e controles.....	59
<b>Quadro 10</b> – Descrição das interações medicamentosas de redução da eficiência do tratamento anti-hipertensivo, manifestas em casos com HAR, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.....	60
<b>Gráfico 2</b> – Frequência de IMs segundo gravidade, por tipo de ocorrência, entre casos-2 e controles.....	66

<b>Gráfico 3</b> – Prevalência de interação medicamentosa manifesta entre casos-2 e a utilização de anti-hipertensivos.....	67
<b>Quadro 11</b> – Interações medicamentosas com redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo, entre classes farmacológicas, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.....	70
<b>Quadro 12</b> – Interações medicamentosas com redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.....	71

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Distribuição de casos-1 (HAR) e controles, segundo sexo, faixa etária e escolaridade, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.....	53
<b>Tabela 2</b> – Distribuição de casos-2 (HAPR) e controles, segundo sexo, faixa etária e escolaridade, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.....	54
<b>Tabela 3</b> – Variáveis sociodemográficas e condições de saúde entre casos-1 (hipertensos resistentes) e controles, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.....	55
<b>Tabela 4</b> – Interação medicamentosa potencial e manifesta entre casos-1 (hipertensos resistentes) e controles, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.....	58
<b>Tabela 5</b> – Variáveis sociodemográficas e condições de saúde entre casos-2 (hipertensos pseudorresistentes) e controles, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.....	63
<b>Tabela 6</b> – Interação medicamentosa potencial e manifesta entre casos-2 (HAPR) e controles, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.....	65
<b>Tabela 7</b> – Prevalência de interação medicamentosa manifesta com redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo e a utilização de anti-hipertensivos, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.....	68

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	16
<b>2.1 Hipertensão arterial sistêmica: aspectos clínicos e epidemiológicos</b> .....	14
2.1.1 Tratamento da hipertensão arterial.....	19
2.1.1.1 Medidas não farmacológicas.....	21
2.1.1.2 Medidas farmacológicas.....	22
2.1.2 Aspectos que interferem na efetividade do tratamento e controle de PA.....	25
<b>2.2 Hipertensão arterial resistente</b> .....	26
2.2.1 Tratamento da hipertensão arterial resistente.....	28
<b>2.3 Hipertensão arterial pseudorresistente</b> .....	30
2.3.1 Medição inadequada de pressão arterial.....	30
2.3.2 Efeito do jaleco branco.....	31
2.3.3 Baixa adesão terapêutica.....	32
2.3.4 Inadequação terapêutica.....	35
<b>2.4 Interações medicamentosas</b> .....	36
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	41
3.1 Objetivo geral.....	41
3.2 Objetivos específicos.....	41
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	42
4.1 Delineamento e população de estudo .....	42
4.2 Definição de termos.....	42
4.2.1 Definição de casos.....	42
4.2.1.1 Casos 1 – Hipertensos resistentes.....	42
4.2.1.2 Casos 2 – Hipertensos pseudorresistentes.....	43
4.2.2 Definição dos controles.....	44
4.3 Amostra.....	44

<b>4.4 Operacionalização da pesquisa</b> .....	45
4.4.1 Fonte e coleta de dados.....	45
4.4.2 Protocolo de ação.....	46
<b>4.5 Variáveis investigadas</b> .....	47
<b>4.6 Processamento e análise de dados</b> .....	48
4.6.1 Análise das interações medicamentosas.....	48
4.6.2 Análise estatística dos dados.....	49
<b>4.7 Aspectos éticos</b> .....	50
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	51
<b>5.1 Casuística do estudo</b> .....	51
<b>5.2 Relação entre interação medicamentosa e hipertensão resistente</b> .....	55
5.2.1 Análise das associações das variáveis sociodemográficas e condições de saúde entre casos-1 (HAR) e controles.....	55
5.2.2 Ocorrência de interações medicamentosas em indivíduos com e sem hipertensão resistente.....	57
<b>5.3 Relação entre interação medicamentosa e hipertensão pseudorresistente</b> .....	62
5.3.1 Análise das associações das variáveis sociodemográficas e condições de saúde entre casos-2 (HAPR) e controles.....	62
5.3.2 Ocorrência de interações medicamentosas em indivíduos com e sem hipertensão pseudorresistente.....	64
<b>5.4 Interações medicamentosas de redução do efeito anti-hipertensivo evidenciadas clinicamente, segundo medicamentos em uso</b> .....	66
<b>5.5 Descrição das IMs de redução do efeito anti-hipertensivo, segundo gravidade e documentação</b> .....	69
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	72
<b>7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b> .....	72
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	73
<b>APÊNDICE A – Formulário A</b> .....	81

<b>APÊNDICE B</b> – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	84
<b>ANEXO A</b> – Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8).....	86

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial, caracterizada por níveis sustentadamente elevados de pressão arterial (PA), maior ou igual a 140 mmHg para pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg, em indivíduos que não estão fazendo uso de anti-hipertensivos (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

É amplamente prevalente, no Brasil acomete cerca de 30% da população adulta, sendo um importante fator de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, sendo responsável por 51% das mortes por acidente vascular encefálico e 40% destas por doença coronariana (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

Dentre os tipos de hipertensão destaca-se a hipertensão arterial resistente (HAR), condição na qual os níveis pressóricos são persistentemente elevados, mesmo empregando-se três classes diferentes de anti-hipertensivos com efeitos sinérgicos, incluindo preferencialmente um diurético em dose adequada ou a utilização de quatro ou mais anti-hipertensivos, mesmo com PA controlada (SOUSA; PASSARELLI, 2013; MESQUITA; JORGE, 2012; PERSELL, 2011; PIMENTA; GADDAM; OPARIL, 2008; CALHOUN et al., 2008).

O diagnóstico de hipertensão arterial resistente tem sido muitas vezes superestimado, tendo em vista que alguns fatores nos reportam a pseudorresistência (ACHELROD; WENZEL; FREY, 2015; JUDD; CALHOUN, 2014).

Deve-se então diferenciar a hipertensão arterial resistente verdadeira da hipertensão arterial pseudorresistente, caracterizada por não controle dos níveis pressóricos devido a falhas na técnica de medição da pressão arterial, assim como ao efeito promovido pelo “jaleco branco” (MESQUITA; JORGE, 2012), além da baixa adesão ao tratamento anti-hipertensivo empregado (OLIVEIRA-FILHO et al., 2015, 2012) e a inadequação terapêutica (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016; SOUSA; PASSARELLI, 2013; MORENO et al., 2005; RODRIGUES; CADAVAL; ALMEIDA, 2004).

A inadequação do regime terapêutico é evidenciada quando o profissional prescritor não realiza ajuste de dose e/ou combina medicamentos anti-hipertensivos em desacordo com as associações recomendadas pelas diretrizes vigentes, ou

ainda, quando o mesmo mantém-se inerte quanto à mudanças na prescrição (SEHESTEDT; IBSEN; JORGENSEN, 2007; RUZICKA; LEENEN, 2006).

A VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016) destaca as seguintes condutas como casos de inadequação: inércia terapêutica, combinação de dois anti-hipertensivos sem o diurético, a associação de inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueador dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II, assim como a associação de fármacos com o mesmo mecanismo de ação – exceto diurético de alça e tiazídico – associação de betabloqueador e diurético e a associação de bloqueador dos canais de cálcio com digitálico.

Podemos considerar ainda a ocorrência de interação medicamentosa, definida como o resultado de uma interferência no efeito de um medicamento por outros medicamentos, alimentos, bebidas ou por alguns agentes químicos ambientais (ARAÚJO, 2010).

Tais interações podem ser benéficas e muito úteis, como a prescrição de diuréticos associados a outros anti-hipertensivos para o tratamento da hipertensão arterial (ARAÚJO, 2010; OLIVEIRA, 2009). No entanto, frequentemente são indesejáveis e prejudiciais, levando em consideração que, por vezes, as interações podem precipitar a toxicidade do medicamento, ou ainda reduzir ou anular seu efeito, o que é tão nocivo quanto (ARAÚJO, 2010; HOEFLER; WANNMACHER, 2010).

Alguns fatores de risco estão associados às possíveis interações, tais como a prática da polifarmácia, utilização de cinco ou mais medicamentos simultaneamente, comum entre pacientes idosos e portadores de doenças crônicas, como a hipertensão arterial, além da prática da automedicação, na qual se faz uso de medicamento por conta própria, sem a orientação de um profissional capacitado (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica é de caráter crônico e muitas vezes é preciso lançar mão de associações de anti-hipertensivos, sem contar a necessidade da tomada de medicamentos para o tratamento de comorbidades ou complicações inerentes do próprio quadro clínico do paciente hipertenso (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016), diante disso, o risco de ocorrência de interações medicamentosas é eminente.

Para uma condição clínica crônica, como a hipertensão arterial sistêmica, o sucesso do tratamento é imprescindível visando um bom prognóstico da doença (VII

DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016), sendo assim, a prevenção e detecção de interações medicamentosas faz-se necessária, considerando que este pode ser um fator preditivo para a ocorrência de hipertensão arterial pseudorresistente, tendo em vista que, por vezes, pacientes são considerados resistentes ao tratamento hipotensor empregado mesmo sendo este aderente ao esquema terapêutico, que por sua vez é adequado (ACHELROD; WENZEL; FREY, 2015; JUDD; CALHOUN, 2014).

Avaliando-se a ocorrência de interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e medicamentos para o tratamento de doenças crônicas associadas, pode-se reverter a superestimação do grupo de pacientes considerados resistentes, redefinindo-os como pseudorresistentes, o que evitaria a necessidade de intensificação do esquema terapêutico e/ou procedimentos invasivos em pacientes erroneamente classificados como tal.

Dessa maneira, é importante que o médico identifique as principais interações entre anti-hipertensivos e medicamentos de uso contínuo que poderão vir a ser prescritos para o paciente hipertenso (DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2011).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre a exposição às interações medicamentosas de redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo e a ocorrência de hipertensão arterial resistente e pseudorresistente em pacientes atendidos/acompanhados pela equipe médica do setor de cardiologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), localizado no município de Maceió-Alagoas.

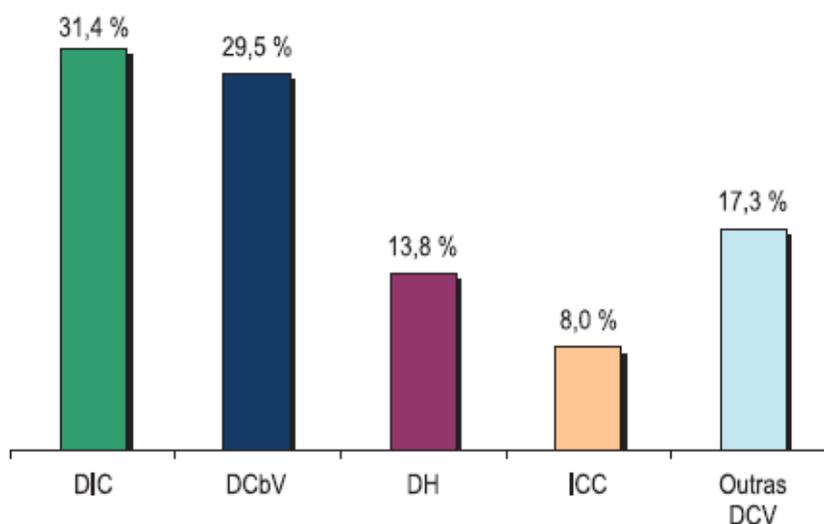
## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Hipertensão arterial sistêmica: aspectos clínicos e epidemiológicos

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial, caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA), sendo maior ou igual a 140/90 mmHg para pressão arterial sistólica e diastólica, em indivíduos que não estão fazendo uso de anti-hipertensivos (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

É uma doença na maioria dos casos assintomática, na qual se deve investigar sua origem, possível comprometimento de órgãos-alvo, além de identificar fatores de risco associados a sua ocorrência. Fatores como idade superior a 65 anos, homens com 50 anos ou mais e mulheres com 65 anos ou mais, afrodescendentes, baixa escolaridade, dieta inadequada com consumo excessivo de sal, consumo de álcool, prática de tabagismo, predisposição genética e estresse (ARMSTRONG, W.; ARMSTRONG, E.; ROCCO, *in*: GOLAN, 2007; LIBERMAN, 2007; MAMUS; FRANCO, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

A HAS é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) que são responsáveis por volta de 30% das mortes no Brasil (Figura 1), dessa forma, representa um importante fator predisponente na redução da qualidade e expectativa de vida da população e aumento da morbimortalidade por esta causa, entretanto, a adoção de tratamento anti-hipertensivo adequado tem se mostrado efetivo em reduzir esta morbimortalidade (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016; MAGALHÃES, 2014; ARMSTRONG, W.; ARMSTRONG, E.; ROCCO, *in*: GOLAN, 2007; BRANDÃO et al., 2003; CIPULLO et al., 2009; LESSA, 2010; LIBERMAN, 2007; PASSOS; ASSIS; BARRETO, 2006).



**Figura 1 – Taxas de mortalidade por DCV e suas diferentes causas no Brasil, em 2013.**

Fonte: VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016)

DIC: Doença Isquêmica do Coração; DCbV: Doença Cerebrovascular; DH: Doenças Hipertensivas; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva.

A hipertensão arterial sistêmica é prevalente, sendo que as taxas variam muito entre os estudos provavelmente pela falta de padronização de metodologia e critérios de seleção dos indivíduos analisados, além da grande heterogeneidade entre diferentes regiões do país. A média de prevalência mundial é de 26,4%, sendo de 21,0% nos EUA e Canadá, 33,5 a 39,7% nos países europeus, 15 a 21,7% nos países africanos e asiáticos e cerca de 40% na América Latina (CIPULLO et al., 2010; ARMSTRONG, W.; ARMSTRONG, E.; ROCCO, *in*: GOLAN, 2007).

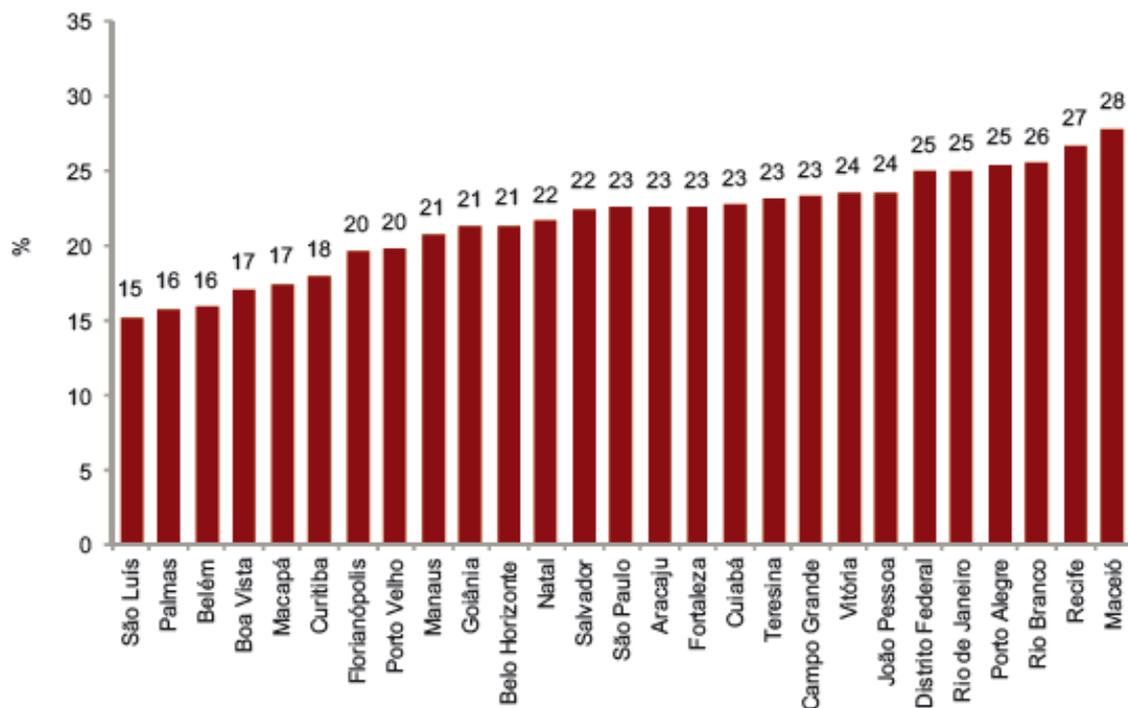
Estima-se ainda que 25% da população mundial adulta, cerca de 1,56 bilhão de pessoas, vai apresentar hipertensão em 2025, sendo responsável por aproximadamente 13% da mortalidade global (SCALA, 2014).

No Brasil, também há grande variação no que diz respeito à prevalência, a depender da região em estudo, acometendo de 20 a 35% dos brasileiros (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016; LESSA, 2010; CIPULLO et al., 2009; PASSOS; ASSIS; BARRETO, 2006; BRANDÃO et al., 2003).

Segundo pesquisa realizada no ano de 2014 pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), a frequência de adultos com idade maior ou igual a 18 anos que referiram diagnóstico

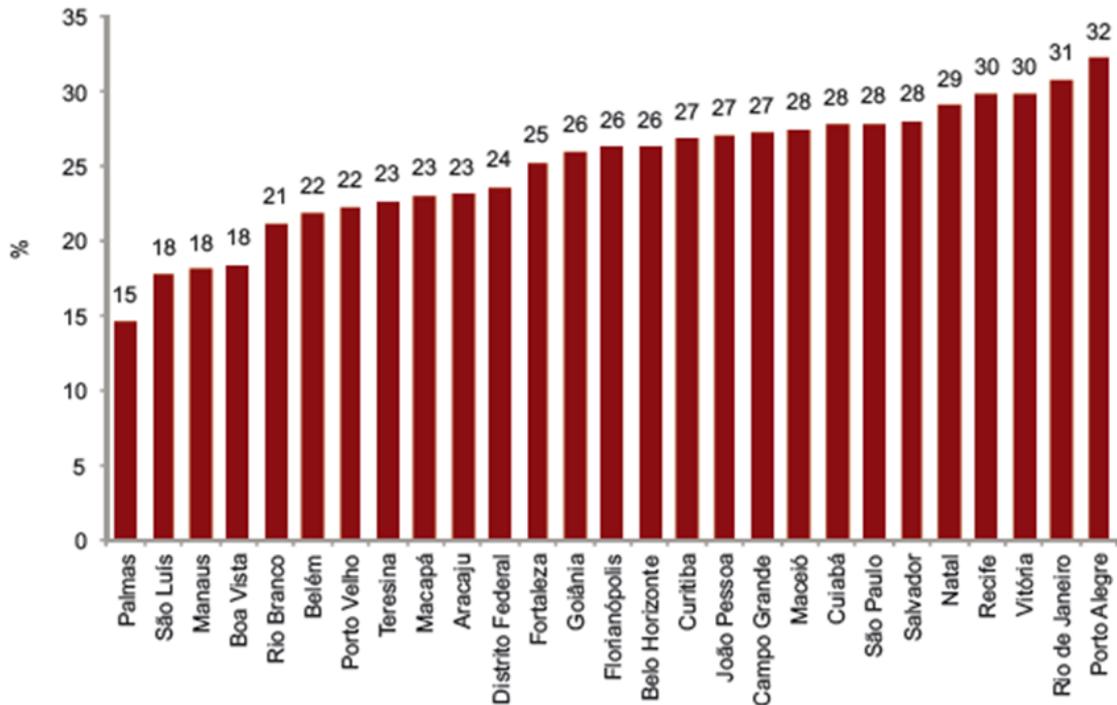
médico de hipertensão arterial nas capitais do país e no Distrito Federal variou entre 15,2% em Palmas e 29,2% em Porto Alegre (BRASIL, 2015).

Entre o sexo masculino, a maior frequência foi observada em Maceió (27,8%), e a menor em São Luís (15,3%), como ilustrado na Figura 2. Entre as mulheres, Porto Alegre evidenciou a maior frequência (32,2%) e a menor foi observada em Palmas (14,6%) (Figura 3) (BRASIL, 2015).



**Figura 2 – Percentual de homens ( $\geq 18$  anos) que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial nas capitais brasileiras e Distrito Federal, Vigitel, 2014.**

Fonte: SVS/MS



**Figura 3 – Percentual de mulheres ( $\geq 18$  anos) que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial nas capitais brasileiras e Distrito Federal, Vigitel, 2014.**

Fonte: SVS/MS

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença que acomete inúmeros indivíduos, além de estar vinculada a várias origens e a outras condições clínicas (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016), ficando fácil reconhecê-la como um importante problema de saúde pública o qual requer especial atenção.

### 2.1.1. Tratamento da hipertensão arterial

O tratamento anti-hipertensivo tem como objetivo reduzir os níveis pressóricos para valores abaixo de 140/90 mmHg (130/80 mmHg para diabéticos e nefropatas) e, com isso, diminuir o risco de morbimortalidade por doenças cardiovasculares e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos. São utilizadas para isso tanto medidas não medicamentosas isoladas quanto associadas a medicamentos anti-hipertensivos (LANDIM et al., 2011; OLIVEIRA, 2011 *apud* LOPES; MORAES, 2011;

PERSELL, 2011; MAMUS; FRANCO, 2009; OSHIRO, 2007; PEROTTI et al., 2007; ZAITUNE et al., 2006).

O tratamento é comprovadamente eficaz e pode ser bastante custo-efetivo (MAGALHÃES, 2014). Com a redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica, ou 5 mmHg na pressão arterial diastólica, há redução aproximada de 25% no risco do paciente desenvolver cardiopatia isquêmica e de 40% no risco de AVC (acidente vascular cerebral) (SEHESTEDT; IBSEN; JORGENSEN, 2007).

A decisão terapêutica é dada baseada não só nos níveis de PA, mas considera também os fatores de risco como lesão em órgãos-alvo, doenças associadas, além do risco cardiovascular – Quadro 1 e Quadro 2 (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

**Quadro 1 – Estratificação de risco do paciente hipertenso\***

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

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

Fonte: VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016)

\* Risco adicional atribuído à presença de lesões de órgãos-alvo e de doença cardiovascular ou renal.

**Quadro 2 – Decisão terapêutica segundo risco cardiovascular**

<i>Categoria de Risco</i>	<i>Estratégia</i>
Sem risco adicional	Tratamento não medicamentoso isolado
Risco adicional baixo	Tratamento não medicamentoso isolado por até 6 meses. Se não atingir a meta, associar tratamento medicamentoso.
Risco adicional médio, alto ou muito alto	Tratamento não medicamentoso + medicamentoso

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

### 2.1.1.1 Medidas não farmacológicas

O tratamento não medicamentoso é parte fundamental no controle da HAS e de outros fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV), envolve mudanças no estilo de vida que acompanham o tratamento do paciente por toda a sua vida (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

Independente do risco cardiovascular preconiza-se que os hipertensos promovam mudanças em seus hábitos alimentares e estilo de vida, tendo em vista que são condutas benéficas ao tratamento. Assim sendo, inicialmente tem-se que educar o paciente de forma a estimulá-lo a adotar as recomendações (Quadro 3) (LOPES; MORAES, 2011; GUEDES et al., 2005).

Entre as recomendações estão mudança de hábitos alimentares para manutenção de peso corporal adequado, redução do consumo excessivo de sal, consumo moderado de álcool, cessar o tabagismo, prática de atividade física regular, além de adotar alternativas para reduzir o estresse (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016; LONGO; MARTELLI; ZIMMERMANN, 2011; LOPES; MORAES, 2011; MAMUS; FRANCO, 2009; MION; OSHIRO, 2007; OSHIRO, 2007).

**Quadro 3 – Modificações no estilo de vida para manejo da HAS**

Medida	Redução aproximada da PAS/PAD	Recomendação
Controle do peso	20-30% de diminuição da PA para cada 5% de perda ponderal <sup>1</sup>	Manter IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> até 65 anos. Manter IMC < 27 kg/m <sup>2</sup> após 65 anos. Manter CA < 80 cm nas mulheres e < 94 cm nos homens
Padrão alimentar	Redução de 6,7/3,5 mmHg <sup>35</sup>	Adotar a dieta DASH
Restrição do consumo de sódio	Redução de 2 a 7 mmHg na PAS e de 1 a 3 mmHg na PAD com redução progressiva de 2,4 a 1,5 g sódio/dia, respectivamente <sup>12</sup>	Restringir o consumo diário de sódio para 2,0 g, ou seja, 5 g de cloreto de sódio
Moderação no consumo de álcool	Redução de 3,31/2,04 mmHg com a redução de 3-6 para 1-2 doses/dia <sup>34</sup>	Limitar o consumo diário de álcool a 1 dose nas mulheres e pessoas com baixo peso e 2 doses nos homens

IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

<sup>1</sup>Uma dose contém cerca de 14g de etanol e equivale a 350 ml de cerveja, 150 ml de vinho e 45 ml de bebida destilada.<sup>36</sup>

Fonte: VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016)

### 2.1.1.2 Medidas farmacológicas

O tratamento medicamentoso utiliza diversas classes de anti-hipertensivos (Quadro 4) que serão selecionados de acordo com a necessidade de cada pessoa, considerando a presença de comorbidades, lesão em órgãos-alvo, história familiar, idade e gravidez (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

**Quadro 4 – Classes de anti-hipertensivos disponíveis na prática clínica**

<i>Anti-hipertensivo</i>	<i>Exemplo</i>
<i>Diuréticos</i>	Hidroclorotiazida
<i>Inibidores adrenérgicos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ação central – agonistas alfa-2 centrais</li> <li>• Betabloqueadores – bloqueadores beta-adrenérgicos</li> <li>• Alfabloqueadores – bloqueadores alfa-1-adrenérgicos</li> <li>• Antagonistas mistos adrenérgicos</li> </ul>	Clonidina Atenolol Prazosina Carvedilol
<i>Bloqueadores dos canais de cálcio</i>	Anlodipino
<i>Inibidores da enzima conversora de angiotensina</i>	Captopril
<i>Bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II</i>	Losartana
<i>Vasodilatadores diretos</i>	Minoxidil
<i>Inibidor direto da renina</i>	Alisquireno

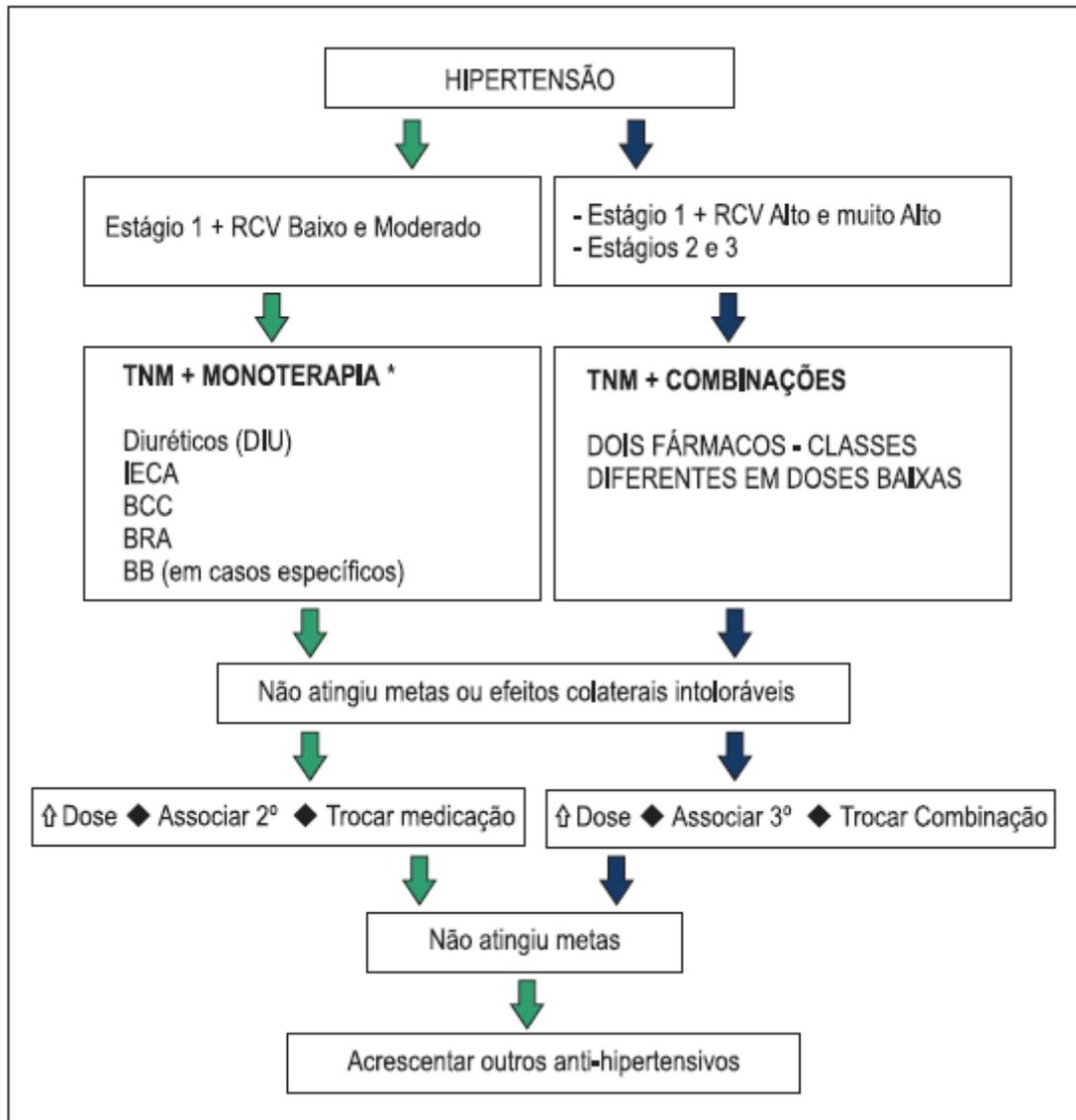
Fonte: Adaptado de VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016)

Para pacientes com hipertensão estágio 1, apresentando risco cardiovascular baixo a moderado, que não responderam bem às medidas não farmacológicas isoladamente pode-se empregar como terapia inicial monoterapia com representantes de qualquer classe, exceto dos vasodilatadores diretos. Sendo preferencialmente utilizados os diuréticos tiazídicos (clortalidona), inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio ou bloqueadores dos receptores At<sub>1</sub> da angiotensina II (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

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 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; MION; PIERIN; GUIMARÃES, 2001).

Se o objetivo da terapia não for alcançado, pode-se aumentar a dosagem do anti-hipertensivo, trocá-lo ou fazer uso de associações, ou ainda substituí-las, da mesma forma, se esta provocar efeitos colaterais intoleráveis (Figura 4), principalmente porque em cerca de 2/3 dos casos, a monoterapia é insuficiente para

o sucesso do tratamento (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016; LONGO; MARTELLI; ZIMMERMANN, 2011; PEROTTI et al., 2007; ZAITUNE et al., 2006; MION; PIERIN; GUIMARÃES, 2001).



**Figura 4 – Fluxograma de estratégias para o tratamento de HAS**

Fonte: VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016)

RCV: risco cardiovascular; TNM: tratamento não medicamentoso; DIU: diuréticos; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BRA: bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II; BB: betabloqueadores.

### 2.1.2 Aspectos que interferem na efetividade do tratamento e controle de PA

Apesar de uma infinidade de opções de tratamento disponíveis, uma parte substancial da população de hipertensos tem a pressão arterial não controlada (OPARIL; SCHIMIEDER, 2015).

Wilber e Barrow (1972) publicaram um artigo sobre a “regra das metades”. De acordo com o estudo, somente metade dos hipertensos é diagnosticada. Destes, apenas a metade é tratada e, entre os pacientes tratados, somente a metade evidencia controle dos níveis pressóricos, considerando controlada pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg (130/80 mmHg para diabéticos e nefropatas) para pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente.

No Brasil, dados de estudos populacionais (no período de 1995 a 2009), realizados nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste revelaram baixos níveis de controle de pressão arterial, em torno de 19,6% (SCALA; MAGALHÃES; MACHADO, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Estudos isolados apontam controle de 20% a 40% e que a taxa de abandono, grau mais elevado da falta de adesão, cresce com o tempo de terapêutica (LANDIM et al., 2011; WHO, 2003).

O controle insuficiente tem causas variadas, incluindo o desconhecimento da doença por parte significativa dos portadores, manejo inadequado do tratamento por parte dos profissionais de saúde (HOEPFNER; FRANCO, 2010; BERLOWITZ et al., 1998), além da baixa adesão dos pacientes ao tratamento (PINHO; PIERIN, 2013). A OMS (Organização Mundial da Saúde) estima que 50 a 70% dos pacientes hipertensos não aderem ao tratamento prescrito (WHO, 2003).

No que diz respeito à conduta dos profissionais, a inadequação terapêutica, destacando-se a “inércia clínica” reforça que prescritores são por vezes relutantes em iniciar ou intensificar o tratamento anti-hipertensivo, mesmo conhecendo as recomendações sobre o manejo adequado da hipertensão (SEHESTEDT; IBSEN; JORGENSEN, 2007; RUZICKA; LEENEN, 2006), o que contribui para o baixo controle desta.

O difícil acesso aos serviços de saúde também tem sido identificado como um importante fator para o controle inadequado da hipertensão arterial (HA), embora se

observe baixo controle mesmo entre os hipertensos com acesso a cuidados médicos (BERLOWITZ et al., 1998), tendo em vista que a qualidade do serviço prestado também é fundamental no manejo adequado da doença, além do custo que deve ser considerado.

## **2.2 Hipertensão arterial resistente**

A hipertensão arterial resistente (HAR) corresponde ao fenômeno no qual os níveis pressóricos são persistentemente superiores a 140 mmHg para a pressão arterial sistólica e a 90 mmHg para a pressão arterial diastólica, mesmo com o emprego de terapêutica utilizando-se três classes diferentes de anti-hipertensivos com efeitos sinérgicos, incluindo um diurético em dose adequada, ou ainda, pressão arterial (PA) controlada por meio do emprego de quatro ou mais agentes anti-hipertensivos (SOUSA; PASSARELLI, 2013; MESQUITA; JORGE, 2012; PERSELL, 2011; PIMENTA; GADDAM; OPARIL, 2008; CALHOUN et al., 2008).

Ainda não há consenso quanto à prevalência de HAR, pois esta vai depender das características do grupo utilizado nos estudos e se este pode representar o universo de hipertensos, sem contar nos critérios de inclusão e exclusão que nem sempre são iguais, ou não são referidos nos estudos (MESQUITA; JORGE, 2012; MACHADO, 2010; RODRIGUES; CADAVAL; ALMEIDA, 2004).

No entanto, publicação recente evidencia prevalência estimada de 10% a 15% entre todos os pacientes hipertensos tratados (OPARIL; SCHIMIEDER, 2015; DE LA SIERRA et al., 2011; PERSELL, 2011).

Vários fatores estão diretamente relacionados à falta de controle da pressão arterial (PA) – Quadro 5 – alguns deles reportam a um outro tipo de hipertensão, a pseudorresistente.

Deve-se então diferenciar a HAR verdadeira da HA pseudorresistente que se caracteriza por falhas na técnica de medição da PA, assim como ao efeito promovido pelo “jaleco branco” e a ocorrência de pseudo-hipertensão (SOUSA; PASSARELLI, 2013; MESQUITA; JORGE, 2012; DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA,

2012; CALHOUN et al., 2008; MORENO et al., 2005; RODRIGUES; CADAVAL; ALMEIDA, 2004).

#### **Quadro 5 – Causas da falta de controle da PA**

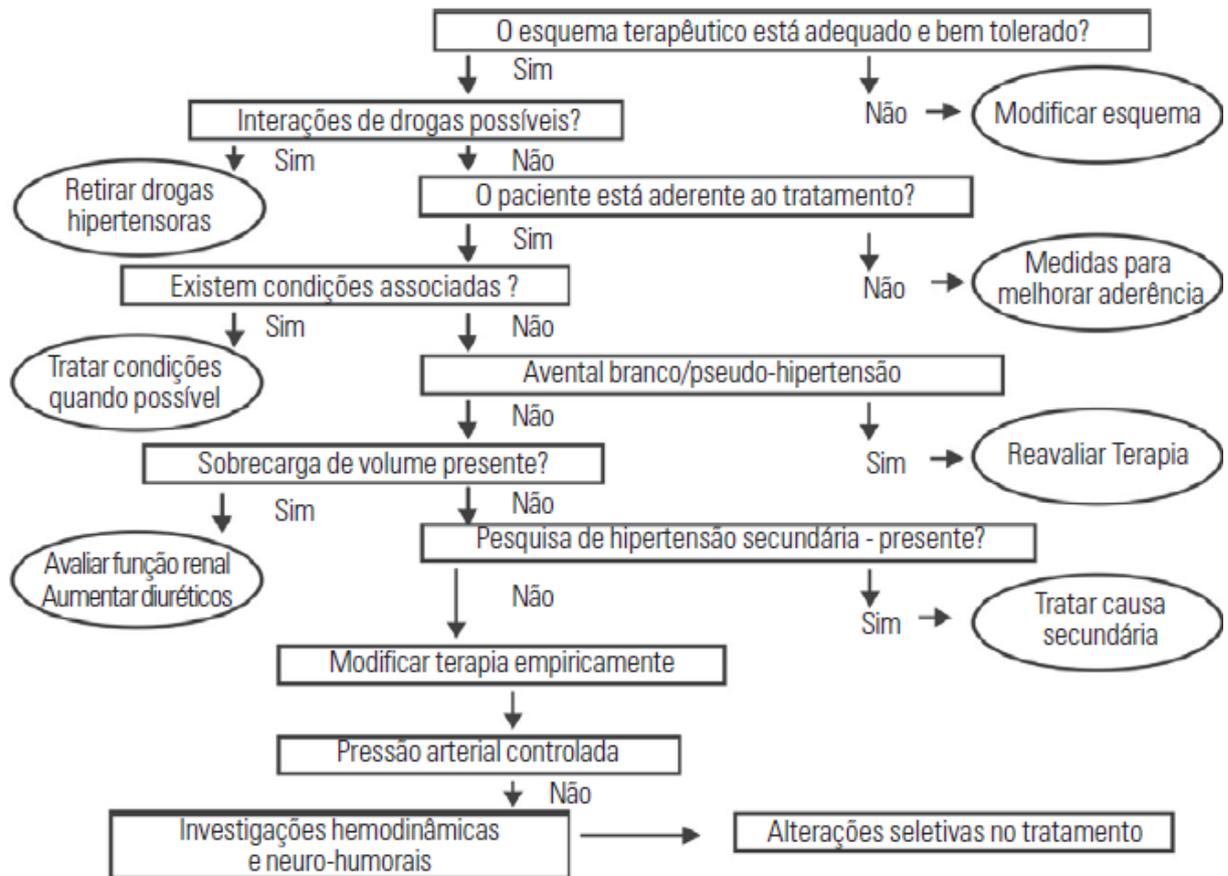
<p><i>Pseudo-refratariedade</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mensuração inadequada da pressão arterial</li> <li>• HA do jaleco branco</li> <li>• Pseudo-hipertensão</li> </ul>
<p><i>Falta de adesão ao tratamento</i></p>
<p><i>Esquema terapêutico inadequado (associação inadequada, uso de sub-doses)</i></p>
<p><i>Interação medicamentosa (p. ex., de anti-hipertensivos com AINEs*)</i></p>
<p><i>Presença de comorbidades e fatores de risco</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidade / resistência à insulina</li> <li>• Abuso de álcool</li> <li>• Tabagismo</li> <li>• Apneia do sono</li> <li>• Hipervolemia por dieta hipersódica ou por insuficiência renal</li> </ul>
<p><i>HA secundária (p. ex., devido a doenças renais)</i></p>

Fonte: Adaptado de Rodrigues; Cadaval; Almeida (2004).

\*AINE: Anti-inflamatórios não esteroide

Para confirmar a verdadeira HAR é fundamental, inicialmente, excluir os fatores relacionados à pseudoresistência, a não adesão ao tratamento, esquema terapêutico falho, interações medicamentosas com agentes hipertensores, a existência de hipervolemia e condições clínicas associadas, além das possíveis causas de hipertensão secundária (OLIVEIRA-FILHO et al., 2015, 2012; SOUSA; PASSARELLI, 2013; CALHOUN et al., 2008; MORENO et al., 2005; RODRIGUES; CADAVAL; ALMEIDA, 2004).

O fluxograma a seguir esquematiza as condutas necessárias para detectar a(s) razão(ões) pela(s) qual(is) o paciente hipertenso está apresentando resistência ao tratamento.



**Figura 5 – Fluxograma para avaliação e conduta em HAR**

Fonte: Bortolotto (2005)

### 2.2.1 Tratamento da hipertensão arterial resistente

Após identificar e corrigir a(s) razão(ões) pela(s) qual(is) o paciente hipertenso está apresentando resistência, é empregado o tratamento (BORTOLOTTI; ALMEIDA, 2005). O tratamento para HAR é dado por modificações no estilo de vida (MEV) referentes à diminuição de sal da dieta, redução de peso, beber com moderação, abolir a prática do tabagismo e adoção da prática de atividade física (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016; DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012; MACHADO, 2010; BORTOLOTTI; ALMEIDA, 2005).

Além de tratamento farmacológico que deve ser otimizado, o qual consiste no uso de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do

receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II, associado a um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) e um diurético tiazídico, de preferência a clortalidona (Quadro 6). Em hipertensos com insuficiência renal o diurético tiazídico é substituído pelo de alça. Em pacientes com níveis plasmáticos elevados de aldosterona se faz necessária adição de um quarto fármaco, a espironolactona em baixas doses, entretanto, é contraindicada em casos de disfunção renal (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016; DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012; MESQUITA; JORGE, 2012; MACHADO, 2010; MORENO et al., 2005; ROSA; KOHLMANN, 2005; BORTOLOTTI; ALMEIDA, 2005).

Betabloqueadores podem ser uma alternativa ao quinto fármaco, se não contraindicados, sequencialmente adicionam-se simpaticolíticos de ação central (clonidina) ou vasodilatadores diretos, ficando este último reservado para casos especiais (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

#### **Quadro 6 – Tratamento da hipertensão arterial resistente**

<b>Intervenção</b>
Instituir MEV
Otimizar tratamento com 3 medicamentos: clortalidona, IECA ou BRA, e BCC
Adicionar espironolactona como 4º medicamento
Adicionar BB como 5º medicamento
Adicionar simpaticolíticos de ação central ou vasodilatadores diretos
Prescrever um ou mais medicamentos à noite
Conferir e melhorar adesão ao tratamento

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

MEV: mudanças no estilo de vida; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BB: betabloqueadores.

Além das mudanças no estilo de vida e farmacoterapia adequada empregada, novas abordagens estão sendo desenvolvidas. Apesar de seguras são ainda consideradas experimentais e não demonstram superioridade ao tratamento convencional (Quadro 7). Devido ao caráter invasivo, devem ser empregadas apenas a pacientes verdadeiramente resistentes, as principais intervenções são a

denervação simpática renal e a terapia de estimulação direta e crônica de barorreceptores do seio carotídeo (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016; OPARIL; SCHMIEDER, 2014).

### **Quadro 7 – Novas estratégias terapêuticas na hipertensão arterial resistente**

<b>Intervenção</b>
Estimulação de barorreceptores do seio carotídeo (Rheos device)
Denervação simpática renal
Uso de CPAP
Anastomose arteriovenosa central (coupler device)

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

## **2.3 Hipertensão arterial pseudorresistente**

A pseudorresistência é a aparente falta de controle dos níveis pressóricos causada por medição inadequada de PA, efeito do jaleco branco, baixa adesão à terapia prescrita ou doses e associações inapropriadas de medicamentos anti-hipertensivos, caracterizando inadequação terapêutica (PIMENTA CALHOUN, OPARIL, 2007). A seguir, tais fatores serão destrinchados.

### **2.3.1 Medição inadequada de pressão arterial**

A medição indireta da PA possibilita alguns equívocos, estando eles relacionados desde ao manuseio do equipamento até o paciente e seu observador, para diminuí-los se faz necessária conduta condizente aos procedimentos preconizados pelas diretrizes (SOUSA; PASSARELLI, 2013; RODRIGUES; CADAVAL; ALMEIDA, 2004).

Uso de boa técnica de medição da pressão arterial é essencial para o diagnóstico preciso de hipertensão resistente (CALHOUN et al.,2008).

Primeiramente, o paciente precisa estar sentado com as costas apoiadas em uma cadeira, em repouso por pelo menos cinco minutos antes da medição, que deverá ser realizada em ambiente calmo, com o braço apoiado na altura do coração. Deve-se atentar ao tamanho adequado do manguito, proporcional a circunferência do braço do paciente, tendo em vista que a utilização de um manguito pequeno resultará em leituras falsamente elevadas de pressão arterial (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016; CALHOUN et al., 2008).

No mínimo, duas leituras devem ser feitas em intervalos de pelo menos um minuto e a média dessas leituras deve ser tomada para representar a pressão arterial do paciente (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

### **2.3.2 Efeito do jaleco branco**

A hipertensão arterial do jaleco branco é dada quando a PA medida pelo médico é maior que a evidenciada fora do ambiente médico-hospitalar, apresentando diferença igual ou superior a 20 mmHg na pressão arterial sistólica e/ou de 10 mmHg na pressão arterial diastólica, sem comprometimento de órgãos-alvo (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

Para sua detecção os procedimentos não invasivos utilizados são a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA), quando a primeira opção não for viável, visando confirmar ou excluir o diagnóstico (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016; SOUSA; PASSARELLI, 2013; CALHOUN et al., 2008; MORENO et al., 2005; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Diagnosticar o efeito do jaleco branco é essencial para a confirmação da ocorrência de hipertensão arterial resistente, tendo em vista que tal efeito está presente em cerca de 30% destes pacientes (DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012; DE LA SIERRA et al., 2011).

A MAPA é feita por aparelhos validados que empregam o método oscilométrico. Mensura a pressão várias vezes durante o período de 24 horas,

registrando o comportamento da pressão arterial nos períodos de vigília e sono. A MRPA é feita, preferencialmente, por manômetros digitais pelo próprio paciente ou por seus familiares. Recomendam-se três medidas pela manhã, antes do desjejum e da tomada de medicamento, e três à noite, antes do jantar, durante cinco dias, ou duas medidas em cada sessão durante sete dias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2011, 2010).

Apesar de não haver um consenso na literatura em relação a critérios de normalidade, são consideradas anormais medidas de pressão arterial maiores que 130/85 mmHg para pressão arterial sistólica e diastólica ao utilizar-se técnicas de medição como a MRPA e automedicação da PA (AMPA) (Quadro 8). Os valores diagnósticos de pressão arterial anormal na MAPA propostos pelas Diretrizes Brasileiras atuais é de PA de 24 horas maior ou igual a 130/80 mmHg, vigília maior ou igual a 135/85 mmHg e sono maior ou igual a 120/70 mmHg (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

**Quadro 8 – Valores de pressão arterial no consultório, MAPA, AMPA e MRPA que caracterizam normotensão, hipertensão, hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada**

	Consultório	MAPA vigília	AMPA	MRPA
Normotensão ou hipertensão controlada	< 140/90	≤ 130/85	≤ 130/85	≤ 130/85
Hipertensão	≥ 140/90	> 130/85	> 130/85	> 130/85
Hipertensão do avental branco	≥ 140/90	≤ 130/85	≤ 130/85	≤ 130/85
Hipertensão mascarada	< 140/90	> 130/85	> 130/85	> 130/85

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2011

MAPA = Monitorização Ambulatorial da PA de 24h; AMPA = Automedicação da PA; MRPA = Monitorização Residencial da PA

### 2.3.3 Baixa adesão terapêutica

O controle da pressão arterial é essencial para a prevenção de lesão a órgãos induzida pela hipertensão, mas a natureza assintomática dessa doença faz com que

ela seja sub-diagnosticada e, conseqüentemente, sub-tratada, apesar de sua alta prevalência (CIPULLO et al., 2009).

A adesão ao tratamento anti-hipertensivo seja ele medicamentoso ou não é fundamental para o sucesso da terapia, resulta no controle da pressão arterial, redução da incidência ou retardo da ocorrência de complicações cardiovasculares associadas à HAS, além da diminuição de mortalidade por estas e melhoria da qualidade de vida (SANTOS, 2011; BARBOSA; LIMA, 2006; GUSMÃO; MION, 2006; RODRIGUES; CADAVAL; ALMEIDA, 2004; WHO, 2003; ARAÚJO; GARCIA, 2002).

A despeito de evidências de que o tratamento anti-hipertensivo é eficaz em diminuir a morbimortalidade atribuída à hipertensão, os percentuais de controle de pressão arterial são baixos, entre outros, em razão da baixa adesão ao tratamento (LANDIM et al., 2011; BARBOSA; LIMA, 2006). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 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.

Estudos apontam controle de 20% a 40% e que a taxa de abandono, grau mais elevado da falta de adesão, cresce com o tempo de terapêutica (LANDIM et al., 2011; WHO, 2003).

Os métodos para avaliar a adesão terapêutica podem se valer de abordagens diretas ou indiretas. Um dos métodos diretos propõem a quantificação do fármaco no sangue ou de seus metabólitos na urina, proporcionando a identificação de sua concentração nos fluidos biológicos. Apesar de eficaz, este método requer infraestrutura e é muito mais dispendioso (FREITAS, NIELSON, PORTO, 2015).

Outra desvantagem para empregar o método direto é que este avalia a utilização dos medicamentos utilizados recentemente, não permitindo avaliar o comportamento aderente do paciente entre os intervalos de coleta para análise (FREITAS, NIELSON, PORTO, 2015).

Os métodos diretos empregam inúmeras abordagens. Uma delas é o relato do paciente, método que tem como vantagem a facilidade de aplicação, sendo possível estimar as barreiras de adesão. No entanto, por vezes, acaba

superestimando a taxa de adesão, tendo em vista que está sujeito ao viés do paciente (FREITAS, NIELSON, PORTO, 2015).

A contagem de comprimidos, outra abordagem indireta, propõe-se a verificar o grau de coincidência entre a quantidade de comprimidos utilizada pelo paciente e a quantidade que ele deveria ter utilizado em determinado período. É realizada a contagem manual dos comprimidos restantes no frasco de cada medicamento, comparando com o regime terapêutico prescrito. Este método é de fácil aplicação e baixo custo, no entanto, também pode apresentar falhas (FREITAS, NIELSON, PORTO, 2015).

A baixa adesão terapêutica pode ser explicada devido à doença ser pouco sintomática, à sua cronicidade o que requer longa duração da terapia, aos regimes medicamentosos complexos empregados, contribuindo para confusão e esquecimento da adoção posológica (LANDIM et al., 2011), ao custo, à falta de motivação dos pacientes, por vezes devido à falta de conhecimento sobre a hipertensão e suas complicações, além de problemas na relação médico-paciente e à desorganização do sistema de saúde (RUZICKA; LEENEN, 2006).

Ainda não há consenso acerca do padrão que constitui a taxa de adesão adequada para o tratamento de doenças crônicas, alguns ensaios relativos à hipertensão consideram taxas de, no mínimo, 80% aceitáveis (BARBOSA; LIMA, 2006). Em países desenvolvidos esta taxa compreende cerca de 50% e nos em desenvolvimento ela é ainda menor, devido à insuficiência dos recursos de saúde e à dificuldade no acesso a ele (OSHIRO, 2007; WHO, 2003).

Estratégias podem ser adotadas na tentativa de combater os fatores que influenciam negativamente na adesão. Primeiramente, é importante educar o paciente, mantê-lo a par dos riscos que a HAS pode trazer consigo (GUSMÃO et al., 2009; GUSMÃO; MION, 2006; MORENO et al., 2005).

Para que esta intervenção aconteça de maneira eficiente é fundamental a adoção de equipes multiprofissionais. Elas conseguem com seus variados enfoques esclarecer ao paciente, não apenas sobre a doença, mas também sobre seu papel no tratamento (GUSMÃO et al., 2009; PIERIN; STRELEC; MION, 2004 *apud* GUSMÃO, MION, 2006).

Os pacientes devem se envolver ativamente junto aos profissionais de saúde em seu próprio tratamento e a boa comunicação entre eles é fundamental para uma prática clínica eficaz (WHO, 2003).

Com relação ao tratamento medicamentoso a proposta é utilizar anti-hipertensivos com menos efeitos colaterais possíveis, adotando-se uma terapia de baixa dose diária, evitar a polifarmácia e, na medida do possível, diminuir o custo do tratamento (GUSMÃO; MION, 2006; MORENO et al., 2005; WHO, 2003).

Portanto, adesão ao tratamento é um processo comportamental complexo e exige o envolvimento e a participação dos pacientes e dos profissionais de saúde para garantir seu sucesso (PINHO; PIERIN, 2013).

#### **2.3.4 Inadequação terapêutica**

Apesar das evidências que comprovam o impacto do tratamento da hipertensão arterial na redução da morbimortalidade, o controle da doença é precário na maioria dos países. Estudos sugerem que uma parcela importante da responsabilidade pelo problema está no comportamento dos médicos (HOEPFNER; FRANCO, 2010).

Os profissionais prescritores apesar de terem conhecimento das diretrizes atuais e muitas oportunidades de iniciar ou intensificar o tratamento anti-hipertensivo, muitas vezes são relutantes a isso. Este comportamento tem sido chamado de “inércia clínica” (PIMENTA; CALHOUN; OPARIL, 2007; SEHESTEDT; IBSEN; JORGENSEN, 2007).

Inércia clínica pode vir a ocorrer devido a três problemas, compreendendo a hiperestimação do cuidado fornecido, o uso de razões “fracas” para evitar a intensificação do tratamento e lacunas na educação, no treinamento e na prática organizacional voltada para alcançar metas terapêuticas (PHILLIPS et al, 2001).

Berlowitz (1998), por sua vez, concluiu que muitos médicos são complacentes nos cuidados com a hipertensão, quando constatou que 40% dos pacientes em acompanhamento médico regular não atingiram controle satisfatório da PA, porque não foram orientados por seus médicos a aumentar as doses dos anti-hipertensivos utilizados.

O paciente deverá ser orientado sobre a importância do uso contínuo, da eventual necessidade de ajuste de doses, da troca ou associação de medicamentos

e ainda do eventual aparecimento de efeitos adversos (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

A associação de medicamentos pouco sinérgicos e a ausência de um diurético são falhas usuais nas prescrições de pacientes supostamente resistentes ao tratamento (GELEILETE; NOBRE; COELHO, 2008).

A hipertensão arterial resistente não é um fenômeno raro, mas o uso de regimes terapêuticos inadequados parece ser observado com mais frequência que a verdadeira resistência a ele (PERSELL, 2011).

## **2.4 Interações medicamentosas**

A utilização de múltiplos fármacos de maneira concomitante é cada vez mais comum na prática clínica, aumentando assim o risco de ocorrência de interações medicamentosas (SANTOS; SETTE; BELÉM, 2011; HOEFLER; WANNMACHER, 2010; SANTOS et al., 2010; SECOLI, 2003).

Interações medicamentosas são o resultado da interferência no efeito de um medicamento por outros medicamentos, alimentos, bebidas ou ainda por alguns agentes químicos ambientais (ARAÚJO, 2010; SANTOS et al., 2010; OLIVEIRA, 2009; HAMMES et al., 2008; HOEFLER, 2008; OGA et al., 2008, 2002; MIYASAKA; ATALLAH, 2003; SECOLI, 2003).

Quando dois ou mais medicamentos são administrados a um paciente, simultaneamente, eles podem agir independentemente ou interagirem entre si de maneira benéfica com aumento da eficácia terapêutica ou redução de seus efeitos adversos, ou de maneira prejudicial se tal interação provocar aumento da toxicidade do medicamento afetado, podendo acarretar efeitos adversos ou ainda reduzir a eficiência deste que, por sua vez, pode ser tão nocivo quanto (ARAÚJO, 2010; HAMMES et al., 2010; HOEFLER, 2008; OGA, 2008).

As interações medicamentosas do tipo medicamento-medicamento podem ser classificadas em quatro categorias, a saber: interações farmacocinéticas, farmacodinâmicas, de efeito e farmacêuticas (OLIVEIRA, 2009; HOEFLER, 2008).

As interações farmacocinéticas ocorrem quando um medicamento é capaz de interferir na velocidade ou na extensão de absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de outro medicamento através de mecanismos citados no quadro 9:

### Quadro 9 – Mecanismos das interações farmacocinéticas

<p><i>Na absorção</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração no pH gastrintestinal</li> <li>• Adsorção, quelação e outros mecanismos de formação de complexos</li> <li>• Alteração na motilidade gastrintestinal</li> <li>• Má absorção causada por fármacos</li> </ul>
<p><i>Na distribuição</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Competição na ligação a proteínas plasmáticas</li> <li>• Hemodiluição com diminuição de proteínas plasmáticas</li> </ul>
<p><i>Na biotransformação</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indução enzimática</li> <li>• Inibição enzimática</li> </ul>
<p><i>Na excreção</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração no pH urinário</li> <li>• Alteração na secreção tubular renal</li> <li>• Alteração no fluxo sanguíneo renal</li> <li>• Alteração em excreção biliar e ciclo êntero-hepático</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Hoefler (2008)

Como os efeitos desejáveis e indesejáveis de um medicamento são relacionados à concentração de seu princípio ativo nos locais de ação, a depender da dose administrada, absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção do mesmo, pode haver alteração na exposição a ele, conduzindo a um efeito não esperado, o que pode vir a comprometer a eficácia ou a segurança do tratamento (ZHAG et al., 2009).

Já as interações farmacodinâmicas acontecem no sítio de ação dos fármacos, podendo um interferir na ação do outro de maneira sinérgica ou antagônica. Através da estimulação da receptividade do receptor à enzima ou pela inibição de enzimas que o inativem, ocorre o efeito agonista, enquanto que o efeito antagonista fica a cargo da competição entre enzimas pelo mesmo receptor (OLIVEIRA, 2009; HOEFLER, 2008).

Interações de efeito ocorrem quando dois ou mais medicamentos administrados concomitantemente possuem ações farmacológicas similares ou opostas, podendo promover sinergia ou antagonismo sem modificar a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos envolvidos (OLIVEIRA, 2009; HOEFLER, 2008).

Interações farmacêuticas ou incompatibilidade entre medicamentos, como também é chamada, devem-se a reações físico-químicas e acontecem quando dois ou mais medicamentos são misturados antes da administração, ou seja, ocorrem fora do organismo (ARAÚJO, 2010; OLIVEIRA, 2009; HOEFLER, 2008).

Os fatores de risco para a ocorrência de interações medicamentosas e a gravidade destas irão depender de alguns parâmetros. São considerados mais susceptíveis a tal, pacientes portadores de múltiplas doenças, visto que requerem maior número de medicamentos em seu tratamento; pacientes que fazem uso da chamada polifarmácia, correspondente ao uso concomitante de cinco ou mais medicamentos; longo período de uso destes, por exemplo, em doenças crônicas como a hipertensão arterial; idade avançada, já que podem ocorrer alterações fisiológicas inerentes da idade ou certas doenças que interfiram na metabolização e/ou excreção dos medicamentos; além da automedicação (PEIXOTO et al., 2012; HOEFLER; WANNMACHER, 2010; HAMMES et al., 2008; HOEFLER, 2008; FLORES; MENGUE, 2005).

O risco de ocorrência de IMs em idosos aumenta em 13% com o uso de dois agentes, de 58% quando este número aumenta para cinco, elevando-se para 82% nos casos em que são utilizados sete ou mais medicamentos (PRYBYS et al., 2002 *apud* SECOLI, 2010).

Várias classes de fármacos podem aumentar a pressão arterial e contribuir para a resistência ao tratamento. A hipertensão arterial pode coexistir com outras doenças como, por exemplo, artrite reumatoide, para seu tratamento se faz necessária utilização de agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (HOEFLER; WANNMACHER, 2010), estes representam provavelmente a classe farmacológica mais comum no agravamento do controle da pressão arterial, estando associados a aumentos modestos, mas previsíveis de PA (CALHOUN et al., 2008) além de que podem atenuar o efeito de anti-hipertensivos (interação de efeito) (HOEFLER; WANNMACHER, 2010; CALHOUN et al., 2008).

Os AINEs podem aumentar a PA em torno de 5 mmHg, em parte devido ao seu efeito vasoconstritor direto, pela inibição das prostaglandinas renais, além de dificultarem a natriurese, retendo sódio e água, podendo induzir a expansão de volume, particularmente em pacientes sensíveis ao sal (MESQUITA; JORGE, 2012; PIMENTA; CALHOUN; OPARIL, 2007).

Já para os pacientes que fazem uso prolongado de baixas doses de ácido acetilsalicílico, como antiagregante plaquetário, associado com AINEs (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco) há aumento do risco de efeitos adversos gastrintestinais e alguns AINEs podem reduzir o efeito antitrombótico do ácido acetilsalicílico (HOEFLER; WANNMACHER, 2010), no entanto, em baixas doses, este não interage com os anti-hipertensivos de modo a reduzir sua eficiência hipotensora.

O uso de anticoncepcionais orais também provoca pequenos aumentos na PA de todas as usuárias e nas pacientes hipertensas está relacionado à ocorrência de pressão arterial não controlada. Os anticoncepcionais orais combinados (estrogênio + progestina) são mais frequentemente associados com aumentos da PA que os que contêm apenas progestina (PIMENTA; CALHOUN; OPARIL, 2007).

Pacientes hipertensos comumente apresentam diabetes associada, particularmente pacientes com hipertensão de difícil controle. Efeitos patofisiológicos atribuídos a resistência à insulina podem contribuir para o agravamento da hipertensão, como o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, a proliferação de células do músculo liso vascular e o aumento da retenção de sódio (CALHOUN et al., 2008).

Tais eventos nos levam ao conceito de problema relacionado a medicamento (PRM), que em 1999 durante a Conferência Europeia sobre Atenção Farmacêutica da “Pharmaceutical Care Network Europe” (PCNE), foi definido como “a ocorrência de problemas na farmacoterapia de um indivíduo, que causa ou pode causar interferência nos resultados terapêuticos”.

Os Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) podem ser evitáveis (erros de medicamento) ou inevitáveis (reação adversa a medicamentos) (AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011). As IMs são uma das causas de PRM, que podem repercutir negativamente na saúde do paciente, de modo a reduzir a efetividade do medicamento ou aumentar o efeito deste, ultrapassando a dose máxima segura, podendo resultar em intoxicação, o desfecho pode ser morte, hospitalização, injúria

permanente do paciente ou insucesso terapêutico (VIEIRA et al., 2012; SECOLI, 2010).

Embora ocorram muitas interações entre medicamentos, somente uma pequena parte delas é clinicamente relevante (HOEFLER; WANNMACHER, 2010; SECOLI, 2010), o que pode desencadear a chamada “fadiga de alerta”, quando os médicos passam a não levar em consideração os alertas devido à, por exemplo, acontecerem excessivamente ou apontarem risco entre a associação de medicamentos rotineiramente utilizados na clínica de maneira segura, na mesma proporção que para interações prejudiciais (BAKER, 2009).

Nesse sentido, identificar se as interações medicamentosas potenciais estão se manifestando clinicamente, em que proporção isto ocorre e o quanto estas interações medicamentosas clinicamente manifestas podem interferir no sucesso do tratamento da hipertensão se faz necessário. Desta forma, a presente pesquisa tem como objetivo avaliar a relação entre a exposição a interações medicamentosas de redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo e a ocorrência de hipertensão arterial resistente e pseudorresistente.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a relação entre a exposição à interações medicamentosas de redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo e a ocorrência de hipertensão arterial resistente e pseudorresistente.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Determinar a ocorrência de interações medicamentosas potenciais e manifestas, segundo tipo, gravidade e documentação;
- Avaliar os fatores preditivos para a ocorrência de interações medicamentosas entre hipertensos resistentes e pseudorresistentes.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Delineamento, local e duração do estudo**

Desenho do Estudo: Estudo analítico, do tipo caso-controle de base populacional, emparelhado segundo as variáveis, faixa etária, sexo e escolaridade, no intuito de tornar os grupos mais comparáveis e minimizar potenciais distorções dos resultados na avaliação de riscos.

Local do Estudo: O estudo foi realizado no Ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), localizado no município de Maceió - AL.

Duração: Estudo realizado de Novembro de 2015 a Julho de 2016.

### **4.2 Definição de termos**

Foram estruturados dois pares de comparação de pacientes, um par entre pacientes com hipertensão arterial resistente (casos-1) e hipertensos com pressão arterial controlada (controles) e outro par composto por pacientes com hipertensão arterial pseudorresistente (casos-2) e hipertensos com pressão arterial controlada (controles).

#### **4.2.1 Definição de casos**

##### **4.2.1.1 Casos 1 – Hipertensos resistentes**

Foram considerados casos-1 os pacientes com hipertensão arterial resistente (HR), acompanhados por serviços de cardiologia do HUPAA.

Inicialmente, foram identificados pacientes cujos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica foram iguais ou acima a 140 mmHg e 90 mmHg, respectivamente, a despeito do uso de três fármacos anti-hipertensivos em doses efetivas, incluindo um diurético, ou em uso de quatro ou mais anti-hipertensivos mesmo com pressão arterial controlada. (PIMENTA; GADDAM; OPARIL, 2008).

Os pacientes também foram avaliados quanto à adesão terapêutica ao tratamento prescrito, para tanto foi aplicado o Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) (Anexo A) (MORISKY et al.,2008) no intuito de excluir pseudoresistência causada por não adesão (OLIVEIRA-FILHO et al, 2015), sendo considerado aderente *score*  $\geq 6$ .

Após a identificação, esses pacientes foram submetidos à monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) para confirmar os valores de pressão arterial, bem como excluir o efeito do jaleco branco.

Após a exclusão dos fatores de confusão (efeito do jaleco branco, não adesão terapêutica e inadequação do regime terapêutico) os pacientes foram identificados pela equipe de pesquisa com HAR.

Os formulários com os dados dos possíveis casos identificados foram então encaminhadas a um profissional médico cardiologista para que pudesse realizar a confirmação/diagnóstico destes.

#### **4.2.1.2 Casos 2 – Hipertensos pseudoresistentes**

Foram considerados casos-2 os pacientes com pressão arterial descontrolada (PA  $\geq 140/90$  mmHg), devido ao efeito promovido pelo jaleco branco, a não adesão ao tratamento e/ou inadequação terapêutica.

Inicialmente, foram identificados pacientes cujos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica foram iguais ou acima a 140 mmHg e 90 mmHg, respectivamente.

Também foram avaliados quanto à adesão terapêutica ao tratamento prescrito. Para tanto foi aplicado o Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)

(Anexo A) (MORISKY et al., 2008) no intuito de identificar pseudorresistência causada por não adesão (OLIVEIRA-FILHO et al, 2015).

Logo após, esses pacientes foram submetidos à monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) para confirmar os valores de pressão arterial, bem como identificar pseudorresistência devido à ocorrência de efeito do jaleco branco.

Por fim, a terapia medicamentosa foi analisada com o objetivo de identificar algum tipo de inadequação.

#### **4.2.2 Definição dos controles**

Foram considerados controles pacientes com hipertensão controlada que iniciaram tratamento específico no mesmo ano e frequentavam mesma unidade de saúde que os pacientes com hipertensão resistente ou pseudorresistente.

#### **4.3 Amostra**

A amostra foi emparelhada numa proporção de 1 caso para 4 controles (1:4). O tamanho amostral foi calculado para um nível de significância de 5% e poder do teste de 80%, usando para o primeiro par de comparação, composto de casos-1 e controles, uma prevalência estimada de interação medicamentosa de 80% e 20%<sup>1</sup> entre casos-1 e controles, respectivamente, estimando-se uma amostra mínima de 14 casos e 56 controles.

Para o segundo par de casos e controles, composto de casos-2 e controles, o tamanho amostral foi calculado levando-se em consideração uma prevalência de interação medicamentosa de 50% e 20%<sup>2</sup> para casos e controles, respectivamente, obtendo-se uma amostra mínima de 30 casos e 120 controles. Com o propósito de corrigir eventuais perdas e permitir uma melhor desagregação das variáveis

---

<sup>1</sup> Valor estimado a partir de estudo piloto

<sup>2</sup> Valor estimado a partir de estudo piloto

independentes, o maior tamanho amostral obtido foi corrigido por um fator proporcional de 1,25. Desse modo, o tamanho da amostra para este estudo foi fixado em no mínimo 37 casos e 150 controles.

#### **4.4 Operacionalização da pesquisa**

##### **4.4.1 Fonte e coleta de dados**

Nesta pesquisa foi utilizada fonte de dados primária. Os dados primários foram coletados em entrevistas com pacientes. A coleta de dados foi baseada em formulários padronizados, o Formulário A (Apêndice A) composto por questões fechadas organizadas em blocos, as quais estão distribuídas em perfil sociodemográfico, comportamentos relacionados à saúde, dados clínicos e uso de medicamentos, sejam eles empregados no tratamento anti-hipertensivo, comorbidades ou utilizados como automedicação, além de registro de medidas de pressão arterial e antropometria.

O segundo formulário utilizado foi o Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) (Anexo A), utilizado para determinar a adesão terapêutica dos pacientes. O MMAS-8 é um instrumento com uso já validado para determinação de adesão (MORISKY et al.,2008), no estudo em questão foi considerado aderente paciente com score igual ou maior a 6.

Foram ainda realizadas as seguintes medidas:

- Mensuração de PA foi realizada em duas medidas, seguidas as recomendações da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016);
- Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA);

##### **4.4.2 Protocolo de ação**

O paciente foi convidado a participar da pesquisa durante a espera para a consulta com cardiologista, caso aceitasse era obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B) e ele era encaminhado para um ambiente reservado onde foi entrevistado por um entrevistador previamente treinado para a aplicação dos formulários da pesquisa.

Neste momento também foram realizadas duas medições de pressão arterial e medidas antropométricas foram efetuadas.

Após este contato inicial, os pacientes com pressão arterial maior ou igual a 140/90 mmHg que fossem aderentes a terapia medicamentosa e cuja farmacoterapia estivesse adequada, foram encaminhados à realização da MAPA para confirmar os valores de pressão arterial, bem como excluir efeito do jaleco branco. Para a análise, foi considerada pressão arterial normal na MAPA quando se obteve média de PA de 24 horas abaixo de 130/85 mmHg.

De posse dos dados preliminares a equipe de pesquisa avaliou os dados de todos os pacientes, no intuito de excluir a pseudorresistência causada pelo efeito do jaleco branco, pela não adesão e/ou inadequação terapêutica. Foram identificados os casos de hipertensão resistente, os formulários com os dados dos possíveis casos-1 foram então encaminhados a um profissional cardiologista para que o mesmo pudesse realizar a confirmação da identificação, efetuando o diagnóstico.

Após a identificação dos casos-1, foram selecionados os controles de forma emparelhada segundo sexo, faixa etária e escolaridade, na proporção de 1 caso para 4 controles.

Os casos-2 foram identificados e também emparelhados por sexo, faixa etária e escolaridade aos controles, na proporção de 1 caso para 4 controles.

#### 4.5 Variáveis investigadas

Variável	Descrição	Categoria	Referência
<b>VARIÁVEL DEPENDENTE</b>			
Pressão arterial	Pressão medida em mmHg	PA controlada (< 140/90 mmHg) PA não controlada (≥ 140/90 mmHg)	VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2016
<b>SOCIDEMOGRÁFICAS</b>			
Idade	Anos completos	--	--
Sexo	Sexo biológico	Masculino Feminino	--
Raça/Cor		Negra Branca Amarela Parda Indígena	IBGE
Escolaridade	Anos completos de estudo	--	--
Estado conjugal	Situação marital	Com companheiro (a) Sem companheiro (a)	--
Renda	Valor em reais do rendimento total mensal	--	--
<b>CONDIÇÕES DE SAÚDE</b>			
Outras morbidades crônicas	Presença de outras morbidades crônicas	Sim Não	--
Tipo de morbidade	Autorelato de outras morbidades	--	
<b>USO DE MEDICAMENTOS</b>			
Quantidade de medicamentos em uso	Nº de medicamentos para o tratamento da hipertensão e para outras doenças	--	--
Tratamento da hipertensão	Descrição do tratamento para hipertensão: medicamento, dose, posologia e tempo de uso	--	--
Interações medicamentosas (IMs) potenciais	Evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco.  Para a identificação das interações medicamentosas potenciais foi utilizada como referência a base de dados Drugdex™ (2010)	Ausência de IM Presença de IM	MICROMEDEX Healthcare Series  GOODMAN & GILMAN, 2012  HANSTEN; HORN, 2010

Interações medicamentosas manifestas	Interações medicamentosas cujas manifestações clínicas foram observadas	Ausência de IM manifesta Presença de IM manifesta	Baseado em evidências
Adesão terapêutica	Grau de seguimento do tratamento farmacológico prescrito	Aderente Não aderente	MORISKY et al., 2008

## 4.6 Processamento e análise de dados

### 4.6.1 Análise das interações medicamentosas

No estudo em questão, as interações medicamentosas potenciais foram identificadas por meio da base de dados MICROMEDEX Healthcare Series, versão 2.0. Esse sistema informa para cada potencial interação o mecanismo geral de interação, gravidade e existência de documentação na literatura, sendo:

Nível de evidência:

- **Excelente:** Estudos controlados estabeleceram a existência de interação.
- **Boa:** A documentação sugere a existência da interação, mas faltam estudos controlados realizados de forma adequada.
- **Razoável:** A documentação disponível é insatisfatória, mas as considerações farmacológicas levam à suspeita da existência de interação ou a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar.
- **Desconhecido:** Desconhecido.

E gravidade, classificada em:

- **Contraindicado:** Há contraindicação de uso concomitante.
- **Grave:** A interação pode oferecer risco de morte e/ou requerer intervenção médica, para minimizar ou prevenir efeitos adversos graves.

- **Moderado:** A interação pode ocasionar exacerbação da condição clínica do paciente e/ou requerer alteração da terapia.
- **Leve:** A interação teria limitados efeitos clínicos. Manifestações podem incluir um aumento na frequência ou severidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não exigiria uma alteração importante na terapia.
- **Desconhecida:** Desconhecida.

Quanto às interações medicamentosas manifestas, inicialmente, foram identificadas as interações medicamentosas potenciais que apresentavam como manifestação clínica principal a diminuição do efeito anti-hipertensivo. Em seguida, os formulários dos respectivos pacientes foram analisados, em especial quanto ao comportamento das médias de pressão arterial sistólica e diastólica, correlacionando-as ao controle de PA e a ocorrência de interações, evidenciando tendência de comprovação da ocorrência de tais interações.

#### 4.6.2 Análise estatística dos dados

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. Os dados foram analisados com o auxílio do software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (SPSS Inc; Chicago, IL, USA).

A descrição do perfil dos casos e controles segundo as variáveis do estudo foi realizada pela distribuição de frequência para as variáveis categóricas e estatísticas descritivas (média, desvio padrão, valores mínimo, máximo, intervalo de confiança e mediana) para as variáveis contínuas. A verificação do padrão de normalidade das variáveis contínuas foi feita por meio do teste de Kolmogorov-Sminorv.

Com vistas à detecção das associações entre as variáveis foram realizados as seguintes análises:

- Qui-Quadrado de Pearson, Odds Ratio e Intervalo de Confiança, para testar a

associação entre as variáveis categóricas;

- Teste T para verificar a associação entre variáveis categóricas e contínuas.

As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando o valor de “ $p$ ” foi  $\leq 0,05$ .

#### **4.7 Aspectos éticos**

Esta pesquisa faz parte de um projeto maior que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme número 19148713.1.0000.5013 (Anexo B).

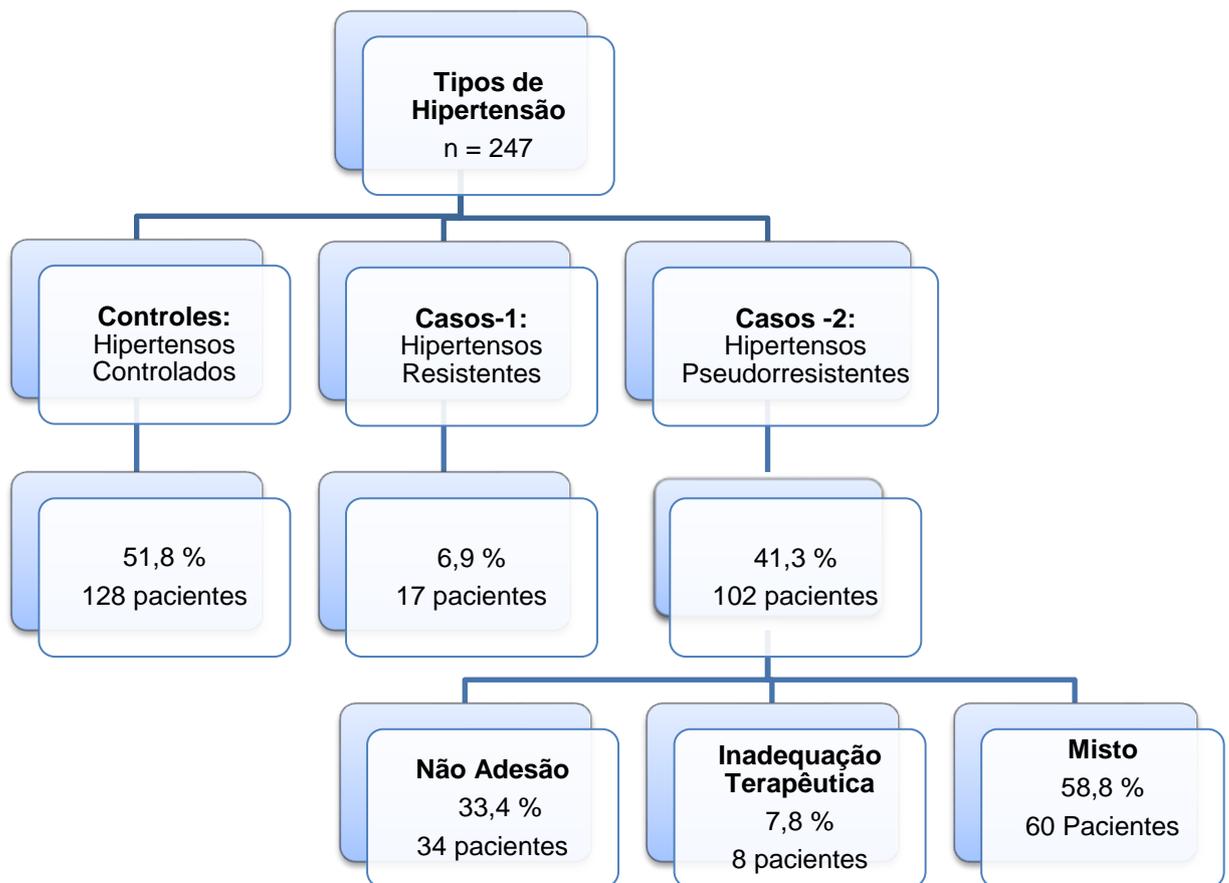
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Casuística do estudo

A amostra foi composta por dois pares de casos e controles, destes 128 indivíduos foram classificados como controle, pois apresentavam pressão arterial controlada com valores menores que 140/90 mmHg para pressão arterial sistólica e diastólica, enquanto que 119 foram classificados como casos por apresentarem pressão arterial descontrolada.

Os 119 casos foram avaliados com o intuito de identificar aqueles com característica de hipertensão resistente e aqueles pseudorresistentes. Para avaliar a hipertensão pseudorresistente investigou-se a inadequação da terapia medicamentosa, presente de forma isolada em 8 indivíduos, comportamento não aderente, presente de forma isolada em 34 e a ocorrência dos dois requisitos, não adesão e inadequação da farmacoterapia, presente em 60 pacientes, desta forma, a amostra final de casos com hipertensão pseudorresistente foi de 102 pacientes.

Por outro lado, os casos com HAR deveriam ser aderentes à terapia, estar em uso de farmacoterapia adequada à sua condição clínica, composta por pelo menos três anti-hipertensivos, sendo um deles preferencialmente um diurético, dessa forma, ao final da triagem obtivemos 17 casos com HAR. A distribuição dos casos e controles da amostra pode ser visualizada na figura a seguir.



**Figura 6 – Fluxograma dos tipos de Hipertensão Arterial**

Fonte: Rodrigues, 2017

**Tabela 1 – Distribuição de casos-1 (HAR) e controles, segundo sexo, faixa etária e escolaridade, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.**

Variável	Casos-1 (HAR) n (%)	Controles n (%)	Odds Ratio (IC)	p
Sexo			1,63 (0,56 - 4,78)	0,365 <sup>A</sup>
• Masculino	6 (35,3)	32 (25,0)		
• Feminino	11 (64,7)	96 (75,0)		
Faixa Etária (anos)			-	0,070 <sup>A</sup>
• 18-19	-	2 (1,6)		
• 20-29	1 (5,9)	6 (4,7)		
• 30-39	1 (5,9)	26 (20,3)		
• 40-49	2 (11,8)	43 (33,6)		
• 50-59	8 (47,1)	38 (29,7)		
• 60 ou +	5 (29,4)	13 (10,2)		
Escolaridade			0,92 (0,28 - 3,03)	0,895 <sup>A</sup>
• Analfabeto	4 (23,5)	32 (25,0)		
• Letrado	13 (76,5)	96 (75,0)		

Fonte: Rodrigues, 2017

A - Qui-quadrado.  $p \leq 0,05$

Como mostra a Tabela 1, o sexo feminino foi mais representativo em ambos os grupos, casos-1 e seus controles, somando 11 pacientes (64,7%) entre os casos-1 e 96 (75%) no grupo controle, os pacientes concentraram-se predominantemente na faixa etária dos 50 aos 59 anos de idade entre os casos-1 evidenciando 8 (47,1%) indivíduos, enquanto que entre os controles a maior parte da amostra encontrava-se na faixa etária de 40 a 49 anos, somando 43 (33,6%) pacientes. No que se refere à alfabetização, grande parte da amostra é alfabetizada em todos os grupos, sendo 13 (76,5%) casos-1 e 96 (75%) controles letrados.

**Tabela 2 – Distribuição de casos-2 (HAPR) e controles, segundo sexo, faixa etária e escolaridade, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.**

Variável	Casos-2 (HAPR) n (%)	Controles n (%)	Odds Ratio (IC)	p
Sexo			1,63 (0,92 - 2,89)	0,089 <sup>A</sup>
• Masculino	36 (35,3)	32 (25,0)		
• Feminino	66 (64,7)	96 (75,0)		
Faixa Etária (anos)			-	0,786 <sup>A</sup>
• 18-19	1 (1,0)	2 (1,6)		
• 20-29	4 (3,9)	6 (4,7)		
• 30-39	20 (19,6)	26 (20,3)		
• 40-49	28 (27,5)	43 (33,6)		
• 50-59	33 (32,4)	38 (29,7)		
• 60 ou +	16 (15,7)	13 (10,2)		
Escolaridade			1,50 (0,84 - 2,66)	0,165 <sup>A</sup>
• Analfabeto	34 (33,3)	32 (25,0)		
• Letrado	68 (66,7)	96 (75,0)		

Fonte: RODRIGUES, 2017

A - Qui-quadrado.  $p \leq 0,05$

A tabela 2 mostra que casos-2 e controles apresentaram maior prevalência de mulheres, somando 66 (64,7%) mulheres entre os casos-2 e 96 (75%) no grupo controle, quanto à faixa etária, apresentou distribuição semelhante entre casos-2 e controle, sendo a amostra composta majoritariamente por adultos em ambos os grupos, dos 50 aos 59 anos no grupo de casos-2 e dos 40 aos 49 anos no grupo controle, além de que, no que se refere à alfabetização, grande parte da amostra é alfabetizada em ambos os grupos, sendo 68 (66,7%) casos-2 e 96 (75%) controles letrados.

A maior presença de mulheres nos três grupos estudados nos leva a crer que estas estão culturalmente mais preocupadas em cuidar da saúde, além de que, o acesso a tais serviços no setor público se dá no período diurno, no qual, geralmente, os homens estão trabalhando (LANDIM et al., 2011; MAMUS; FRANCO, 2009; SANTOS et al., 2005).

## 5.2 Relação entre interação medicamentosa e hipertensão resistente

### 5.2.1 Análise das associações das variáveis sociodemográficas e condições de saúde entre casos-1 (HAR) e controles

**Tabela 3 – Variáveis sociodemográficas e condições de saúde entre casos-1 (hipertensos resistentes) e controles, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.**

Variável	Casos (HAR) n (%)	Controles n (%)	Odds Ratio (IC)	p
Raça/Cor			-	0,002 <sup>A</sup>
• Negra	4 (25,0)	26 (21,3)		
• Indígena	2 (12,5)	-		
• Parda	6 (37,5)	75 (61,5)		
• Asiática	-	1 (0,8)		
• Branca	4 (25,0)	20 (16,4)		
Idoso			4,91 (1,51 - 15,89)	0,004 <sup>A</sup>
• ≥ 60 anos	13 (76,5)	51 (39,8)		
• < 60 anos	4 (23,5)	77 (60,2)		
Comorbidades			1,17 (0,98 - 1,41)	0,197 <sup>A</sup>
• Sim	3 (100)	17 (63,0)		
• Não	-	10 (37,0)		
Medicamentos para outras doenças			0,76 (0,16 - 3,61)	0,729 <sup>A</sup>
• Sim	14 (87,5)	101 (84,2)		
• Não	2 (12,5)	19 (15,8)		
Automedicação			3,08 (1,03 - 9,27)	0,037 <sup>A</sup>
• Não	12 (70,6)	56 (43,8)		
• Sim	5 (29,4)	72 (56,3)		

Fonte: Rodrigues, 2017

A - Qui-quadrado.  $p \leq 0,05$

Como visto na Tabela 3, quanto ao quesito raça/cor a cor parda era mais prevalente em ambos os grupos, sendo que os casos-1 se diferenciaram dos controles pela maior presença de pacientes brancos.

Os pacientes hipertensos resistentes eram predominantemente idosos [76,5%; ( $p = 0,004$ )] com 60 anos ou mais, tendo estes 4,91 vezes mais chances de apresentarem-se resistentes que os não idosos, o que era esperado levando em consideração que quanto maior a idade maior a prevalência de complicações (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016).

Casos-1 apresentaram média de 4,76 ( $\pm 4,04$ ) anos de estudo e renda de R\$ 1.353,85 ( $\pm 771,81$ ), enquanto que os controles evidenciaram escolaridade de em média 5,81 ( $\pm 4,44$ ) anos e renda de R\$ 1.433,49 ( $\pm 887,55$ ).

Os pacientes resistentes eram hipertensos há 209,65 ( $\pm 128,27$ ) meses, aproximadamente 17 anos ( $p = 0,009$ ), já os controles tinham esta condição há 116,33 ( $\pm 94,26$ ) meses, aproximadamente 9 anos ( $p = 0,009$ ).

Os casos-1 faziam uso de em média 3,35 ( $\pm 0,60$ ) anti-hipertensivos, diferentemente dos controles que utilizavam em média 1,74 ( $\pm 0,79$ ) anti-hipertensivos, além disso, possuíam outras doenças que os levavam a utilizar 2,64 ( $\pm 1,33$ ) medicamentos para seu tratamento, entre os casos-1, e a utilizar 2,52 ( $\pm 1,47$ ) medicamentos, entre os controles.

A maioria [70,6%; ( $p = 0,037$ )] dos casos-1 não praticava automedicação, mas para os que lançavam mão do uso dela (29,4%) eram utilizados mais 1,20 ( $\pm 0,45$ ) medicamentos, somando por volta de 7 medicamentos por pessoa, já para os que praticavam a automedicação [56,3%; ( $p = 0,037$ )] entre os controles mais 1,32 ( $\pm 0,60$ ) medicamentos eram utilizados, somando por volta de 5 medicamentos por pessoa.

A prática da polifarmácia, utilização de cinco ou mais medicamentos, evidenciada tanto entre os pacientes hipertensos resistentes quanto seus controles caracteriza risco eminente para a ocorrência de interações medicamentosas (IMs). A utilização de múltiplos fármacos vai além da própria terapêutica da hipertensão, conta também com o uso de medicamentos para o tratamento de doenças secundárias, sem falar no uso indiscriminado da automedicação (PEIXOTO et al., 2012; HOEFLER; WANNMACHER, 2010; HAMMES et al., 2008; HOEFLER, 2008; FLORES; MENGUE, 2005).

Considerando a associação destes, administrados por via oral, na maioria dos casos, no mesmo momento e várias vezes ao dia, as IMs podem vir a ocorrer, causando redução ou até mesmo inibição do efeito farmacológico esperado, além de reações adversas (VIEIRA et al., 2012; MAMUS; FRANCO, 2009).

### **5.2.2** Ocorrência de interações medicamentosas em indivíduos com e sem hipertensão resistente

Ao avaliar a prevalência de IMP entre os casos-1 (HAR) e controles, não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Quando avaliamos especificamente as interações que tem como efeito a redução da eficiência do tratamento anti-hipertensivo, observamos que foram 5% mais frequentes entre os casos-1 (Tabela 4), embora este achado não se apresente estatisticamente significativo.

As IMP que possuem como efeito redução do controle de pressão arterial, que se manifestaram clinicamente, ocorreram em 100% dos casos-1 ao passo que não foi evidenciada nos controles ( $p = 0,000$ ).

**Tabela 4 – Interação medicamentosa potencial e manifesta entre casos-1 (hipertensos resistentes) e controles, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.**

	Casos-1 (HAR) n (%)	Controle n (%)	Odds Ratio (IC)	<i>p</i>
<b>Interação Medicamentosa Potencial</b>				
Sim	12 (70,6)	86 (68,3)	1,11 (0,37 - 3,38)	0,846 <sup>A</sup>
Não	5 (29,4)	40 (31,7)		
<b>Interação Medicamentosa Potencial com redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo</b>				
Sim	5 (41,7)	30 (36,1)	1,26 (0,36 - 4,32)	0,137 <sup>A</sup>
Não	7 (58,3)	53 (63,9)		
<b>Interação Medicamentosa Manifesta com redução da efetividade do Tratamento anti-hipertensivo</b>				
Sim	5 (100)	-	-	0,000 <sup>A</sup>
Não	-	61 (100)		

Fonte: Rodrigues, 2017

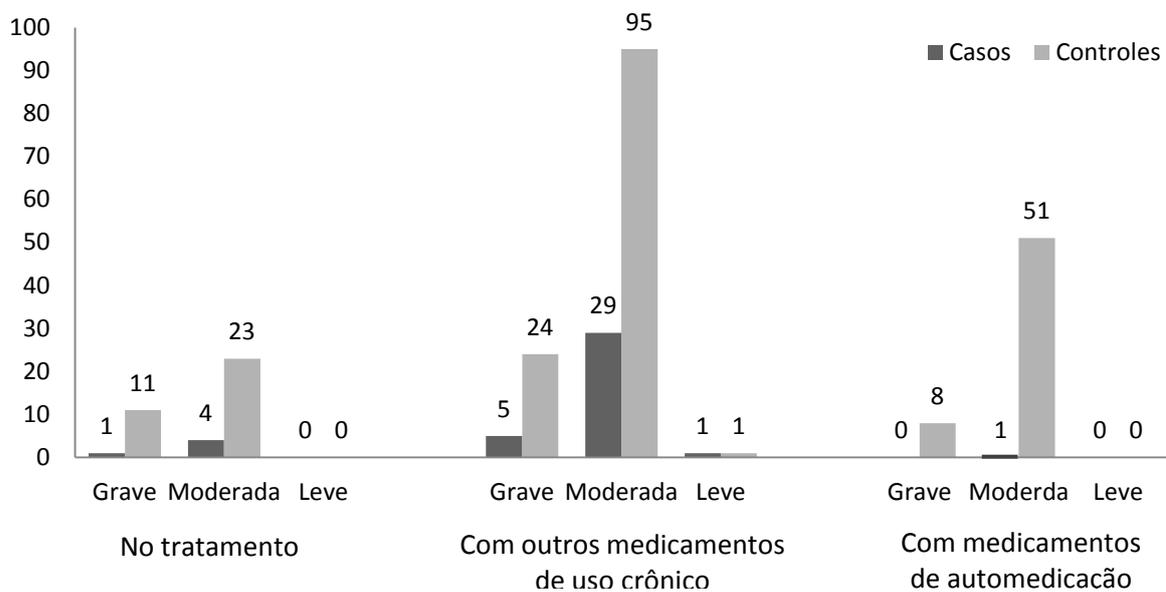
A - Qui-quadrado.  $p \leq 0,05$

Dos 17 pacientes classificados com hipertensão arterial resistente, 12 apresentaram IMP, destes, 5 (41,7%) sofreram de interação que tem como resultado a redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo, uma prevalência um pouco maior que aquela identificada entre os controles. No entanto, chama atenção o fato de que todos estes pacientes apresentaram no mínimo duas interações e que 100% delas ocorreram com anti-inflamatórios. Destes, 4 (80%) prescritos por outro médico para tratamento de artrose e/ou problemas na coluna e 1 (20%) utilizado como automedicação para tratamento de dor, todas estas interações foram evidenciadas clinicamente (Quadro 10).

O fato de 41,7% dos casos-1 apresentarem este desfecho nos leva a pensar na necessidade de, antes de se realizar o diagnóstico de HAR, levar em consideração a investigação prévia de possíveis interações medicamentosas que

possam reduzir o efeito do tratamento anti-hipertensivo, bem como a substituição destes medicamentos com vistas a cessar o efeito da interação para com isso descartar uma possível pseudorresistência. A adoção deste critério pode impactar, reduzindo ainda mais a prevalência deste tipo de hipertensão (HAR).

Podemos notar ainda que as IMP, de uma forma geral, ocorreram com maior frequência entre os medicamentos prescritos para o tratamento de outras doenças crônicas (Gráfico 1)



**Gráfico 1 – Frequência de IMs segundo gravidade, por tipo de ocorrência, entre casos-1 e controles.**

Fonte: Rodrigues, 2017

**Quadro 10 – Descrição das interações medicamentosas de redução da eficiência do tratamento anti-hipertensivo, manifestas em casos com HAR, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017. (Continua)**

<b>Caso 01</b>		
Interação com medicamento (meloxicam) prescrito para outra doença crônica (artrose)		
<b>Interação</b>	<b>Descrição</b>	<b>Gravidade</b>
1. HCTZ - Meloxicam	Redução da eficácia diurética e possível nefrotoxicidade (DAVIS et al, 1986)	G
2. Losartana - Meloxicam	Disfunção renal e/ou aumento da pressão arterial (CONLIN et al, 2000)	M
<b>Caso 02</b>		
Interação com medicamento (diclofenaco e ibuprofeno) prescrito para outra doença crônica (artrose)		
1. Atenolol - Diclofenaco	Aumento da pressão arterial (RADACK et al, 1987)	M
2. Atenolol - Ibuprofeno	Aumento da pressão arterial (RADACK et al, 1987)	M
3. HCTZ - Ibuprofeno	Redução da eficácia diurética e possível nefrotoxicidade (DAVIS et al, 1986)	G
4. HCTZ - Diclofenaco	Redução da eficácia diurética e possível nefrotoxicidade (DAVIS et al, 1986)	G
5. Losartana - Diclofenaco	Disfunção renal e/ou aumento da pressão arterial (CONLIN et al, 2000)	M
<b>Caso 03</b>		
Interação com medicamento (diclofenaco) prescrito para outra doença crônica (artrose)		
1. Atenolol - Diclofenaco	Aumento da pressão arterial (RADACK et al, 1987)	M
2. Losartana - Diclofenaco	Disfunção renal e/ou aumento da pressão arterial (CONLIN et al, 2000)	M
<b>Caso 04</b>		
Interação com medicamento (diclofenaco) prescrito para outra doença crônica (artrose)		
1. HCTZ - Diclofenaco	Redução da eficácia diurética e possível nefrotoxicidade (DAVIS et al, 1986)	G
2. Losartana - Diclofenaco	Disfunção renal e/ou aumento da pressão arterial (CONLIN et al, 2000)	M

**Quadro 10 – Descrição das interações medicamentosas de redução da eficiência do tratamento anti-hipertensivo, manifestas em casos com HAR, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017. (Continuação)**

<b>Caso 05</b>		
Interação com medicamento (diclofenaco) utilizado como automedicação para outras dores articulares frequentes.		
1. Atenolol - Diclofenaco	Aumento da pressão arterial (RADACK et al, 1987)	M
2. Captopril - Diclofenaco	Disfunção renal e/ou aumento da pressão arterial (CONLIN et al, 2000)	M
3. HCTZ - Diclofenaco	Redução da eficácia diurética e possível nefrotoxicidade (DAVIS et al, 1986)	G

Fonte: Rodrigues, 2017

HCTZ = Hidroclorotiazida; G = Grave; M = Moderada

Como visto no Quadro 10, as interações apresentadas pelos pacientes hipertensos resistentes (casos-1) foram predominantemente entre anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), prescritos para o tratamento de artrose. Hipertensão e problemas articulares são comuns em pacientes na faixa etária mais avançada e requer tratamento farmacológico, os AINEs quando em doses suficientemente elevadas alteram a função renal, de modo a promoverem a retenção de sódio, aumentando PA (MORGAN, ANDERSON, 2003). Sendo assim, provavelmente esta seja uma condição clínica que deverá ser levada em consideração pelo cardiologista, a fim de triar as interações medicamentosas em pacientes hipertensos.

Os AINEs interferem no efeito de várias classes de anti-hipertensivos, especialmente naqueles cujo mecanismo de ação envolve a síntese de prostaglandinas, tais como diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e betabloqueadores. Bloqueadores dos canais de cálcio e antagonistas dos receptores da angiotensina II mostraram menos interferência por AINEs (BATLOUNI, 2010), devido ao seu mecanismo de ação, sendo preferencialmente utilizados em caso de necessidade de tratamento concomitante com AINE.

Estas interações resultam em diminuição da efetividade do tratamento anti-hipertensivo e, por isso, são deletérias ao paciente por mantê-los sub-tratados.

Sendo assim, cabe aos médicos juntamente com profissionais farmacêuticos, atuarem em conjunto na tentativa de minimizar estes resultados.

Os médicos devem ser informados sobre as associações de medicamentos potencialmente perigosos para que possam alertar ao paciente, que por sua vez, deve passar a prestar atenção em sinais e sintomas que caracterizem efeitos adversos, além de ter seus níveis pressóricos frequentemente monitorados e acompanhados (HOEFLER; WANNMACHER, 2010; PLAVINK, 2001).

### **5.3 Relação entre interação medicamentosa e hipertensão pseudorresistente**

#### **5.3.1 Análise das associações das variáveis sociodemográficas e condições de saúde entre casos-2 (HAPR) e controles**

De forma geral, os casos-2 não apresentaram diferenças com relação ao seu perfil sociodemográfico, condições de saúde e no uso de medicamentos quando comparados aos controles (Tabela 5).

**Tabela 5 – Variáveis sociodemográficas e condições de saúde entre casos-2 (hipertensos pseudorresistentes) e controles, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.**

Variável	Casos-2 (HAPR) n (%)	Controles n (%)	Odds Ratio (IC)	<i>p</i>
Raça/Cor			-	0,198 <sup>A</sup>
• Negra	22 (23,2)	26 (21,3)		
• Indígena	3 (3,2)	-		
• Parda	48 (50,5)	75 (61,5)		
• Asiática	1 (1,1)	1 (0,8)		
• Branca	21 (22,1)	20 (17,4)		
Idoso			1,39 (0,82 - 2,36)	0,213 <sup>A</sup>
• ≥ 60 anos	49 (48,0)	51 (39,8)		
• < 60 anos	53 (52,0)	77 (60,2)		
Comorbidades			0,98 (0,33 - 2,89)	0,977 <sup>A</sup>
• Sim	19 (63,3)	17 (63,0)		
• Não	11 (36,7)	10 (37,0)		
Medicamentos para outras doenças			1,15 (0,55 - 2,38)	0,708 <sup>A</sup>
• Sim	74 (82,2)	101 (84,2)		
• Não	16 (17,8)	19 (15,8)		
Automedicação			1,05 (0,62 - 1,78)	0,838 <sup>A</sup>
• Sim	56 (54,9)	72 (56,2)		
• Não	46 (45,1)	56 (43,8)		

Fonte: Rodrigues, 2017

A - Qui-quadrado.  $p \leq 0,05$

Os pacientes hipertensos pseudorresistentes eram predominantemente adultos não idosos (52,0%), de raça/cor parda (50,5%), como foi ilustrado na Tabela 5.

Apresentaram média de 5,17 ( $\pm 4,44$ ) anos de estudo e renda de R\$ 1.132,99 ( $\pm 567,00$ ) ( $p = 0,04$ ), enquanto que os controles apresentaram escolaridade de em média 5,81 ( $\pm 4,44$ ) anos e renda de R\$ 1.433,49 ( $\pm 887,55$ ).

Os pacientes pseudorresistentes eram hipertensos há 125,79 ( $\pm 90,99$ ) meses, aproximadamente 10 anos, já os controles tinham esta condição há 116,33 ( $\pm 94,26$ ) meses, aproximadamente 9 anos ( $p = 0,009$ ).

Os casos-2 faziam uso de em média 1,99 ( $\pm$  0,98) anti-hipertensivos, diferentemente dos controles que utilizavam em média 1,74 ( $\pm$  0,79) anti-hipertensivos, além disso, os casos-2 possuíam outras doenças que os levavam a utilizar 2,36 ( $\pm$  1,42) medicamentos para seu tratamento, e os controles a utilizar 2,52 ( $\pm$  1,47) medicamentos.

Isso sem contar nos pacientes pseudorresistentes que praticavam a automedicação (54,9%), utilizando mais 1,34 ( $\pm$  0,55) medicamentos por conta própria, somando por volta de 5 medicamentos por pessoa, já para os que praticavam a automedicação (56,2%) entre os controles mais 1,32 ( $\pm$  0,60) medicamentos eram utilizados, somando por volta de 5 medicamentos por pessoa.

Ambos os grupos, casos-2 e controles, faziam uso de, em média, a mesma quantidade de medicamentos, o que já pode ser considerado polifarmácia, utilização de cinco ou mais medicamentos, caracterizando risco para a ocorrência de interações medicamentosas (IMs). Assim como os casos-1 a utilização destes múltiplos fármacos vai além do tratamento anti-hipertensivo, conta também com o uso de medicamentos para o tratamento de doenças secundárias e para a prática da automedicação (PEIXOTO et al., 2012; HOEFLER; WANNMACHER, 2010; FLORES; HAMMES et al., 2008; HOEFLER, 2008; MENGUE, 2005).

Considerando a associação destes medicamentos, administrados por via oral, na maioria dos casos, no mesmo momento e várias vezes ao dia, as IMs podem vir a ocorrer, causando redução ou até mesmo inibição do efeito farmacológico esperado, além de reações adversas (VIEIRA et al., 2012; MAMUS; FRANCO, 2009).

### **5.3.2** Ocorrência de interações medicamentosas em indivíduos com e sem hipertensão pseudorresistente

Ao avaliar a evidência de interações medicamentosas potenciais (IMP) entre hipertensos pseudorresistentes e controles, não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, ressaltando que a frequência de IMP é, inclusive, 8% maior entre controles que entre casos-2 (Tabela 6).

Quando segregamos apenas as IMP que levam à redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo, a situação se inverte, casos-2 passam a apresentar

uma prevalência 43,9% maior que o grupo controle, no entanto, este dado não se mostrou estatisticamente significativo.

No entanto, ao avaliarmos as IMP de redução da efetividade anti-hipertensiva e identificarmos quais delas manifestaram-se clinicamente, verificamos que 100% dos casos-2 que apresentaram IMP de redução da efetividade, evidenciaram a manifestação clínica desta ( $p = 0,000$ ).

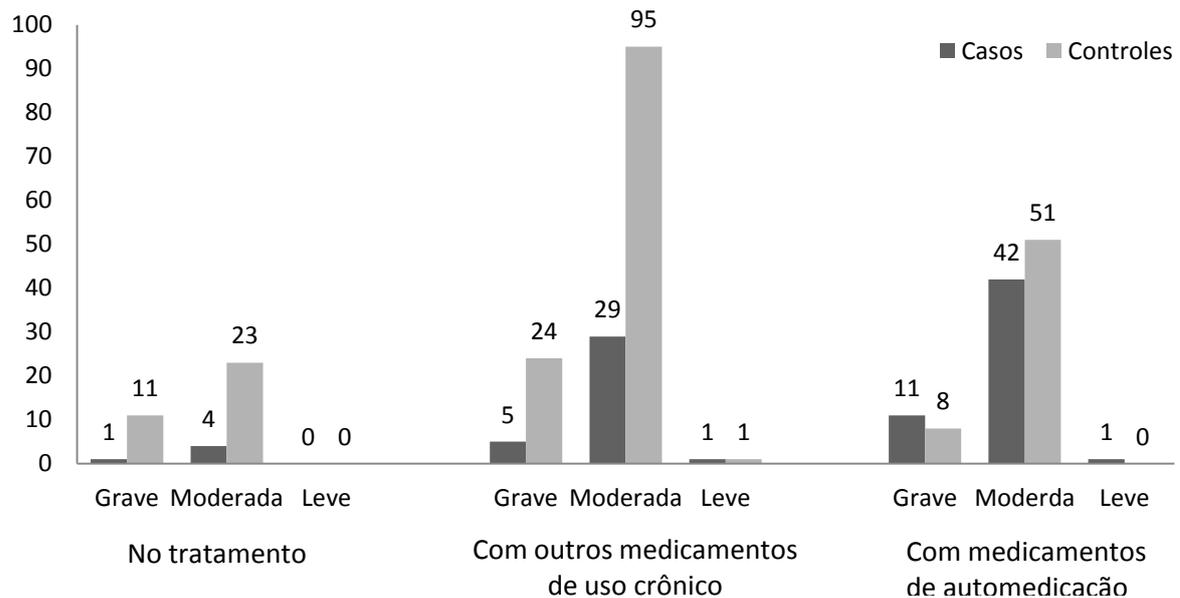
**Tabela 6 – Interação medicamentosa potencial e manifesta entre casos-2 (HAPR) e controles, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.**

	Caso (HAPR) n (%)	Controle n (%)	Odds Ratio (IC)	$p$
<b>Interação Medicamentosa Potencial</b>				
Sim	60 (60,0)	86 (68,3)	0,70 (0,40 - 1,21)	0,197 <sup>A</sup>
Não	40 (40,0)	40 (31,7)		
<b>Interação Medicamentosa Potencial com redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo</b>				
Sim	48 (80,0)	30 (36,1)	7,00 (0,36 - 4,32)	0,137 <sup>A</sup>
Não	12 (20,0)	53 (63,9)		
<b>Interação Medicamentosa Manifesta com redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo</b>				
Sim	48 (100)	-	-	0,000 <sup>A</sup>
Não	-	60 (100)		

Fonte: Rodrigues, 2017

A - Qui-quadrado.  $p \leq 0,05$

Observando as IMs por outro foco, podemos notar que, entre os casos-2 (HAPR), as IMP de uma forma geral frequentemente aconteceram com medicamentos empregados na prática da automedicação, estas quando empregadas de maneira irresponsável tendem a ser prejudiciais, reduzindo a efetividade do tratamento anti-hipertensivo ou causando outros problemas ao paciente. As IMP evidenciadas entre os medicamentos utilizados para o tratamento de doenças crônicas foram pouco menos expressivas, enquanto que as que ocorreram dentro do próprio tratamento anti-hipertensivo apareceram em proporção muito menor (Gráfico 2).

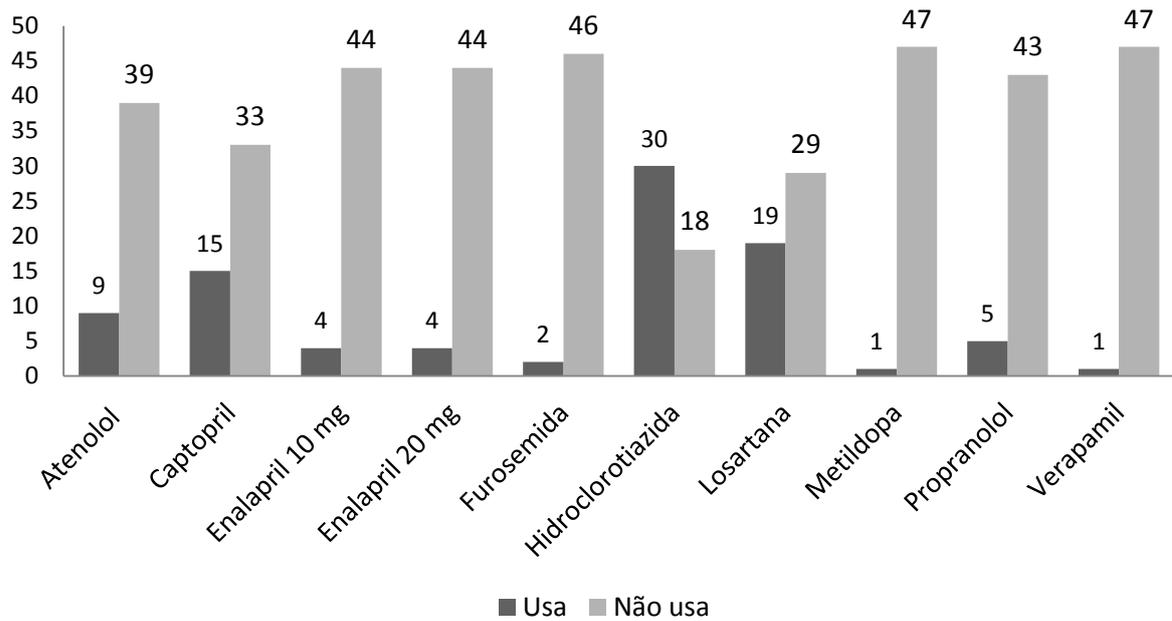


**Gráfico 2 – Frequência de IMs segundo gravidade, por tipo de ocorrência, entre casos-2 e controles**

Fonte: Rodrigues, 2017

#### **5.4 Interações medicamentosas de redução do efeito anti-hipertensivo evidenciadas clinicamente, segundo medicamentos em uso**

Como podemos observar no Gráfico 3, 30 (62,5%) pacientes que utilizavam hidroclorotiazida apresentaram IM clinicamente manifesta, além de 19 (39,6%) que faziam uso de losartana e 15 (31,3%) que faziam uso de captopril, sendo estes os anti-hipertensivos que apresentaram a maior prevalência de interação medicamentosa manifesta.



**Gráfico 3 – Prevalência de interação medicamentosa manifesta entre casos-2 e a utilização de anti-hipertensivos**

Fonte: Rodrigues, 2017

Avaliando as interações medicamentosas que têm como resultado a diminuição da eficiência do tratamento anti-hipertensivo, podemos observar que os pacientes com HAPR têm 2,98 vezes mais chances de ter interação medicamentosa com o uso da hidroclorotiazida e 2,66 vezes mais chances com o captopril (Tabela 7).

Estes medicamentos são os mais prescritos das respectivas classes farmacológicas das quais fazem parte, levando em consideração o mecanismo de ação destes, a probabilidade de apresentarem interação medicamentosa provavelmente está ligado à classe e não só ao medicamento em específico.

**Tabela 7 – Prevalência de interação medicamentosa manifesta com redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo e a utilização de anti-hipertensivos, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.**

	Interação Medicamentosa Manifesta		Odds Ratio (IC)	p
	Sim n (%)	Não n (%)		
Atenolol			2,67 (0,62 - 11,39)	0,173 <sup>A</sup>
• Sim	6 (14,3)	3 (5,9)		
• Não	36 (85,7)	48 (94,1)		
Captopril			2,66 (0,89 - 7,95)	0,073 <sup>A</sup>
• Sim	11 (26,2)	6 (11,8)		
• Não	31 (73,8)	45 (88,2)		
Enalapril 10 mg			5,26 (0,56 - 49,02)	0,108 <sup>A</sup>
• Sim	4 (9,5)	1 (2,0)		
• Não	38 (90,5)	50 (98,0)		
Enalapril 20 mg			0,58 (0,10 - 3,37)	0,547 <sup>A</sup>
• Sim	2 (4,8)	4 (7,8)		
• Não	40 (95,2)	47 (92,2)		
Furosemida			0,41 (0,10 - 1,67)	0,204 <sup>A</sup>
• Sim	3 (7,1)	8 (15,7)		
• Não	39 (92,9)	43 (84,3)		
Hidroclorotiazida			2,98 (1,27 - 6,95)	0,011 <sup>A</sup>
• Sim	26 (61,9)	18 (35,3)		
• Não	16 (38,1)	33 (64,7)		
Losartana			0,64 (0,28 - 1,47)	0,291 <sup>A</sup>
• Sim	16 (38,1)	25 (49,0)		
• Não	26 (61,9)	26 (51,0)		
Propranolol			1,88 (0,30 - 11,84)	0,493 <sup>A</sup>
• Sim	3 (7,1)	2 (3,9)		
• Não	39 (92,9)	49 (96,1)		

Fonte: Rodrigues, 2017.

A - Qui-quadrado.  $p \leq 0,05$

## 5.5 Descrição das IMs de redução do efeito anti-hipertensivo, segundo gravidade e documentação

Ao avaliar as IMP com redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo, identificamos como pares de fármacos mais prevalentes os anti-hipertensivos e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como observado no Quadro 11. Os medicamentos desta classe foram utilizados, em parte, na prática da automedicação como, por exemplo, analgésicos e relaxantes musculares, no entanto, outros foram prescritos como, por exemplo, anti-inflamatórios empregados no tratamento de artrite reumatoide/artrose.

Os AINEs representam provavelmente a classe farmacológica mais comum no agravamento do controle da pressão arterial, estando associados a aumentos modestos, mas previsíveis de PA (CALHOUN et al., 2008), além de que podem atenuar o efeito de anti-hipertensivos (interação de efeito) (HOEFLER; WANNMACHER, 2010; CALHOUN et al., 2008).

O mecanismo pelo qual os AINEs aumentam a PA é evidenciado, em parte, devido ao seu efeito vasoconstritor direto, pela inibição das prostaglandinas renais – já que estas intensificam a vasodilatação e atenuam os efeitos vasoconstritores – além de dificultarem a natriurese, retendo sódio e água, o que pode induzir a expansão de volume (MESQUITA; JORGE, 2012; PIMENTA; CALHOUN; OPARIL, 2007), conjuntamente com o aumento da resistência vascular causada pelo aumento da síntese de endotelina-1 pelo rim (PLAVINK, 2002).

Ao analisar as interações medicamentosas, deve-se levar em consideração a relação risco/benefício (HOEFLER; WANNMACHER, 2010) e, caso seja possível, a conduta a ser adotada é a descontinuação da utilização dos medicamentos hipertensores, quando esta alternativa não for possível em função da necessidade do uso, pode-se tentar a diminuição da dose ou ainda a substituição deste medicamento (PLAVINK, 2002).

Nesse estudo, as interações medicamentosas potenciais foram sinalizadas pelo *software* Micromedex Healthcare series, os *softwares* são importantes instrumentos na triagem de IMs, no entanto, podem superestimar a prevalência destas devido à, por exemplo, não levarem em consideração a dosagem do medicamento ou seu tempo de utilização (VIEIRA et al., 2012).

Outra alternativa para diminuir a ocorrência de interações medicamentosas apresentadas pelos casos-2 seria a mudança de classe farmacológica, devido a seu mecanismo de ação, os bloqueadores dos canais de cálcio não sofrem a ação dos AINEs, devendo ser escolhidos para o tratamento hipotensor de pacientes que necessitem do uso concomitante de anti-inflamatórios (PLAVINK, 2002).

**Quadro 11 – Interações medicamentosas com redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo, entre classes farmacológicas, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.**

<b>Classes Farmacológicas</b>	<b>n</b>
AINE x Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina II	35
AINE x Diurético Tiazídico	21
AINE x Betabloqueador	19
AINE x IECA	14
AINE x Diurético Pougador de K+	4
AINE x Diurético de Alça	3
Bloqueador dos Receptores AT1 da Angiotensina II x Antiarrítmico	2

Fonte: Rodrigues, 2017.

AINE= anti-inflamatório não esteroide; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina

Ao avaliar as IMs segundo pares de fármacos, podemos identificar que a maior parte dessas interações são bem documentadas (Quadro 12), apesar disso, ainda são recorrentes.

Os medicamentos que interagiram com os anti-hipertensivos são vendidos livremente em farmácias e drogarias, seu acesso facilitado, entre outros, é um dos fatores que fazem da automedicação uma prática comum (FERNANDES; CEMBRANELLI, 2015).

Esta prática traz consigo risco aumentado de problemas relacionados a medicamentos, como interações medicamentosas e reações adversas, sendo responsabilidade dos profissionais de saúde, em especial, do profissional farmacêutico, prestar os devidos esclarecimentos e dar orientações aos pacientes

no ato da dispensação, de modo a contribuir para o uso racional de medicamentos e amenizar tais problemas, beneficiando a população (FERNANDES; CEMBRANELLI, 2015).

**Quadro 12 – Interações medicamentosas com redução da efetividade do tratamento anti-hipertensivo, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Maceió-AL, 2017.**

Medicamentos	n	Gravidade	Documentação
Losartana – Diclofenaco	23	M	E
Hidroclorotiazida – Diclofenaco	16	G	B
Captopril – Diclofenaco	8	M	E
Atenolol – Diclofenaco	6	M	B
Losartana – Ibuprofeno	6	M	E
Enalapril – Diclofenaco	4	M	E
Fusoremidia – Diclofenaco	3	G	B
Atenolol – Ibuprofeno	3	M	B
Espironolactona – Diclofenaco	3	G	B
Hidroclorotiazida – Ibuprofeno	3	G	B
Propranolol – Ibuprofeno	2	M	B
Carvedilol – Diclofenaco	2	M	B
Losartana – Ceterolaco	2	M	E

Fonte: Rodrigues, 2017.

G = Grave M = Moderada; E = Excelente B= Boa

## 6 CONCLUSÃO

As interações medicamentosas (IM) que reduzem a eficiência do tratamento anti-hipertensivo ocorreram com frequência e por motivos distintos nos pacientes com hipertensão arterial resistente - HAR (casos-1) e com hipertensão arterial pseudorresistente - HAPR (casos-2).

Entre os casos-1 (HAR) as IMs de redução de eficiência ocorreram quase que exclusivamente com medicamentos prescritos para outras morbidades crônicas, então, apesar do médico ter prescrito terapia adequada e o paciente ser aderente a esta terapia, a prescrição medicamentosa para outro tratamento, realizada por outro médico, acaba por interferir negativamente na eficiência do tratamento anti-hipertensivo.

Assim, quase metade dos pacientes classificados com HAR pode, na verdade, ser pseudorresistente por causa da ocorrência de interação medicamentosa, o que reduziria a prevalência da HAR de 6,9% para 4,8%. No entanto, esta hipótese precisa ser testada, fazendo-se necessário outro estudo que possibilite a avaliação frente à intervenção sobre estas interações.

Entre os casos-2 (HAPR) as IMs de redução de eficiência ocorreram majoritariamente com medicamentos utilizados para automedicação, sendo hidroclorotiazida e captopril os medicamentos que apresentaram maior chance de interagirem com anti-inflamatórios não esteroides, como o diclofenaco.

## 7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Representatividade da amostra, tendo em vista que os pacientes participantes do estudo frequentavam o ambulatório de cardiologia de um hospital, sendo assim, muito provavelmente eram naturalmente mais aderentes ao tratamento anti-hipertensivo.

O estudo foi realizado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), no qual os pacientes têm acesso a anti-hipertensivos pertencentes à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), e não a totalidade de anti-hipertensivos.

## REFERÊNCIAS

ACHELROD; D.; WENZEL, U.; FREY, S. Systematic Review and Meta-analysis of the Prevalence of Resistant Hypertension in Treated Hypertensive Populations. **American Journal of Hypertension**. 28 (3), Mar. 2015.

AIZENSTEIN, M. L.; TOMASSI, M. H. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** 32 (2): 169-173, 2011.

ARAÚJO, R. C. Interações Medicamentosas. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 171-177, 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, p. 407, 2009.

BAKER, D. E. Medication alert fatigue: the potential for compromised patient safety. **Hosp Pharm.** 44 (6): 460–1, Jun. 2009.

BARBOSA, R. G. B.; LIMA, N. K. C. Índices de Adesão ao Tratamento Anti-hipertensivo no Brasil e Mundo. São Paulo. **Rev. Bras. Hipertens.** v.13 (1): 35-38, 2006.

BATLOUNI, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascularrenal effects. **Arq. Bras. Cardiol.** Apr. 94 (4), 2010.

BECK, A. T., et al. An Inventory for Measuring Depression. **Archives of General Psychiatry**. 4:53 – 63, 1961.

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

BORTOLOTTI, L. A.; ALMEIDA, F. Hipertensão arterial refratária. **Rev. Soc. Cardiol.** v. 8, n. 2 2005.

BRANDÃO, A. P. et al. Epidemiologia da Hipertensão Arterial. São Paulo. **Rev. Soc. Cardiol.** v. 13 (1): 7-19, Jan.- Fev. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. VIGITEL Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2015.

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.

CIPULLO, J. P., et al. Prevalência e Fatores de Risco para Hipertensão em uma População Urbana Brasileira. **Arq. Bras. Cardiol.** 2009.

CONLIN, P.; MOORE, T.; SWARTZ, S. et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. **Hypertension;** 36:461-465, 2000.

DAVIS, A.; DAY, R. O.; BEGG, E. J. Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. **Aust N Z J Med;** 16:537-546, 1986.

Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consensos e Diretrizes. 2011.

Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Hipertensão Arterial Resistente. 2012.

DE LA SIERRA, A. et al. Clinical Features of 8295 Patients with Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. **Hypertension.** 57: 898-902, 2011.

FERNANDES, W. S.; CEMBRANELLI, J. C. Automedicação e o uso irracional de medicamentos: o papel do profissional farmacêutico no combate a essas práticas. **Rev. Univap.** v. 21, n. 37, Jul.2015.

FLORES, L. M.; MENGUE, S. S. Uso de Medicamentos por Idosos em Região do Sul do Brasil. **Rev. Saúde Pública.** 39 (6): 924-9, 2005.

FREITAS, J. G. A.; NIELSON, S. E. O.; PORTO, C. C. Adesão ao tratamento farmacológico em idosos hipertensos: uma revisão integrativa da literatura. **Rev. Soc. Bras. Clin. Med.** 13 (1): 75-84, Jan-Mar, 2015.

GELEILETE, T. J. M.; NOBRE, F.; COELHO, E. B. Abordagem Inicial em Pacientes com Hipertensão Arterial de Difícil Controle. **Rev. Bras. Hipertens.** vol.15 (1): 10-16, 2008.

GONÇALVES, S. C. et al. Hipertensão Arterial Não-controlada: causas e condutas. Porto Alegre - RS. In: **Rev. Soc. Bras. Hipert.** v. 8, n. 2, 2005.

GRANDI, A. M., et al. Longitudinal Study on Hypertension Control in Primary Care: the insubria study. **American Journal Hypertension**, USA, v. 19, n. 2, p. 140-145, Feb. 2006.

GUEDES, F. G. et al. Crises Hipertensivas em Portadores de Hipertensão Arterial em Tratamento Ambulatorial. São Paulo. **Rev. Esc. Enferm.** 39 (2): 181- 8, 2005.

GUSMÃO, J. L.; MION, D. J. Adesão ao Tratamento – Conceitos. São Paulo. **Rev. Bras. Hipertens.** v.13 (1): 23-25, 2006.

GUSMÃO, J. L. et al. Adesão ao Tratamento em Hipertensão Arterial Sistólica Isolada. **Rev. Bras. Hipertens.** v.16 (1): 38-43, 2009.

HAMMES, J. A. et al. Prevalência de Potenciais Interações Medicamentosas Droga-Droga em Unidades de Terapia Intensiva. **Rev. Bras. Ter. Intensiva.** 20(4): 349-354, 2008.

HOEFLER, R. Interações Medicamentosas. In: BRASIL. **Ministério da Saúde.** Brasília - DF. p. 30-33, 2008.

HOEFLER, R.; WANNMACHER, L. Interações de Medicamentos. In: BRASIL. **Ministério da Saúde.** Brasília - DF, 2010.

HOEPFNER, C; FRANCO, S. C. Inércia Clínica e Controle da Hipertensão Arterial nas Unidades de Atenção Primária à Saúde. **Arq. Bras. Cardiol.** 95 (2): 223-22, 2010.

JUDD, E.; CALHOUN, D. A. Apparent and True Resistant Hypertension: definition, prevalence and outcomes. **J. Hum. Hypertens.** 28 (8): 463-468, Aug. 2014.

LANDIM, M. P. et al. Adesão ao Tratamento Farmacológico Anti-hipertensivo por Pacientes de Unidade da Estratégia Saúde da Família. Ceará. **Rev. APS.** 14 (2): 132-138, Abr.- Jun. 2011.

LESSA, I. Hipertensão Arterial Sistêmica no Brasil: tendência temporal. Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública.** 26 (8): 1470-1471, Ago. 2010.

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

LONGO, M. A. T.; MARTELLI, A.; ZIMMERMANN, A. Hipertensão Arterial Sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de Psicogeriatría do Instituto Bairral de Psiquiatria, no município de Itapira, SP. Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.** 14 (2): 271-284, 2011.

LOPES, L. O.; MORAES, E. D. Tratamento não-medicamentoso para Hipertensão Arterial. Paraná. 2011.

MACHADO, A. P. Hipertensão não Controlada e Hipertensão Resistente. **Update em Medicina.** 2010.

MAGALHÃES, L. B. N. C. Epidemiologia da Hipertensão Arterial no Brasil. **Rev. Hipertensão.** v. 17, 2014.

MALACHIAS, M.V.B. et al. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq. Bras. Cardiol.** 107(3Supl.3):1-83. 2016.

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.

MESQUITA, E. T.; JORGE, A. J. L. Hipertensão Arterial Resistente: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro. **Jor. Bras. Med.** v. 100, n. 2, Mai.-Jun. 2012.

MICROMEDEX® HEALTHCARE SERIES. Thomson. Base de dados. <<http://www-micromedexsolutions->

com.ez9.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/CS/22F8F0/ND\_PR/evidencexpert/ND\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6B04D6/ND\_PG/evidencexpert/ND\_B/evidencexpert/ND\_AppProduct/evidencexpert/ND\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true> Acessado em: Aug. 2016.

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.

MORENO, H. J. et al. Hipertensão Arterial Refratária e de Difícil Controle: bases fisiopatológicas da terapêutica. Campinas - SP. **Rev. Soc. Bras. Hipertens.** v. 8, n. 2, 2005.

MORGAN, T.; ANDERSON, A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. **J. Clin. Hypertens.** (Greenwich). Jan.-Feb. 5 (1):53-7, 2003.

MORISKY, D. E.; ANG, A.; KROUSEL-WOOD, M.; WARD, H. J. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. **J. Clin. Hypertens.** (Greenwich). 10 (5):348-54, 2008.

MIYASAKA, L. S.; ATALLAH, A. N. Risk of Drug Interaction: combination of antidepressant and other drugs. **Rev. Saúde Pública.** 37 (2): 212-5, 2003.

NOGUEIRA, D., et al. Reconhecimento, Tratamento e Controle da Hipertensão Arterial: estudo pró-saúde, Brasil. **Rev. Panam. Salud. Publica.** 27 (2):103-109, 2010.

OGA, S.; BASILE, A. C.; CARVALHO, M. F. **Guia Zanini-oga de Interações Medicamentosas.** São Paulo: Atheneu. 2002.

OGA, S. Interações Medicamentosas. In: STORPIRTIS, S. et al. **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p.78-85, 2008.

OLIVEIRA, H. C. Guia Prático das Interações Medicamentosas dos Principais Antibióticos e Antifúngicos Utilizados no Hospital Universitário Júlio Muller. **Centro de Informação sobre Medicamentos CIM/MT – HUJM/SES.** Cuiabá - MT. 2009.

OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de Oito Itens de Morisky (MMAS-8) e o Controle da Pressão Arterial. Sergipe. **Arq. Bras. Cardiol.** 99 (1): 649-658, 2012.

OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Hipertensão Pseudo-resistente Causada por Baixa Adesão Terapêutica. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** 36(1): 97-102, 2015.

OPARIL, S.; SCHMIEDER, R. E. New Approaches in the Treatment of Hypertension. **Circulation Research**, Mar. 2015.

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.

PASSOS, V. M. A.; ASSIS, T. D.; BARRETO, S. M. Hipertensão Arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiol. Serv. Saúde.** Brasília. v.15, n. 1, Mar. 2006.

PCNE Classification. PCNE Classification for drug related problems. v. 5.01, May. 2006.

PEROTTI, T. C. et al. Tratamento Farmacológico da Hipertensão no Idoso. **Rev. Bras. Hipertens.** v.14 (1): 37-41, 2007.

PERSELL, S. D. The Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003-2008. **Hypertension.** 57: 1076-1080, Jun. 2011.

PHILLIPS, L. S., et al. Clinical Inertia. **Ann. Intern. Med.** 135 (9): 825-34, 2001.

PIERIN, A. M. G. et al. O Perfil de um Grupo de Pessoas Hipertensas de Acordo com Conhecimento e Gravidade da Doença. **Rev. Esc. Enf. USP**, v. 35, n. 1, p 11-18, Mar. 2001.

PIMENTA, E.; CALHOUN, D. A.; OPARIL, S. Mecanismos e Tratamento da Hipertensão Arterial Refratária. **Arq. Bras. Cardiol.** 88 (6): 683-692, 2007.

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

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

RADACK, K. L.; DECK, C. C.; BLOOMFIELD, S. S. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. **Ann Intern Med**; 107:628-635, 1987.

RODRIGUES, C. I. S.; CADAVAL, R. A. M.; ALMEIDA, F. A. Hipertensão Arterial Refratária: uma visão geral. **Rev. Bras. Hipertens.** v.14 (4): 218-222, 2004.

ROSA, E. C.; KOHLMANN, O. J. Terapêutica na Hipertensão Resistente. In: Hipertensão. **Rev. Soc. Bras. Hipertens.** v. 8, n. 2, 2005.

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

SANTOS, H. C et al. Possíveis Interações Medicamentosas com Psicotrópicos Encontradas em Pacientes da Zona Leste de São Paulo. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** 30 (3): 285-289, 2009.

SANTOS, Z. M. S. A. Hipertensão Arterial - Um Problema de Saúde Pública. Fortaleza - CE. **Rev. Bras. Promoç. Saúde.** 24 (4): 285-286, Out. - Dez. 2011.

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

SCALA L. C. N, MAGALHÃES L. B. N. C., MACHADO C. A. Epidemiologia e Prevenção Primária da Hipertensão Arterial. In: PAOLA A. A. V., BARBOSA M. B., GUIMARÃES J. I. **Cardiologia.** Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Barueri: Manole; p. 235-8, 2012.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: Interações e Reações Adversas no Uso de Medicamentos por Idosos. Brasília. **Rev. Bras. Enferm.** 63 (1): 136-40, Jan.-Fev. 2010.

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

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.

Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA V) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA III). **Arq. Bras. Cardiol.** 97(3 Supl 3):1-24, 2011.

SOUSA, M. G.; PASSARELLI, O. J. Fluxograma de Avaliação da Hipertensão Arterial Resistente. **Rev. Factores de Risco.** n. 30, p. 21-23, Jul.-Set. 2013.

VIEIRA, L. B. et al. Interações Medicamentosas Potenciais. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, 33(3):401-408, 2012.

WILBER J. A., BARROW J. G. Hypertension — a community problem. **Am. J. Med.** 52 (5):653–63; 1972.

World Health Organization. Adherence to Long-term Therapies: evidence for action. Genebra: **WHO**, 2003.

ZAITUNE, M. P. A. Hipertensão Arterial em Idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle no município de Campinas, São Paulo, Brasil. Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública.** 22 (2): 285-294, Fev. 2006.

ZHANG, L. et al. Predicting Drug–Drug Interactions: An FDA perspective. **Amer. Assoc. Pharm. Scient. Journal.** v. 11, n. 2, Jun., 2009.

## APÊNDICE A – Formulário A

Paciente nº: \_\_\_\_\_ Contato: \_\_\_\_\_ Próxima Consulta: \_\_\_\_\_

Entrevistador: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Tipo: (1) Caso (2) Controle

### Perfil Sociodemográfico

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_

Sexo (1)M (2)F Idade: \_\_\_\_\_ anos Escolaridade (fez até que série?): \_\_\_\_\_

Estado conjugal (1) Com companheiro(a) (2) Sem companheiro(a) Renda familiar R\$: \_\_\_\_\_

Fuma: (1) Sim, fumo \_\_\_\_\_ cigarros ao dia (2) Nunca fumei (3) Sou ex fumante/Parei de fumar faz \_\_\_\_\_ meses

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

Comorbidade: (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):

MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS				
Descrição	Posologia	Tempo de uso	Horário Prescrito	Recordatório 24h (horário da última dose)
( ) Anlodipino 5mg (cp)				
( ) Atenolol 50mg (cp)				
( ) Captopril 25mg (cp)				
( ) Enalapril 5mg (cp)				
( ) Enalapril 20mg (cp)				
( ) 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)				

Obs.: Caso não seja nenhum desses medicamentos citados acima ou dosagem diferente preencha nos espaços livres de descrição. Colocar o nome, concentração e forma farmacêutica dos medicamentos.

### Medicamentos para Comorbidades

Além da hipertensão, algum médico já lhe disse que o Sr. (a) tem outra doença? (1) Sim (2) Não

Qual (ais)? \_\_\_\_\_

Usa medicamentos para essa doença? (1) Sim (2) Não

Se sim, quais?

	Nome do Medicamento (Concentração e Forma Farmacêutica)	Horário	Horário	Horário
Medicamento 1				
Medicamento 2				
Medicamento 3				
Medicamento 4				
Medicamento 5				

(Obs.: Dar ênfase aos medicamentos utilizados para o tratamento de outras doenças crônicas como o Diabetes. Além de medicamentos para o tratamento da Depressão)

### Automedicação:

Nos últimos 7 dias o Sr. (a) usou algum medicamento por conta própria? (1) Sim (2) Não

Qual (ais)? \_\_\_\_\_

Para quê? \_\_\_\_\_

Lembra-se em que dia da semana? (1) Sim (2) Não

Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo

### 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:

### Antropometria

Peso \_\_\_\_\_ kg      Altura \_\_\_\_\_ metros      Circunferência abdominal \_\_\_\_\_ cm  
 Circunferência do quadril \_\_\_\_\_ cm

## APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E)

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

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestam a sua anuência à participação da pesquisa.”

Eu, \_\_\_\_\_, tendo sido convidado(a) a participar como voluntário do estudo **FATORES PREDITIVOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE: ESTUDO CASO-CONTROLE**, recebi dos responsáveis pela sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- 1) Que o estudo se destina a avaliar os fatores de risco associados a Hipertensão Resistente;
- 2) Que a importância deste estudo é colaborar na fornecendo informações sobre o uso de medicamentos, hábitos e estilo de vida;
- 3) Que os resultados que se deseja alcançar são: identificar fatores de risco relacionados a HAR;
- 4) Que o estudo começará em novembro de 2015 e terminará em julho de 2016;
- 5) Que eu participarei do estudo da seguinte maneira: responderei as perguntas sobre hábitos de vida e utilização de medicamentos. Sendo assegurado de que caso haja constrangimento com alguma pergunta, estarei livre para interromper a qualquer momento minha participação da pesquisa, recusando-me a responder qualquer pergunta quando quiser;
- 6) Que os riscos aos quais estarei sujeito(a) não envolvem a possibilidade de constrangimento durante a abordagem para participação na pesquisa, e nem a possível quebra do sigilo em relação a minha identidade. Que não existem riscos possíveis à minha saúde física e mental, pois serei apenas orientado a fazer o uso correto da prescrição medicamentosa;
- 7) Que os pesquisadores adotarão as seguintes medidas para minimizar os riscos: a abordagem do individualmente, de modo a evitar quaisquer constrangimentos e todos os esforços possíveis serão feitos pela equipe de pesquisa para manter em sigilo a identidade do participante. A relação com os dados do pacientes será mantida pelo pesquisador responsável;
- 8) Que o benefício que deverei esperar com a minha participação será colaborar com o estudo que trata dos fatores de risco da HAR;
- 9) Que sempre que desejar serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo;
- 10) 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;
- 11) Que as informações conseguidas através de minha participação não permitirão a identificação de minha pessoa, exceto pelos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação destas só será feita entre os profissionais do estudo;
- 12) Que eu deverei ser ressarcido por qualquer despesa que venha a ter com a minha participação nesse estudo e, também, indenizado por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que para estas despesas foi-me garantida a existência de recursos.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente todas as informações que me foram concedidas sobre a minha participação neste estudo e, estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implica, concordo em dela participar e, para tanto, DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO, assinando esse TCLE em duas vias.

Endereço do(a) participante voluntário(a):

Domicílio: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_, complemento: \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_

*Caso se for necessário, o médico o(s) encaminhará para realização de MAPA, além de que em um segundo momento (quando) será submetido a exames laboratoriais. Naturalmente poderemos entrar em contato para maiores esclarecimentos.*

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

**Nome e Endereço do Pesquisador Responsável:**

Sabrina Joany Feliuzardo Neves

Domicílio: Rua Depto Jose Lages, 1230, Apto 1001, Ponta Verde

Cidade: Maceió-AL Telefone: (82) 999488556

**Instituição:**

Universidade Federal de Alagoas

Campus A. C. Simões

Av. Lourival Melo Mota, s/n, Cidade Universitária

Cidade: Maceió - AL CEP: 57072-900

**ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), pertencente a UFAL, localizado no primeiro andar do prédio da Reitoria, entre a PROPEP e a PROGINST, no Campus A. C. Simões, Cidade Universitária.**

Maceió, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

*Sabrina Joany F. Neves.*

Assinatura ou impressão datiloscópica do (a) voluntário (a) ou responsável legal

Assinatura do responsável pelo estudo

DECLARAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Domicílio: \_\_\_\_\_  
Número: \_\_\_\_\_

*Eu, \_\_\_\_\_, declaro que sou maior de idade e capaz de assumir as consequências de minha participação voluntária no estudo em questão, sem qualquer tipo de remuneração ou benefício financeiro. Estou ciente dos riscos envolvidos e concordo com a realização do estudo.*

**ANEXO A – Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)****Adesão Terapêutica/ Escala de Adesão Terapêutica de Morisky de 8 itens – MMAS-8**

1. Você às vezes esquece de tomar o seu remédio para pressão? (0) Sim (1) Não
2. Nas últimas duas semanas, houve algum dia em que você esqueceu de tomar os seus remédios para pressão? (0) Sim (1) Não
3. Alguma vez você parou de tomar os seus remédios porque estava se sentindo pior, sem avisar ao seu médico? (0) Sim (1) Não
4. Quando você viaja ou sai de casa, você esquece às vezes de levar junto os seus remédios? (0) Sim (1) Não
5. Você tomou os seus remédios para pressão ontem? (1) Sim (0) Não
6. Quando você se sente melhor, quando sente que sua pressão está controlada, você deixa alguma vez de tomar os seus remédios? (0) Sim (1) Não
7. Você já se sentiu incomodado por perder alguma dose, por esquecer de tomar os seus remédios? (0) Sim (1) Não
8. Com que frequência você tem dificuldade de lembrar de tomar esses remédios para pressão?  
(1) Nunca (0,75) Quase nunca (0,5) Às vezes (0,25) Frequentemente (0) Sempre

