



Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

***INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NO TRATAMENTO
DA HIPERTENSÃO ARTERIAL – NOVA CLASSE DE
ANTI-HIPERTENSORES***

Susana Geada Barardo

Lisboa

2014



Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

***INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NO TRATAMENTO
DA HIPERTENSÃO ARTERIAL – NOVA CLASSE DE
ANTI-HIPERTENSORES***

**Dissertação apresentada na Universidade Lusófona de Humanidades e
Tecnologias para a obtenção do grau de Mestre**

Susana Geada Barardo

Nº 20083544

Orientadora: Doutora Maria Madalena Pereira

Lisboa

2014

AGRADECIMENTOS

Ao apresentar esta dissertação, gostaria de expressar o meu reconhecimento a todos que contribuíram para a sua realização. Quero agradecer, em primeiro lugar, às duas pessoas mais importantes da minha vida, os meus pais, pela oportunidade de realizar este curso e por todo o apoio, confiança e ajudas possíveis para a sua concretização.

À minha irmã, pelo apoio que me deu nos momentos que precisei.

A todos os colegas que tive a oportunidade de conhecer, conviver e trabalhar ao longo deste percurso, mas um agradecimento especial às amigas Lúcia Martins e Raquel Dias, pela amizade, compreensão, apoio e paciência que sempre tiveram ao longo destes anos, sem vocês seria tudo mais difícil.

Aos docentes, com os quais que cruzei ao longo destes anos, muito obrigado pelos conhecimentos transmitidos. Em especial à minha orientadora, Doutora Maria Madalena Pereira, agradeço toda a disponibilidade e orientação prestadas no final do meu percurso académico, mas também a toda a dedicação enquanto docente das principais unidades curriculares, muito obrigado por todos os conhecimentos que partilhou da melhor forma possível.

À Doutora Rita Higinio um agradecimento muito especial por toda a ajuda e disponibilidade prestadas durante a realização desta dissertação, assim como todo o conhecimento que me continua a transmitir. Quero agradecer também pelo seu exemplo de profissionalismo e dedicação aos utentes, pelo fato de confiar no meu desempenho e de me dar liberdade para me dedicar aos utentes da forma que considero mais correta e necessária em cada momento.

A todos muito OBRIGADO!

RESUMO

A nível mundial, a Hipertensão Arterial (HTA) é considerada a primeira causa de morbidade e mortalidade, sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento de inúmeras patologias cardiovasculares. Deste modo o tratamento farmacológico desta patologia é extremamente importante, tendo como principal objetivo a prevenção da ocorrência/agravamento de eventos cardiovasculares e/ou renais. Deve ser iniciado em indivíduos hipertensos quando as mudanças no estilo de vida, por si só, não são suficientes para reduzir os valores da pressão arterial para valores considerados normais.

Atualmente, existem várias classes disponíveis de fármacos antihipertensores, que devem ser utilizados de forma adequada para cada doente, tendo em consideração os possíveis riscos que acarretam para a saúde do mesmo, bem como todas as outras patologias que o doente hipertenso possa sofrer. De um modo geral, a terapêutica farmacológica requer uso contínuo e o sucesso da prevenção de complicações e da eficácia dos fármacos dependem da adesão à terapêutica.

Esta dissertação pretende caracterizar a HTA, apresentando os mecanismos responsáveis pelo seu aparecimento, bem como as complicações, a longo prazo, inerentes a esta patologia. Foi realizada uma revisão exaustiva de todos os fármacos disponíveis para o tratamento farmacológico, dando ênfase à nova classe de inibidores diretos da renina, bem como vantagens e desvantagens do seu uso quer em monoterapia como em combinação com outras classes. Neste contexto, o Farmacêutico desempenha um papel fundamental no fornecimento de informação e no seguimento qualificado da terapêutica do doente, tendo sido elaborado um fluxograma de intervenção farmacêutica, que permite ao profissional de saúde uma rápida intervenção adequada a cada doente.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial, Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, Tratamento Antihipertensor, Aliscireno, Intervenção Farmacêutica

ABSTRACT

Globally, Arterial Hypertension (AHT) is considered the leading cause of morbidity and mortality, being the main risk factor for the development of numerous cardiovascular pathologies. So, the pharmacological treatment of this pathology is extremely important, having as main objective the prevention of the occurrence / worsening of cardiovascular and / or renal events. Should be initiated in hypertensive individuals when changes in lifestyle, alone, are not sufficient to reduce the levels of blood pressure to normal values.

Actually, there are several available classes of antihypertensive drugs, which must be used appropriately for each patient, taking into consideration the possible risks that lead to the health of yourself as well as all other conditions the patient may suffer hypertensive. In general, drug therapy requires continuous use and the successful prevention of complications and efficacy of drugs depend on adhesion.

This dissertation aims to characterize the AHT, presenting the mechanisms responsible for its appearance as well as the complications in the long term, inherent in this pathology. An exhaustive review of all available drugs for the pharmacological treatment, emphasizing the new class of direct renin inhibitors as well as advantages and disadvantages of their use either alone or in combination with other classes was performed. In this context, the pharmacist plays a key role in providing information and qualified following the patient's therapy, a flowchart of pharmaceutical intervention, which allows the health professional rapid intervention appropriate to each patient.

Keywords: Hypertension, Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Antihypertensive Treatment, Aliskiren, Pharmaceutical Intervention

ÍNDICE GERAL

Página

<i>Resumo</i>	I
<i>Abstract</i>	II
<i>Índice de Figuras</i>	V
<i>Índice de Tabelas</i>	VI
<i>Lista de Abreviaturas e Siglas</i>	VIII

Capítulo I – Aspectos Gerais

1. Introdução	1
1.1. Caracterização da Hipertensão Arterial	2
1.2. Etiologia	4
1.3. Fisiopatologia	6
1.4. Consequências.....	9
2. Relação entre o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e a Pressão Arterial.....	10
3. Sistema Cardiovascular – Patologias associadas à Hipertensão Arterial.....	14
4. Patologia Renal e Hipertensão Arterial.....	17
4.1. Patologias Tubulares.....	18
4.2. Fibrose	18
4.3. Patologias Glomerulares	19
4.4. Patologias Renovasculares	19
4. Objetivo e Metodologia.....	22

Capítulo II – Tratamento Farmacológico

2. Princípios Gerais do Tratamento Antihipertensor	23
2.1. Diuréticos	24
2.2. Beta-bloqueadores	25
2.3. Bloqueadores dos Canais de Cálcio.....	26
2.4. Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina.....	27

2.5. Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II.....	27
2.6. Inibidor Direto da Renina – Nova Classe de Antihipertensores.....	28
2.6.1. Desenvolvimento do Aliscireno.....	30
2.6.2. Mecanismo de ação e Propriedades Farmacocinéticas/ Farmacodinâmicas do Aliscireno	33
2.6.3. Combinação com Outros Fármacos Antihipertensores no Tratamento da Hipertensão Arterial.....	35
2.7. Outros Fármacos Antihipertensores	36
Capítulo III – Intervenção Farmacêutica no Controlo da HTA	38
Capítulo IV – Conclusões	42
Referências bibliográficas	44
 Anexos	
Anexo I - Fluxograma de Intervenção Farmacêutica na Hipertensão Arterial.....	51

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pagina
Figura 1 – Esquematização do sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	12
Figura 2 – Representação do aliscireno no complexo de ligação com a renina.....	24
Figura 3 – Representação do bloqueio direto do aliscireno.....	29
Figura 4 – Efeito do Aliscireno isoladamente ou em combinação com a) Amlodipina, b) Hidroclorotiazida (HCTZ), c) Ramipril e d) Valsartan, relativamente à atividade da renina plasmática.....	32
Figura 5 – Estrutura química do Aliscireno.....	33

ÍNDICE DE TABELAS

Pagina

Tabela 1 – Objetivos terapêuticos para a redução da pressão arterial, tendo em conta outras patologias associadas.....	2
Tabela 2 – Classificação da pressão arterial.....	4
Tabela 3 – Estratificação do risco cardiovascular do doente.....	14
Tabela 4 – Apresentação dos vários medicamentos que contêm na sua composição Aliscireno.....	30
Tabela 5 – Exemplos de fármacos pertencentes às várias classes de antihipertensores.....	37
Tabela 6 – Apresentação de algumas orientações para a interpretação dos resultados da medição da pressão arterial.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE's	anti-inflamatórios não esteroides
ARA II	antagonistas dos recetores da angiotensina II
ATP	adenosina-5'-trifosfato
AU	ácido úrico
AVC	acidente vascular cerebral
BCC	bloqueadores dos canais de cálcio
DC	débito cardíaco
DCV	doença cardiovascular
dL	decilitro
DM	diabetes mellitus
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crónica
DRC	doença renal crónica
EAM	enfarte agudo do miocárdio
ECA	enzima de conversão da angiotensina
ESH	sociedade europeia de hipertensão
HDL	lipoproteína de elevada densidade
HTA	hipertensão arterial
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
IECA	inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IMC	índice de massa corporal
IR	inibidor da renina
IRC	insuficiência renal crónica
Kg	quilograma
LDL	lipoproteína de baixa densidade
log P	coeficiente de partição
m ²	metros quadrados

mg	miligramas
mg	miligramas
min	minutos
mL	mililitros
mmHg	milímetros de mercúrio
NaCl	cloreto de sódio
NO	óxido nítrico
OMS	organização mundial de saúde
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
pCO ₂	pressão de dióxido de carbono
PHYSA	portuguese hypertension and salt study
pO ₂	pressão de oxigénio
RNA _m	ácido ribonucleico mensageiro
ROS	espécies reativas de oxigénio
RVP	resistência vascular periférica
SCORE	systematic coronary risk evaluation
SF	seguimento farmacoterapêutico
SM	síndrome metabólica
SNC	sistema nervoso central
SNS	sistema nervoso simpático
SPH	sociedade portuguesa de hipertensão arterial
SRAA	sistema renina-angiotensina- aldosterona
TFG	taxa de filtração glomerular

CAPÍTULO I – ASPETOS GERAIS

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HTA) é considerada a primeira causa de morbilidade e mortalidade no mundo, devido à sua elevada prevalência na população, sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento de inúmeras patologias cardiovasculares. ^[1]

Em Portugal, a prevalência de HTA é muito elevada, cerca de 42%, à semelhança do que acontece na maioria dos países europeus. No entanto, na última década o panorama em relação ao conhecimento, tratamento e controlo da HTA parece sofrer uma evolução favorável.

Dados obtidos através do estudo PHYSA – *Portuguese Hypertension and Salt Study*, estudo epidemiológico realizado pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão Arterial (SPH), revelam que a população jovem e adulta-jovem (com idade inferior a 35 anos) é aquela que apresenta maior desconhecimento sobre a patologia, o que condiciona a adesão ao tratamento e controlo da HTA nestas populações. Este estudo também inclui a análise do consumo de sal, e apesar de este ter diminuído, atualmente é, em média, 10,7 gramas por dia (em 2005 era 12 g/dia), continua a ser quase o dobro do que é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 5,5 g/dia. ^[1, 2]

Pelo fato desta patologia ser, habitualmente, assintomática é fundamental a determinação dos valores de pressão arterial (PA) para o autocontrolo da HTA e para identificar precocemente indivíduos suspeitos de HTA, de modo a prevenir ou a atrasar as complicações da doença. O farmacêutico é assim o profissional de saúde com mais competências que lhe permitem intervir nesta área, por forma a promover a prevenção da HTA, recomendando aos doentes, a adoção de estilos de vida saudáveis, alertando e informando sobre as doenças cérebro-cardiovasculares e recomendando a medição regular da pressão arterial. Também tem a capacidade de identificar indivíduos suspeitos de HTA, bem como a prevenção de complicações associadas a esta patologia, atuando na vigilância e informação periódica dos doentes hipertensos. ^[1]

1.1. CARACTERIZAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Segundo a OMS, a hipertensão arterial é definida como uma pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg (milímetros de mercúrio) e/ou pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg em indivíduos adultos que não tomam qualquer tipo de medicação anti-hipertensiva.^[2]

Os valores de pressão arterial (PA) variam ao longo do dia, obtendo-se valores máximos ao acordar e valores mínimos nas primeiras horas da madrugada. O limiar para a HTA deve ser considerado flexível, sendo mais ou menos elevado, dependendo do perfil de risco cardiovascular global de cada indivíduo, isto é, em doentes hipertensos com patologias associadas, como Diabetes Mellitus (DM) ou Doença Renal Crónica (DRC) o objetivo é reduzir os valores de pressão arterial para valores inferiores a 130/80 mmHg.^[2]

Tabela 1 – Objetivos terapêuticos para a redução da pressão arterial, tendo em conta outras patologias associadas.

OBJETIVOS TERAPÊUTICOS	
1. Indivíduos no geral	< 140/90 mmHg
2. Diabéticos	< 130/80 mmHg
3. Insuficientes renais	
4. Hipertensos com PA normal-alta e 3 ou mais fatores de risco, lesão nos órgãos-alvo ou doença CV	
5. Insuficientes renais com proteinúria superior a 1g/dia	< 125/75 mmHg

Através do produto do *débito cardíaco*¹ (DC) (fluxo sanguíneo arterial por minuto) e da *resistência vascular periférica*² (RVP) são obtidos os valores de pressão arterial. Assim, indivíduos hipertensos podem ter um aumento do valor do DC, um aumento da RVP, ou um aumento de ambos. De um modo geral, nos indivíduos que pertencem ao grupo etário mais novo verifica-se um aumento do débito cardíaco e nos indivíduos do

¹ Quantidade de sangue ejetado por cada ventrículo durante um minuto, tem como valores médios, no indivíduo saudável, 5,5 – 6,5 litros. Depende do volume de sangue circulante, da frequência cardíaca e da força contrátil do miocárdio.

² Resistência (força) que todos os pequenos vasos do sistema circulatório opõem ao fluxo sanguíneo.

grupo etário mais velho, há aumento da resistência vascular periférica devido ao aumento da rigidez da vasculatura (causada, por exemplo pela arteriosclerose).^[3]

Portanto, existe uma relação de proporcionalidade direta, entre o risco cardiovascular e os valores de pressão arterial, isto é, quanto mais elevada for a pressão arterial maior o risco de desenvolvimento de patologias cardíacas mas também a nível dos vasos sanguíneos que irrigam outros órgãos, tais como o cérebro e rins.^[2] Este risco cardiovascular aumenta quando existem outros fatores de risco associados, como por exemplo, hábitos tabágicos, sedentarismo, alimentação inadequada, obesidade, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e história familiar de hipertensão. O nível socioeconómico e a falta de acesso a serviços de saúde também contribuem para aumentar a vulnerabilidade da população em desenvolver patologias cardiovasculares, devido ao estado de hipertensão não controlada.^[2]

A HTA pode ser classificada segundo um critério etiológico, fisiopatológico ou de gravidade. De acordo com o critério etiológico, a HTA pode ser classificada como *essencial (ou primária)* quando a causa não é conhecida, ou ser *secundária*, quando é uma complicação de outras patologias ou associada à utilização de determinados fármacos.^{[1] [4]} Pode ainda considerar-se a existência de outro tipo de HTA, designada de hipertensão resistente, segundo a Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) esta é definida como uma pressão arterial igual ou superior a 140/90 mmHg, ou 130/80 mmHg em indivíduos com Diabetes Mellitus e/ou patologia renal crónica, apesar de aderirem à terapêutica constituída pelo menos por três fármacos anti-hipertensivos de diferentes classes, em que um deles pertence à classe dos diuréticos.^[5, 6] É importante referir que a não adesão à terapêutica é a causa mais comum de HTA resistente, bem como a prescrição ineficaz, e ainda alguns comportamentos do indivíduo hipertenso, como o uso de fármacos que interferem com a terapêutica anti-hipertensiva, como por exemplo os *Anti-inflamatórios Não Esteroides* (AINEs) que bloqueiam as prostaglandinas e induzem a retenção de sódio.^[5]

Relativamente ao critério fisiopatológico, a hipertensão pode ser *sistólica* ou *sistólica e diastólica*, ou seja, a hipertensão sistólica (pressão arterial sistólica superior ou igual a 140 mmHg com pressão arterial diastólica inferior ou igual a 90 mmHg) surge em situações de bradicardia, insuficiência aórtica, febre, anemia ou em situações que exista diminuição da distensibilidade da aorta por aumento da sua rigidez (como por exemplo no caso de idosos com arteriosclerose). A hipertensão *sistólica e diastólica* caracteriza-se por existir um aumento do débito cardíaco, da resistência vascular periférica ou de ambos, sendo a forma mais frequente.^[1, 4]

Em relação ao critério de gravidade, considera-se a existência de quatro níveis de hipertensão (de acordo com os princípios da OMS), sendo os níveis 1, 2, 3 e 4 que correspondem a HTA *ligeira*, *moderada*, *grave* e *muito grave*, respetivamente (Tabela 1).^[1, 4]

Tabela 2 – Classificação da pressão arterial.

Categoria	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120 – 129	e/ou	80 – 84
Normal alta	130 – 139	e/ou	85 – 89
Hipertensão:			
Nível 1 (ligeira)	140 – 159	e/ou	90 – 99
Nível 2 (moderada)	160 – 179	e/ou	100 – 109
Nível 3 (grave)	180 – 209	e/ou	110 – 119
Nível 4 (muito grave)	≥ 210	e/ou	≥ 120
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	< 90

Fonte: Adaptado da referência [2] (WHO, 2013).

1.2. ETIOLOGIA

A etiologia da HTA é, na maioria dos casos (cerca de 90%), devida a uma causa idiopática, geralmente multifatorial. Outras causas, responsáveis pela hipertensão arterial secundária, compreendem as patologias renais, patologias endócrinas e ainda causas menos frequentes como, a hipertensão induzida por fármacos (corticosteroides, anfetaminas, contraceptivos orais).^[7]

Nos países industrializados como os Estados Unidos da América (EUA), Canadá, Espanha Reino Unido e Suíça, a probabilidade de um indivíduo sofrer de hipertensão essencial durante o período de vida é superior a 90%, sendo esta caracterizada como um transtorno atípico, uma vez que não revela sintomatologia específica que permita a sua deteção.^[8] Tem ainda uma multiplicidade de fatores facilitadores da sua origem e desenvolvimento, durante o qual podem surgir precocemente lesões em vários órgãos como a hipertrofia ventricular esquerda, microalbuminúria e disfunção cognitiva, caso esta hipertensão se mantenha descontrolada por longos períodos de tempo ocorrem eventos como acidente vascular cerebral (AVC), ataque cardíaco, insuficiência renal e demência.^[8, 9]

Segundo a OMS, verifica-se que a hipertensão arterial tem uma prevalência média de 20% na população adulta, sendo que a hipertensão essencial corresponde a 95% de toda a epidemiologia da hipertensão. É relevante referir que, independentemente das variações em função do sexo, a hipertensão tem uma incidência crescente com a idade, uma vez que 65% dos indivíduos hipertensos pertencem ao grupo etário dos 65-74 anos.^[8]

No que respeita à população portuguesa, não é exceção a este cenário, tendo a hipertensão uma prevalência elevada, ultrapassando 40% da população adulta, segundo o estudo *Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Portugal (PAP study)*, realizado a nível nacional em 2003, foram identificadas cerca de 42% de hipertensos na população adulta inquirida e 39% destes encontravam-se tratados e quando tratados, 11% estavam controlados. Estes valores mostram que não existe um adequado controlo da hipertensão, no entanto esta prevalência da HTA é em tudo semelhante à encontrada noutros países europeus.^[10, 11]

Em Portugal, apenas 5-10% dos casos de hipertensão são classificados como hipertensão secundária, ou seja ocorre devido a causas muito bem estabelecidas, que necessitam de ser devidamente diagnosticadas e tratadas.^[7]

Entre as causas mais comuns de HTA secundária evidenciam-se a *Doença Renal*, *Apneia do Sono*, *Doença Adrenocortical*, *Feocromocitoma* e *Coartação da Aorta*. Para além destas situações, existem ainda alguns fármacos que podem causar hipertensão arterial como efeito secundário ou agravamento da hipertensão arterial pré-existente, como os *Vasoconstritores*, *Glucocorticoides*, *Ciclosporina*, *Contracetivos Orais*, alguns *Anti-inflamatórios Não Esteroides* (AINEs), *Venlafaxina*, entre outros. De um modo geral, o aumento dos valores de pressão arterial desencadeado por fármacos só poderá ser identificado pelo registo da pressão arterial efetuado de acordo com as normas postuladas pela OMS e Sociedade Portuguesa de Hipertensão, caracterizando-se numa elevação súbita da pressão arterial em indivíduos normotensos, perda de controlo da pressão arterial em doentes que estavam controlados, e/ou valores de pressão arterial instáveis em qualquer desta duas situações anteriormente referidas.^[4, 7]

1.3. FISIOPATOLOGIA

Como referido anteriormente, designa-se de pressão arterial à força que o sangue, impulsionado pelo coração, exerce contra as paredes das artérias por onde circula, sendo esta pressão fundamental para que o sangue possa circular até aos capilares e alcançar todos os tecidos periféricos. Deste modo, qualquer alteração no diâmetro das artérias ou até mesmo das pequenas arteríolas periféricas, quer seja uma contração (vasoconstrição) ou uma dilatação (vasodilatação), provoca alterações na pressão arterial. ^[4, 12]

A regulação dos valores de pressão arterial é conseguida através de complexos mecanismos que permitem adaptar os mesmos às necessidades fisiológicas de cada instante, garantindo que o fluxo sanguíneo chegue a todos os tecidos do organismo. Basicamente, estes mecanismos modificam os dois parâmetros que asseguram a pressão arterial, o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. Assim, verifica-se uma elevação dos valores de pressão arterial quando ocorre um aumento do débito cardíaco ou quando ocorre vasoconstrição periférica, caso haja uma diminuição dos valores de pressão arterial, significa que há diminuição do débito cardíaco ou quando se produz uma vasodilatação periférica. ^[12]

Os mecanismos de regulação da pressão arterial podem ser classificados em dois grupos, ***mecanismos de regulação a curto prazo***, que se ativam em poucos segundos e tentam normalizar a situação em poucos minutos, e ***mecanismos de regulação a médio e longo prazo***, que têm um início de ação lento mas com efeitos mais prolongados. Fazem parte do primeiro grupo os *barorreceptores*, que são terminações nervosas especialmente sensíveis às variações de pressão no interior da aorta e das artérias carótidas, e ainda os *quimiorreceptores*, que se localizam próximo dos anteriores, sendo estimulados caso detetem uma redução da concentração de oxigénio ou volume de sangue circulante, provocando indiretamente o aumento da força contrátil e frequência cardíaca. ^[12]

Os barorreceptores situam-se, principalmente no seio carotídeo, no arco da aorta e nas artérias pulmonares, tendo como função detetar variações bruscas da pressão arterial e transmitir esta alteração ao *Sistema Nervoso Central* (SNC), caso haja um aumento da pressão arterial a resposta será uma redução do tónus muscular causando vasodilatação periférica e desta forma, redução da atividade cardíaca e normalização da pressão arterial. ^[12, 13]

A estimulação dos *quimiorreceptores periféricos* promove modificações no Sistema Cardiovascular, a fim de proporcionar a manutenção da composição química do sangue em níveis ideais e também adequar a perfusão sanguínea para os tecidos. Assim, a ocorrência de aumento ou diminuição na pressão de oxigênio (pO_2) e/ou na pressão de dióxido de carbono (pCO_2) geram respostas homeostáticas para corrigir essas variações a partir da estimulação a partir dos quimiorreceptores arteriais. Estes *quimiorreceptores* encontram-se distribuídos em corpúsculos carotídeos e aórticos, localizados bilateralmente na bifurcação da artéria carótida ou em pequenos corpúsculos distribuídos entre o arco aórtico e a artéria pulmonar, respectivamente. [12, 13]

Relativamente aos mecanismos pertencentes ao segundo grupo, o *rim* é um órgão de extrema importância, pois desempenha a função de filtração do sangue, e portanto é muito sensível à diminuição do fluxo sanguíneo pelo qual é irrigado. Nas situações em que haja uma grande diminuição dos valores de pressão arterial, ocorre uma diminuição na perfusão e as células especializadas do rim segregam para a circulação sanguínea uma hormona denominada *renina*. Esta hormona tem a capacidade de ativar um precursor denominado de *angiotensinogénio*, que é convertido (pela Enzima de Conversão da Angiotensina – ECA) em *angiotensina II*, sendo esta um potente vasoconstritor periférico que provoca a contração das pequenas arteríolas e o aumento da pressão arterial. A *angiotensina II* estimula as glândulas supra-renais a produzir outra hormona, denominada *aldosterona*, tem como função regular o transporte de iões de sódio (Na^+) e potássio (K^+) nos tecidos epiteliais, principalmente, nos rins, cólon, glândulas sudoríparas e salivares. Esta hormona permite a retenção de sódio e consequentemente de água, com eliminação de potássio, afetando a regulação neural da pressão arterial. [12 - 14]

O SNC é outro mecanismo regulador da pressão arterial a longo prazo, existindo evidências de que está envolvido no desenvolvimento e manutenção de diferentes formas de hipertensão arterial. Deste modo, a reação do SNC para ocorrer uma situação de isquémia é um mecanismo de defesa contra a acentuada diminuição da pressão arterial, este mecanismo baseia-se em suprir a irrigação sanguínea em vários tecidos para assegurar um adequado fluxo de sangue para o cérebro. Esta situação só ocorre quando a pressão arterial é inferior a 60mmHg, o Sistema Nervoso Simpático é ativado, havendo vasoconstrição e aceleração da frequência cardíaca, com o objetivo de normalizar os valores de pressão arterial. [12, 13]

Assim, o Sistema Nervoso Simpático tem a capacidade de regular a função cardiovascular através dos *recetores adrenérgicos*, estes são ativados pelas catecolaminas, **adrenalina** (epinefrina) e **noradrenalina** (norepinefrina), produzidas nas terminações nervosas. A adrenalina provoca um aumento do DC, taquicardia e aumento da pressão arterial sistólica, praticamente não provoca alteração na RVP, a noradrenalina provoca aumento da pressão sistólica e diastólica e também da RVP. Deste modo, a ação das catecolaminas pode levar à diminuição do fluxo de sangue a nível renal e, conseqüentemente, à diminuição da excreção de sódio e água, ocorrendo também ativação do *sistema renina-angiotensina*, acima referido. ^[12]

Pelo facto de existirem os complexos mecanismos de regulação, descritos anteriormente, era desejável que todos os indivíduos se mantivessem normotensos, no entanto esta situação nem sempre acontece, havendo falha destes mecanismos que levam à existência quer de hipotensão como de hipertensão. É necessário ter em consideração a existência de fatores de risco endógenos e exógenos que podem contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial, e para os quais os mecanismos de regulação não resolvem a situação.

Os *fatores endógenos* são considerados não modificáveis, ou seja não são facilmente evitáveis, estando inerentes aos indivíduos ou adquiridos devido, por exemplo, a patologias. Consideram-se a hereditariedade, patologia renal, alterações membranares (aumento do cálcio intracelular), alterações hemodinâmicas e neurológicas, e também resistência à insulina (a hiperinsulinémia produz retenção renal aguda de sódio e aumenta a atividade simpática, produz hipertrofia das células musculares lisas e aumenta o cálcio intracelular). ^[4, 12]

Os *fatores exógenos (ambientais)* são considerados evitáveis e estão relacionados com hábitos/comportamentos dos indivíduos como o *sal* (devido ao ião sódio), excesso de peso (por aumento do volume plasmático, por resistência periférica à insulina), consumo excessivo de álcool (por aumento da atividade simpática e do débito cardíaco), stress (por estimulação simpática), café (por ação vasoconstritora da cafeína), tabaco (por lesão endotelial) e alguns fármacos. ^[4, 12]

Assim, existem indivíduos hipertensos que têm associados factores endógenos e exógenos, ou seja, existem casos de hipertensão arterial, ocorrendo geralmente após os 40 anos e com uma incidência familiar sugestiva de hereditariedade poligénica, sobre a qual atuam fatores ambientais. Cerca de 15% de indivíduos com HTA essencial têm níveis de renina plasmática superiores ao normal, existem também indivíduos hipertensos que têm níveis baixos de renina mas com retenção de sódio.

A ingestão excessiva de sódio em indivíduos geneticamente predispostos com uma incapacidade para a excreção renal de sódio, é o mecanismo mais aceite para explicar a hipertensão essencial. ^[4]

1.4. CONSEQUÊNCIAS

O aumento persistente da pressão arterial, a médio e longo prazo, tende a provocar lesões nas paredes das artérias, resultando na perda de elasticidade das mesmas, favorecendo a formação de placas ateromatosas (acumulação de lípidos e tecido fibroso), com consequente diminuição do fluxo sanguíneo nas artérias, podendo levar a graves complicações nos órgãos-alvo como rins, coração, cérebro e globo ocular. ^[1]

As lesões a nível das artérias renais levam a que muitos indivíduos hipertensos desenvolvam insuficiência renal e até muitas vezes a necessidade de realizarem hemodiálise. O facto de haver lesão renal, supõe uma maior retenção de água e sais minerais (havendo acumulação de líquidos nos tecidos ou edemas), com consequente aumento da volémia e portanto aumento da pressão arterial. Devido a este aumento e na tentativa de compensar esta sobrecarga, ocorre hipertrofia do músculo cardíaco, este mecanismo de compensação tem um limite, assim quando o ventrículo esquerdo perde a capacidade de bombear todo o volume de sangue que recebe, há desenvolvimento de insuficiência cardíaca. ^[1]

Sabe-se que a HTA provoca importantes alterações na circulação cerebral, podendo levar ao aparecimento de isquémia, que por sua vez origina encefalopatia hipertensiva, caracterizando-se por cefaleia, náuseas e vertigens, perturbações visuais, alterações da sensibilidade, alterações do estado de consciência, convulsões, complicações motoras. Assim o tratamento destas crises hipertensivas deve ser imediato, por forma a evitar o estado de coma e acidentes vasculares cerebrais (AVC) sejam estes do tipo isquémico, em que há um fenómeno tromboembólico associado, ou hemorrágico. ^[1, 4]

Outra complicação que surge resultante da HTA é a nível ocular, designada de retinopatia hipertensiva, em que as pequenas artérias da retina (membrana nervosa que se encontra na zona posterior do globo ocular) sofrem uma grave deterioração, levando a uma diminuição da acuidade visual e em casos mais graves cegueira total. ^[15]

2. RELAÇÃO ENTRE O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA E A PRESSÃO ARTERIAL

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um sistema neuroendócrino complexo responsável pela regulação da pressão arterial e pela modulação do equilíbrio hidroeletrólítico, no entanto as evidências do seu envolvimento no controlo da pressão arterial só surgiram com maior amplitude nas últimas décadas, nomeadamente através do desenvolvimento de fármacos destinados ao bloqueio deste mesmo sistema.^[13] A ativação crónica/ desregulação do SRAA induz hipertensão e perpetuação de uma cascata pró-inflamatória, pró-trombótica e aterogénica, levando à lesão de órgãos-alvo como coração, cérebro e rins.^[14]

As principais substâncias que constituem este sistema são o *angiotensinogénio*, a *renina*, a *angiotensina I*, a *angiotensina II*, a *enzima de conversão da angiotensina (ECA)* e a *aldosterona*.^[13, 14]

O *angiotensinogénio* consiste numa proteína globular (α -2 globulina) constituída por 400 aminoácidos, sendo segregada, principalmente, pelo fígado (na região pericentral dos lóbulos) e cuja produção é estimulada em resposta aos glucocorticoides, estrogénios e citocinas inflamatórias (como interleucina-1 e fator de necrose tumoral – TNF). Existe em circulação no plasma como um péptido biologicamente inativo, sendo clivado pela enzima renina na ligação leucina-valina na região amino-terminal, formando-se *angiotensina I* (decapeptido).^[14, 16]

A *renina* é produzida pelas células justaglomerulares do rim a partir de uma pró-renina, um precursor inativo, pelo facto da estrutura da sua cadeia de aminoácidos ser fechada e, portanto não permite a fixação do angiotensinogénio. Nos rins, a pró-renina inativa é convertida em renina através da remoção proteolítica de um segmento péptido na região amino-terminal da pró-renina.^[13, 14] Os níveis circulantes da pró-renina são, aproximadamente, 100 vezes maiores que os de renina, e a ativação dos recetores da pró-renina pode ser um importante mecanismo para o desenvolvimento de HTA, assim como poderá ser um novo biomarcador para as complicações vasculares da HTA e da Diabetes Mellitus.

Depois de formada, a renina é libertada na corrente sanguínea e regulada a sua secreção pelos seguintes fatores:^[13]

- a) Alterações na concentração de cloreto de sódio (NaCl);
- b) Barorreceptores renais na arteríola aferente sensíveis a alterações da pressão de perfusão renal;
- c) Estimulação do sistema nervoso simpático via recetores adrenérgicos β -1;
- d) Feedback negativo por ação da angiotensina I nas células justaglomerulares.

Assim, a secreção de renina é estimulada pela diminuição da pressão arterial ou da concentração de NaCl e por aumento da atividade do sistema nervoso simpático.^[13]

A *ECA* é produzida pelas células endoteliais, principalmente do pulmão e atua sobre a *angiotensina I* clivando dois aminoácidos da região carboxi-terminal, originando o octapéptido *angiotensina II* que é um potente vasoconstritor.^[14]

A *angiotensina II* é o principal péptido efetor do SRAA, circula no plasma como um octapeptido (1-8) biologicamente ativo. Tem um tempo de semi-vida curto, cerca de dois minutos, devido à rápida clivagem em angiotensina III e IV, através da remoção de aminoácidos da porção amino-terminal realizada pelas aminopeptidases. A *angiotensina II* exerce ação através da ligação aos recetores AT1 e AT2, que medeiam ações opostas. Os recetores AT1, presentes nos vasos, rins, coração, fígado e cérebro, estão envolvidos nos mecanismos de vasoconstrição, crescimento celular, ativação do sistema nervoso simpático, libertação de aldosterona, aumento da formação de radicais livres, processos inflamatórios, aterosclerose e envelhecimento vascular. Como referido anteriormente, os recetores AT2 estão envolvidos em mecanismos opostos aos mediados pelos recetores AT1 como a indução de vasodilatação, diminuição da proliferação celular, diminuição da angiogénese (formação de novos vasos sanguíneos) e ainda aumento da natriurese (excreção renal de sódio).^[14]

A *aldosterona* é um mineralocorticoide sintetizado na região glomerulosa das glândulas supra-renais, que quando se liga aos recetores existentes nas células epiteliais do ducto coletor renal, recruta canais de sódio do citosol para a superfície destas células. Promove então o aumento da reabsorção de sódio, a excreção tubular de potássio e a expansão do volume plasmático, isto é amplifica as ações da *angiotensina II*.^[13]

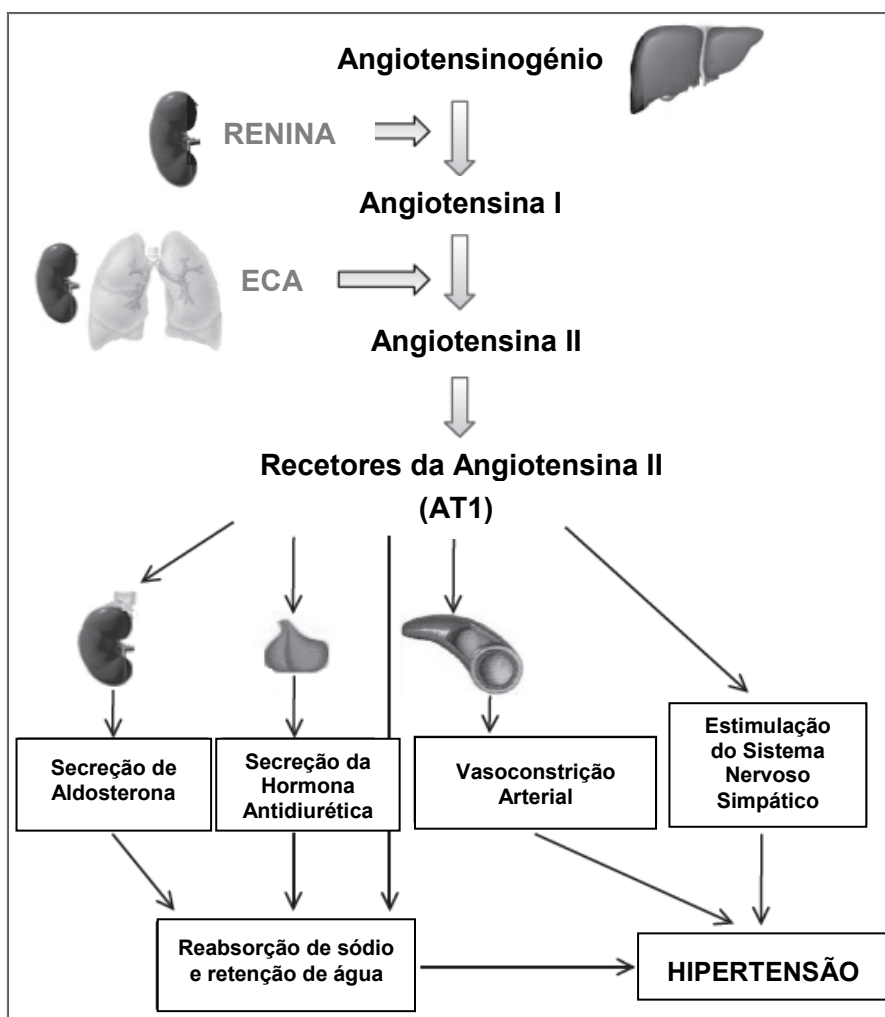


Figura 1 – Esquemática do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Fonte: Adaptado da referência [13] (SANTOS, 2012).

A ativação excessiva do SRAA tem sido identificada como elemento de extrema importância na progressão de lesões em órgãos-alvo, como hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipertrofia vascular, enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC) e doenças renais. Outro estado clínico importante é a Síndrome Metabólica (SM) que está associada à estimulação do SRAA e ao risco de doença cardiovascular e renal crônica, uma vez que se caracteriza por obesidade central, HTA, dislipidemia, insulinoresistência e microalbuminúria, induzindo assim um estado de stress oxidativo com disfunção endotelial, causando ativação da *angiotensina II* localmente. Esta ativação leva a que haja ligação aos diferentes recetores, induzindo um estado pró-inflamatório, pró-trombótico e pró-fibrótico.^[17]

Para além do SRAA ter efeitos sistêmicos, é importante referir que existe também um sistema renina-angiotensina local (SRA), presente em muitos órgãos e tecidos e contém todas as substâncias necessárias para a produção de angiotensina II, bem como dos seus recetores. Enquanto o SRAA circulante é responsável pela regulação do volume sistémico, do balanço eletrolítico e da homeostase da PA, os efeitos do SRA local envolvem a proliferação e crescimento celular, a síntese proteica e também a função de vários órgãos como o coração, rins, cérebro, pâncreas e órgãos reprodutores. ^[13, 17]

O tecido adiposo também contém todos os componentes do SRAA, incluindo os recetores da renina que estão envolvidos na regulação da adiposidade visceral e da acumulação de tecido adiposo, tendo um papel importante na fisiopatologia da Síndrome Metabólica. Estudos demonstram que a maior parte da expressão do RNAm do angiotensinogénio está localizada no tecido adiposo. Os efeitos da angiotensina II sobre o próprio adipócito estão relacionados com a regulação do crescimento e diferenciação do adipócito, na inflamação e stress oxidativo, na lipólise e no fluxo sanguíneo local. ^[18]

3. SISTEMA CARDIOVASCULAR – PATOLOGIAS ASSOCIADAS À HIPERTENSÃO ARTERIAL

A Doença Cardiovascular (DCV), incluindo eventos relacionados com doença coronária, doença cerebrovascular e doença arterial periférica, é atualmente a principal causa de morbidade e mortalidade nos países industrializados. É consensual que o aumento dos valores de pressão arterial se faz acompanhar de um aumento progressivo dos risco cardiovascular global e, conseqüentemente, do número de eventos.^[19]

Em relação às escalas de avaliação do risco cardiovascular, são utilizadas o *SCORE* e a *Escala de Framingham*, que contabilizam várias variáveis como a idade, sexo, valores de PA, colesterol, presença de *Diabetes Mellitus* e tabagismo, para o cálculo do risco cardiovascular.^[1]

Tabela 3 – Estratificação do risco cardiovascular do doente.

Fonte: Adaptado da referência [2] (WHO, 2013).

Outros fatores de risco (FR), LSO ou Doença	Pressão Arterial Normal	Pressão Arterial Normal-alta	HTA Grau 1	HTA Grau 2	HTA Grau 3
	PAS: 120-129 mmHg PAD: 80-84 mmHg	PAS: 130-139 mmHg PAD: 85-89 mmHg	PAS: 140-159 mmHg PAD: 90-99 mmHg	PAS: 170-199 mmHg PAD: 100-109 mmHg	PAS ≥ 180 mmHg PAD ≥ 110 mmHg
Sem outros FR	Risco basal	Risco basal	Risco baixo	Risco moderado	Risco elevado
1 – 2 FR	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado	Risco muito elevado
≥ 3 FR, SM, LSO ou DM	Risco moderado	Risco elevado	Risco elevado	Risco elevado	Risco muito elevado
Doença CV ou renal	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado
CV – cardiovascular; DM – Diabetes Mellitus; HTA – Hipertensão arterial; LSO – lesão sub-clínica de um órgão; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica					

Desde há muito tempo que não restam dúvidas quanto ao facto de múltiplos fatores desempenharem papéis diferentes no desenvolvimento de DCV, e neste sentido, estudos recentes indicam evidências no papel da hiperuricemia (excesso de ácido úrico no sangue) como potencial fator de risco. Ao longo dos últimos 100 anos, os níveis de ácido úrico (AU) tem vindo a aumentar nas populações (3,5 mg/dL em 1920 para 6,0 mg/dL na década de 70), os valores considerados aceitáveis de AU

correspondem a 7 mg/dL no homem e 6 mg/dL na mulher, sendo que são mais baixos na mulher em idade pré-menopausa devido à ação uricosúrica dos estrogênios.^[20, 21]

O ácido úrico é o produto final da oxidação do catabolismo das purinas, sendo que a enzima xantina oxido-redutase converte o último passo metabólico, de hipoxantina para AU. Esta enzima é produzida, principalmente, no fígado e no intestino delgado, no entanto existem evidências de produção local pelo endotélio e do miocárdio. Durante este processo de obtenção de ácido úrico são produzidas espécies reativas de oxigênio (ROS).^[21, 22]

Cerca de 2/3 do AU produzido é excretado pelos rins, onde é filtrado no glomérulo e cerca de 99% reabsorvido no túbulo proximal e secretado depois pelo túbulo distal, por um mecanismo ATPase-dependente, sendo o restante 1/3 de AU destruído pelo aparelho gastrointestinal.^[21] A inibição deste processo de secreção pode explicar, por um lado, a hiperuricemia em doentes hipertensos, assim a isquemia intra-renal induzida pela HTA, leva à produção de ácido lático que interfere com o sistema de secreção tubular de ácido úrico e a hipoxia tecidual também resulta na produção de ácido úrico.^[20, 21, 22]

Estudos recentes sugerem que a hiperuricemia está associada a HTA e outras DCV, como por exemplo, em mulheres grávidas com elevados níveis de AU resultante da dieta (rica em frutose e carnes abundantes em purina), HTA, obesidade ou pré-eclâmpsia, o AU é transferido através da placenta para a circulação fetal, que contribui para o atraso do crescimento intra-uterino e uma diminuição no número de nefrônios. Este fato contribui para o desenvolvimento de hiperuricemia com início na infância, potenciado por fatores ambientais, este estado clínico crônico estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona e inibe a liberação de óxido nítrico endotelial, causando assim vasoconstrição renal, aumento da pressão arterial e aterosclerose.^[20]

Num estudo realizado numa comunidade englobando 6763 indivíduos do sexo masculino e feminino, mostrou que a uricemia está relacionada, significativamente, com o aparecimento de doença coronária e enfarte do miocárdio. No entanto, após uma análise multifatorial, incluindo idade, pressão arterial diastólica, peso, tabagismo e níveis de colesterol, verificou-se que o AU não é um fator independente e causal no desenvolvimento de doença coronária, mortalidade por doença cardiovascular ou mortalidade em geral.^[21, 23]

Existem vários estudos que apresentam resultados discrepantes, porque existem muitas diferenças entre si, quer no desenho do estudo, na análise por sexos, na maioria dos estudos não se excluíram doentes com patologia cardiovascular de base e alguns não tiveram em consideração certos fatores de enviesamento, como Diabetes Mellitus, Insuficiência Renal ou tratamento com fármacos diuréticos.^[21]

É importante salientar que organizações internacionais como *The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*; a *American Heart Association* e a *National Kidney Foundation*, não consideram a hiperuricemia como fator de risco cardiovascular, no entanto, sabe-se que níveis elevados de AU causam HTA e consequentemente provocam doença renal e cardíaca. Neste contexto, a inserção do AU como variável para a estratificação de risco cardiovascular pode ser interessante, por ser um exame de fácil realização e de baixo custo, podendo ser útil na prática clínica, especialmente em portadores de síndrome metabólica e HTA.^[20]

Ao longo do tempo têm surgido evidências epidemiológicas, que relacionam a deficiência de níveis de vitamina D com a DCV. Vários estudos observacionais retrospectivos relacionam a redução da mortalidade em doentes com DVC nos quais foi instituída terapêutica com vitamina D ou com seus análogos (por exemplo o paricalcitol e calcitriol), o que sugere a existência de proteção cardiovascular por parte destas substâncias.^[24]

A vitamina D é um importante mediador do metabolismo do cálcio e da estrutura esquelética do organismo humano, sendo adquirido e sintetizado a partir de fontes alimentares e radiação violeta, respetivamente. Para além desta função, vários estudos indicam que contribui para a fisiopatologia de condições extra-esqueléticas, incluindo HTA, patologia renal e resistência à insulina. Atualmente existem evidências de que a vitamina D atua como regulador negativo do SRAA. Estudos clínicos realizados em humanos são consistentes com os que foram realizados em animais, mostrando uma associação inversa entre os níveis de vitamina D e pressão arterial.^[25]

4. PATOLOGIA RENAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A doença renal crónica (DRC) é composta por um grupo de patologias em que a função de excreção renal se encontra, cronicamente, comprometida. Normalmente, estas patologias são progressivas e irreversíveis, que se iniciam sem ocorrência de alterações funcionais evidentes, progredindo para disfunção renal e posteriormente insuficiência renal. Neste caso, o transplante renal ou o processo de diálise tornam-se necessários para prevenir a morte, uma vez que existe incapacidade de filtração renal por forma a filtrar o sangue e posteriormente alcançar o equilíbrio hidroeletrólítico. ^[26]

A insuficiência renal crónica (IRC) é caracterizada por uma perda progressiva da função renal e uma deposição excessiva de matriz extracelular nos glomérulos e interstício tubular. A glomerulonefrite crónica e a nefrite intersticial são atualmente as principais causas de IRC nos países em desenvolvimento, refletindo a elevada prevalência de infeções bacterianas, virais e parasitárias que afetam os rins. ^[26, 27]

Contribuem ainda para o desenvolvimento de IRC a nível mundial, a HTA e a DM, no entanto a HTA é também uma consequência bem conhecida da IRC e também um dos principais fatores da progressão desta patologia em indivíduos diabéticos e não diabéticos. ^[28]

De fato, a taxa de progressão da IRC é altamente dependente da causa subjacente, mas também depende da predisposição genética, sendo esta muito variável entre os indivíduos com a mesma etiologia da doença. ^[26, 29] Vários estudos demonstram que a probabilidade de desenvolver IRC é 3-9 vezes superior, em indivíduos com história familiar de doença renal crónica, comparativamente com a população em geral. ^[26, 30]

Geralmente as patologias túbulo-intersticiais progridem de forma mais lenta do que as glomerulares, bem como doença renal diabética, doença associada à hipertensão e doença renal policística. Deste modo um diagnóstico completo, compreende a deteção e determinação do estágio da patologia, avaliação da etiologia, presença de comorbilidades e estimativa da taxa de progressão. ^[26]

4.1. PATOLOGIAS TUBULARES

As patologias tubulares são alterações que afetam, principalmente, os túbulos corticais, medular e do interstício e secundariamente, afetam outras estruturas renais como por exemplo os glomérulos. A patologia túbulo-intersticial é de origem idiopática, genética ou devido a:

- I. Ação química de substâncias tóxicas e medicamentos que se acumulam nos túbulos, induzindo apoptose ou necrose das células tubulares renais;
- II. Infecção e inflamação nos túbulos devido a pielonefrite crônica;
- III. Aumento da pressão intratubular, induzida por esforço mecânico e relacionada com obstrução do trato urinário inferior, causado por litíase, prostatite, fibrose retroperitoneal ou tumores;
- IV. Resposta imunitária na rejeição de transplantes renais. [26, 28]

Neste caso, devido a processos disfuncionais de reabsorção e secreção tubulares, e ainda ativação de células tubulares com mobilização de mediadores inflamatórios, ocorre perda progressiva da função renal. As patologias tubulares ou túbulo-intersticiais caracterizam-se pela presença de atrofia tubular, fibrose intersticial e infiltração de células, independentemente da causa desencadeante deste estado clínico. [26, 28]

Ocorre também ativação e proliferação de fibroblastos renais, levando à liberação de citocinas, fatores de crescimento, interleucinas (IL-1, IL-4 e IL-6), angiotensina II e endotelina-1). [26, 28]

4.2. FIBROSE

O tecido renal danificado é substituído pela formação de cicatrizes, caracterizando-se pela acumulação em excesso de matriz extracelular, levando a progressiva fibrose renal. Esta resulta da consequência de um aumento da síntese e liberação de proteínas da matriz das células tubulares e também à diminuição da degradação dos componentes que constituem a matriz extracelular. [26]

4.3. PATOLOGIAS GLOMERULARES

As glomerulopatias afetam a estrutura e função glomerulares, englobam patologias glomerulares inflamatórias (síndrome nefrítico) e não-inflamatórias (síndrome nefrótico). As patologias glomerulares inflamatórias podem ser devidas a infecções sistêmicas e renais e também a lesões na membrana glomerular basal, resultantes de depósitos de complexos imunes nas paredes dos capilares (como no caso de nefrite lúpica). [26]

A síndrome nefrótica é a principal consequência de glomerulonefrite, caracterizando-se por hematúria e proteinúria, devido a alterações na barreira de filtração glomerular), e ainda oligúria e hipertensão devido à retenção de fluxo. [26, 28]

Relativamente às patologias glomerulares não-inflamatórias, estas englobam processos metabólicos e sistêmicos que danificam o glomérulo química e/ou mecanicamente, tais como Diabetes Mellitus e HTA e ainda toxinas e neoplasias, respetivamente. [26]

4.4. PATOLOGIAS RENOVASCULARES

As patologias renovasculares caracterizam-se por envolverem a disfunção renal e lesões renais, devido ao estreitamento ou bloqueio dos vasos sanguíneos renais, normalmente surgem como microangiopatias. Estas patologias podem alterar a função e estrutura renais, diretamente devido a aterosclerose, disfunção endotelial e inflamação levando a fibrose e redução da taxa de filtração. Ainda, hipoperfusão e situações de isquémia que podem comprometer o fluxo sanguíneo renal e as funções tubular e glomerular. [26]

A hipoperfusão renal está relacionada com a lesão tubular, pois a reduzida quantidade de oxigénio e de glicose faz com que haja produção de menos ATP, levando a hipoxia. Esta ativa a síntese de óxido nítrico que produz stress oxidativo, inibindo assim a síntese de ATP e ativação da apoptose. [26]

A HTA prejudica o desempenho da função renal através de diversos mecanismos, assim um aumento da pressão arterial sistémica está associada ao aumento da pressão arterial no glomérulo. Esta hipertensão glomerular resulta numa alteração da permeabilidade glomerular às proteínas e aumento da filtração glomerular, provocando

danos no endotélio renal e consequentemente aumento da libertação de citocinas e outros mediadores do processo inflamatório, que promovem a substituição de tecido renal normal por tecido fibroso. ^[28] Esta fibrose tecidular, caracterizada pela acumulação de leucócitos e fibroblastos intersticiais, e inflamação crônica são causas comuns na insuficiência renal processiva, conduzindo à perda da função renal.

Diversos estudos demonstraram que as espécies reativas de oxigênio podem ter efeitos diretos e indiretos sobre a reatividade vascular. O principal ROS é o anião superóxido de oxigênio ($O_2^{\cdot -}$) e a resposta mais comum resultante do seu estímulo é a vasoconstrição direta ou potenciação devido à angiotensina II, tromboxano A2, endotelina-1 e noradrenalina, pelo aumento do cálcio intracelular nas células do músculo liso e células endoteliais. ^[28]

São definidos como biomarcadores da função renal, a ureia e a creatinina, assim, quando se verifica um aumento persistente dos níveis séricos de creatinina, significa que existe lesão do parênquima renal e algum grau de disfunção renal irreversível. ^[28]

Os rins têm a capacidade de se adaptarem quando sofrem lesões, através do aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) em nefrônios normais que ainda não sofreram lesão, sendo este processo designado de hiperfiltração adaptativa. Assim, indivíduos que sofram de insuficiência renal ligeira, apresentam muitas vezes uma concentração normal ou quase normal de creatinina no sangue. Este processo adaptativo é benéfico, apenas numa fase inicial, pois a longo prazo causa lesões nos glomérulos ainda saudáveis, manifestando-se por proteinúria e insuficiência renal progressiva. ^[31]

Outro biomarcador é a albumina, sendo a proteína mais abundante do plasma e em situações em que a função renal é normal existe pouca albumina excretada pelos rins (quantidade inferior a 30mg/dia). Caso haja um ligeiro aumento da excreção renal de albumina (microalbuminúria) é um fator preditor de eventos cardiovasculares e renais em indivíduos hipertensos. ^[28]

A aldosterona é o principal mineralocorticoide sintetizado pela glândula supra-renal, tem uma função essencial na homeostase de sódio e água e na excreção renal de potássio. Também é um importante mediador do colagénio, estimulando a expressão de diversas moléculas pro-fibróticas e anti-fibróticas, assumindo deste modo um papel importante no desenvolvimento de fibrose renal. ^[32]

De forma a controlar a progressão da doença renal, têm surgido, nos últimos anos, vários fármacos anti-hipertensores que bloqueiam o SRAA. Estes mostraram ter um efeito protetor a nível renal, sendo utilizados não só no tratamento da HTA, mas também para fins reno-protetores em caso de nefropatia diabética e outras patologias glomerulares crónicas. ^[31]

A nefropatia diabética é a causa mais comum de IRC em indivíduos com *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). Vários fatores são responsáveis pelo aumento da pressão arterial nestes indivíduos, incluem a expansão do volume extracelular devido ao aumento da reabsorção renal de sódio e vasoconstrição periférica devido a uma desregulação de fatores que regulam a resistência vascular periférica. Ainda a ativação do SRAA local (renal), aumento da atividade do SNS, disfunção das células endoteliais, aumento das espécies reativas de oxigénio e diminuição da regulação de óxido nítrico (NO) contribuem para produzir hipertensão. ^[31]

Estes mecanismos são responsáveis pelo aparecimento e agravamento da HTA na população e contribuem para o aumento do risco de problemas cardiovasculares. Assim, o controlo da hipertensão na nefropatia diabética deve incluir terapêuticas que bloqueiem a produção ou ação da angiotensina II, tendo como objetivo que os valores de pressão arterial sejam inferiores a 130/80 mmHg (pressão sistólica/diastólica). ^[33]

5. OBJETIVO E METODOLOGIA

Esta dissertação teve como objetivo aprofundar os conhecimentos em relação ao tratamento farmacológico disponível para o controlo da HTA, com especial enfoque na nova classe de antihipertensores, e ainda, a importância da intervenção farmacêutica neste âmbito.

A fim de atingir o objetivo proposto foi elaborada uma análise exaustiva de vários estudos que revelaram algumas vantagens e desvantagens desta nova classe de fármacos, comparativamente às outras existentes. Relativamente ao papel do farmacêutico nesta área, foi elaborado um fluxograma com o objetivo de desenvolver um procedimento uniforme, rápido e adequado a cada doente.

CAPÍTULO II – TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

2. PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO ANTIHIPERTENSOR

O tratamento farmacológico antihipertensor tem como principal objetivo a prevenção da ocorrência de eventos cardiovasculares e/ou renais, bem como o agravamento e ou recorrência dos mesmos. Deve ser iniciado em indivíduos hipertensos quando as mudanças no estilo de vida, por si só, não são suficientes para reduzir os valores da pressão arterial para valores considerados normais. A seleção do fármaco deverá ter em consideração os valores de pressão arterial sistólica e diastólica, existência de outras patologias e o risco cardiovascular global de cada doente. ^[1, 7] Este fármaco deverá ser o mais eficaz e que apresente menos efeitos secundários tendo em consideração o estado clínico do doente, deve portanto ter-se em conta os seguintes aspetos:

- 1) Experiência anterior do doente hipertenso em relação a uma determinada classe farmacológica;
- 2) Evidência, em ensaios clínicos, que tem capacidade de reduzir a morbilidade e mortalidade cardiovasculares associadas à hipertensão, diminuindo o risco cardiovascular do doente;
- 3) Existência de lesão sub-clínica nos órgãos-alvo, DCV, DRC ou DM;
- 4) Existência de co-morbididades que possam limitar o uso de determinadas classes farmacológicas anti-hipertensivas;
- 5) Risco de possíveis interações com outros fármacos que o doente utilize para outras patologias;
- 6) São preferíveis esquemas terapêuticos simples para promoverem a adesão à terapêutica, ou seja, formulações de toma única diária que assegurem um efeito com duração superior a 24 horas;
- 7) Utilização durante um período mínimo de quatro semanas, exceto algumas situações, para se proceder se necessário ao aumento da dose, substituição da monoterapia ou mudança das associações que o doente faz. ^[1, 7]

Na maioria dos casos, a terapêutica anti-hipertensiva consiste numa associação de dois ou mais fármacos para se obter o controlo desejável da pressão arterial. Sempre que os valores de pressão arterial se encontrarem a 20/10 mmHg, o tratamento inicial

deve incluir uma associação de dois antihipertensores de classes terapêuticas diferentes, em que um deles seja preferencialmente diurético. Esta associação aumenta a probabilidade de se obter o controlo da pressão arterial, no entanto também é necessário ter precauções, nomeadamente em doentes com outras patologias associadas, havendo maior propensão para uma situação de hipotensão ortostática. ^[1]

Atualmente existem seis classes principais de fármacos utilizados no tratamento da HTA: *diuréticos*, *β -bloqueadores*, *bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)*, *inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)*, *antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II)* e *inibidor direto da renina*. Ainda existem outros como os vasodilatadores diretos e α -bloqueadores que são menos utilizados e destinados a situações muito específicas. ^[34]

2.1. DIURÉTICOS

Os diuréticos reduzem a pressão arterial por induzirem a excreção renal de sódio, provocando aumento da diurese, o que leva a uma diminuição do volume extracelular. Cerca de quatro a seis semanas após o início da terapêutica o volume plasmático normaliza, havendo redução da resistência vascular periférica, diminuição do débito cardíaco e, consequentemente diminuição da pressão arterial. ^[1, 35]

Estes fármacos têm a vantagem de geralmente serem bem tolerados, em doses baixas, mesmo em doentes idosos. No entanto, em caso de doentes com insuficiência renal é necessário um ajuste posológico, pois estes fármacos pelo facto de promoverem a excreção renal de sódio e água, influenciam o grau de perfusão renal. Para além da excreção de sódio, também promovem a excreção de outros iões como o potássio e magnésio, podendo ser necessário alguns doentes recorrerem a suplementos ou a associações com outros fármacos que tenham efeitos antagónicos em relação a estes iões. Existem três classes principais de diuréticos, os *tiazídicos*, *da ansa* e *poupadores de potássio*, que podem ser utilizados isoladamente ou em associação e têm diferentes mecanismos de ação. ^[1, 7]

Os *diuréticos tiazídicos* (como por exemplo hidroclorotiazida) têm um efeito diurético moderado e atuam por inibição da reabsorção de sódio na porção inicial do túbulo distal, promovendo a redução do volume extracelular. O efeito diurético inicia-se 1-2 horas após a administração oral, mantendo-se até 12-24 horas. ^[34]

Os *diuréticos da ansa* (como por exemplo a furosemida) atuam por inibição da reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle, tendo um potente efeito antihipertensor. ^[34]

Os *diuréticos poupadores de potássio*, quando utilizados isoladamente, têm um efeito hipotensor fraco, no entanto se forem utilizados em associação com diuréticos tiazídicos ou da ansa proporcionam um efeito sinérgico. São exemplo a amiloride e o triantereno, que inibem a excreção de potássio a nível terminal do túbulo distal e no túbulo coletor. ^[34]

Destas três classes de diuréticos, são preferidos os tiazídicos em baixas doses para o tratamento da HTA, sendo os diuréticos da ansa utilizados em situações de hipertensão associada a insuficiência renal e insuficiência cardíaca com retenção de volume. Normalmente nestas situações, recorre-se à associação de um diurético da ansa e tiazídico, permitindo um controlo do edema e da pressão arterial. Em relação aos diuréticos poupadores de K^+ , estes apresentam pouca eficácia diurética quando comparados com as outras classes, no entanto se forem utilizados em associações previnem e tratam situações de hipopotassemia. ^[1, 34]

2.2. BETA-BLOQUEADORES

O mecanismo de ação desta classe de fármacos baseia-se no bloqueio dos recetores β -adrenérgicos do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a nível cardiovascular. O bloqueio dos recetores adrenérgicos provoca uma diminuição da secreção de renina, e consequentemente redução da quantidade de angiotensina II e aldosterona, readaptação dos barorreceptores e diminuição de catecolaminas nas sinapses nervosas. ^[1, 34]

Estes são fármacos eficazes também como antiarrítmicos e no tratamento da cardiopatia isquémica, pois reduzem o débito cardíaco. Os diferentes β -bloqueadores disponíveis no mercado têm um efeito antihipertensor idêntico, diferem na seletividade para os recetores, na lipofilicidade (como por exemplo, o propranolol é muito lipofílico, ao contrario do atenolol) e à atividade simpaticomimética intrínseca. ^[1]

Os fármacos β -bloqueadores de 3ª geração como o carvedilol e nebivolol, têm um efeito bloqueador dos recetores alfa-1 adrenergicos, causando também diminuição da

resistência vascular periférica mas com a vantagem de não causar taquicardia reflexa, consequência do bloqueio dos recetores beta. ^[1]

Estes fármacos podem causar os seguintes efeitos adversos: broncoespasmo, bradicardia, vasoconstrição periférica, insónia, pesadelos, depressão, astenia e disfunção sexual. Sendo portanto necessário analisara a história clinica dos doentes e verificar se pode surgir agravamento de patologias já existentes. Os β -bloqueadores de 1ª e 2ª gerações podem causar intolerância à glicose e alteração do perfil lipídico, nomeadamente com hipertrigliceridemia com elevação dos níveis de LDL-colesterol e redução HDL-colesterol. Estão estritamente conta-indicados em doentes com asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e bloqueio aurículo-ventricular.

[34]

2.3. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os BCC bloqueiam a entrada cálcio nas células musculares lisas vasculares, resultando numa redução da resistência vascular periférica. Para além de serem utilizados no tratamento da HTA também podem ser utilizados no tratamento da angina de peito, uma vez que bloqueiam os canais de cálcio sensíveis à voltagem, reduzindo a entrada de cálcio nas células do miocárdio e do músculo liso, provocando relaxamento nestes músculos. Este relaxamento resulta numa diminuição das resistências periféricas e consequentemente uma redução dos valores de pressão arterial. São considerados antihipertensores de primeira linha, tendo uma grande eficácia na hipertensão sistólica do idoso. ^[1, 34] Os BCC (como diltiazem e verapamilo) de curta duração podem causar como efeitos adversos cefaleia, tontura e rubor facial.

[34]

2.4. INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA

Os IECA para além de terem indicação no tratamento da HTA essencial e renovascular também são utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca, disfunção ventricular pós-enfarte e na prevenção da nefropatia e retinopatia diabéticas. Atuam no SRAA inibindo a conversão da angiotensina I (inativa) em angiotensina II (vasoconstritor), estimulam ainda a biodisponibilidade das prostaciclina e do óxido nítrico, promovendo assim uma vasodilatação periférica.^[34]

Não existem diferenças significativas entre os diferentes IECA disponíveis e de um modo geral, apresentam um perfil de efeitos adversos baixo, sendo a tosse seca irritativa o mais comum que resulta do bloqueio da degradação da bradicinina.^[34]

2.5. ANTAGONISTAS DOS RECETORES DA ANGIOTENSINA II

Os ARA II bloqueiam especificamente os recetores AT1 da angiotensina II, induzindo vasodilatação e redução dos valores de pressão arterial. Possuem algumas características em comum com os IECA, no entanto têm a vantagem de não boquearem a degradação das bradicininas e portanto não causam tosse seca e irritativa, sendo antihipertensores de primeira linha.^[1, 34]

Estudos recentes apontam para uma equivalência entre ARA II e IECA na redução de eventos coronários, no entanto a nível cerebrovascular os ARA II conferem uma maior proteção. Para além de serem eficazes no tratamento da HTA também são utilizados com sucesso no tratamento da insuficiência cardíaca e também na prevenção e atraso da progressão da nefropatia diabética.^[34]

Os ARA II são bem tolerados, no entanto foram relatadas algumas tonturas e mais raramente reações de hipersensibilidade cutânea (*rash*).^[35]

2.6. INIBIDOR DIRETO DA RENINA – NOVA CLASSE DE ANTIHIPERTENSORES

A renina é uma protéase, produzida no rim, que tem como único substrato o angiotensinogénio, é composta por dois lóbulos cujo sítio ativo se localiza na fenda entre estes dois lóbulos. A sua atividade catalítica é devido a dois resíduos de ácido aspártico, um localizado em cada um dos lóbulos da molécula de renina. ^[36, 37] Esta participa na primeira etapa de ativação do SRAA clivando a ligação entre os aminoácidos Leucina¹⁰-Valina¹¹ do angiotensinogénio, sendo portanto responsável por iniciar e determinar a velocidade de toda a cascata enzimática do SRAA.

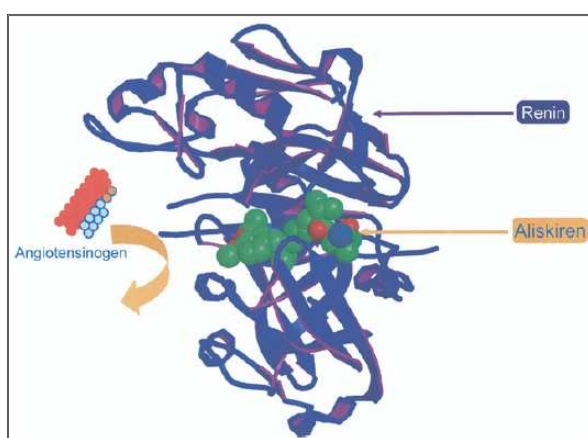


Figura 2 – Representação do Aliscireno no complexo de ligação com a renina.

Fonte: Referência (36) (GRADMAN, 2008).

A tentativa de desenvolver fármacos que fossem inibidores da renina (IR), advém desde a década de 70, no entanto sem grande sucesso devido à baixa biodisponibilidade e eficácia dos mesmos. Apesar de haver confirmação sobre o importante papel do bloqueio do SRAA por parte dos IECA e ARA II na HTA, lesão renal e insuficiência cardíaca, estes aumentam a atividade plasmática de renina e a concentração de pró-renina. Além disso, os IECA aumentam os níveis de bradicinina, óxido nítrico e prostaciclina que promovem a vasodilatação. ^[36]

O bloqueio direto da renina logo no início da ativação do SRAA diminui a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. Os inibidores da renina, diferem dos IECA e BCC, pelo facto de diminuírem tanto a formação de angiotensina I como de angiotensina II e não alteram o metabolismo das cininas (não causando tosse seca nem angioedema como os IECA). ^[38]

2.6.1. DESENVOLVIMENTO DO ALISCIRENO

Ao longo dos anos, foram realizados vários estudos com o objetivo de perceber qual o benefício/risco da administração do Aliscireno em diferentes tipos de doentes, bem como a sua utilização em monoterapia e em combinação com fármacos de outras classes.

O primeiro estudo em que foi demonstrada a eficácia anti-hipertensiva do Aliscireno em monoterapia, foi realizado em 2001 utilizando grupos de doentes com hipertensão ligeira tratados com doses diárias de 75 e 150mg. Os resultados foram satisfatórios, verificando-se uma redução significativa nos valores de pressão arterial sem a ocorrência de efeitos adversos. ^[42]

O Aliscireno foi aprovado em 2007 na União Europeia e nos Estados Unidos da América sob a marca de Rasilez® e Tekturna®, respetivamente, com indicação no tratamento da hipertensão arterial em monoterapia ou em combinação com outros fármacos. A eficácia e segurança deste fármaco têm sido investigadas em vários ensaios clínicos.

Tabela 4 – Apresentação dos vários medicamentos que contêm na sua composição Aliscireno.

Marca comercializada	Denominação Comum Internacional (DCI)	Dosagem (mg)	Nº unidades/embalagem
Rasilez® 	Aliscireno	150	14 e 28 comprimidos
		300	28 comprimidos
Rasilamlo® 	Aliscireno + Amlodipina	150 + 5	NÃO COMERCIALIZADO EM PORTUGAL
		150 + 10	
		300 + 5	
		300 + 10	
Rasilez HCT® 	Aliscireno + Hidroclorotiazida	150 + 12,5	14 e 28 comprimidos
		150 + 25	NÃO COMERCIALIZADO EM PORTUGAL
		300 + 12,5	28 comprimidos
		300 + 25	NÃO COMERCIALIZADO EM PORTUGAL

Em 2008 foi realizado um estudo randomizado duplamente cego com o objetivo de avaliar a eficácia e a tolerabilidade do Aliscireno, Atenolol e a combinação de ambos. Para tal foram necessários 694 indivíduos hipertensos com pressão arterial diastólica média ≥ 95 e < 110 mmHg, aos quais foi administrada uma dose diária de 150mg de Aliscireno, 50mg de Atenolol ou a combinação 150/50mg durante um período de seis semanas. Este estudo concluiu que a inibição direta da renina com o Aliscireno pode substituir a utilização de β -bloqueadores, como o Atenolol, em indivíduos com hipertensão não complicada e ainda apresenta vantagens quando associada ao Atenolol. ^[43]

No estudo AVOID, em que doentes hipertensos e diabéticos com proteinúria foram randomizados para doses crescentes de Aliscireno vs placebo, constatou-se uma redução adicional de 18% da proteinúria no grupo de doentes tratados com o Aliscireno em comparação a 2% no grupo de doentes que tomou o placebo. Isto indica um potencial uso desta classe de fármacos em doentes que apresentem intolerância a outras classes de fármacos, como os β -bloqueadores. ^[43]

O estudo ALLAY avaliou o efeito do Aliscireno em 460 doentes hipertensos com obesidade e hipertrofia ventricular esquerda, durante 36 semanas. Estes doentes foram distribuídos aleatoriamente por três grupos, em que um dos grupos foi tratado com Aliscireno numa dose de 300mg/dia, outro com Losartan numa dose de 100mg/dia e o outro grupo com uma associação de Aliscireno 300mg/dia e Losartan 100mg/dia. Os resultados indicaram que tanto o Aliscireno em monoterapia como o Losartan em monoterapia reduziram o índice de massa ventricular esquerda, no entanto foi com a associação de ambos que esta redução foi mais significativa. Importante referir que não existiram diferenças nos três grupos de tratamento relativamente aos efeitos secundários, e que a redução dos valores de pressão arterial foi semelhante nos três grupos. ^[41, 44]

Vários estudos clínicos realizados com um grupo de indivíduos saudáveis e outro de doentes hipertensos mostraram que o Aliscireno suprime elementos do SRAA como a angiotensina II, a renina plasmática e aldosterona. Em relação à atividade da renina plasmática, o Aliscireno tem a capacidade de contrabalançar o aumento da mesma, induzido pelos IECA, ARA II, BCC e Diuréticos (Figura 6), apresentando então uma supressão mais completa do SRAA do que os fármacos das restantes classes. ^[43]

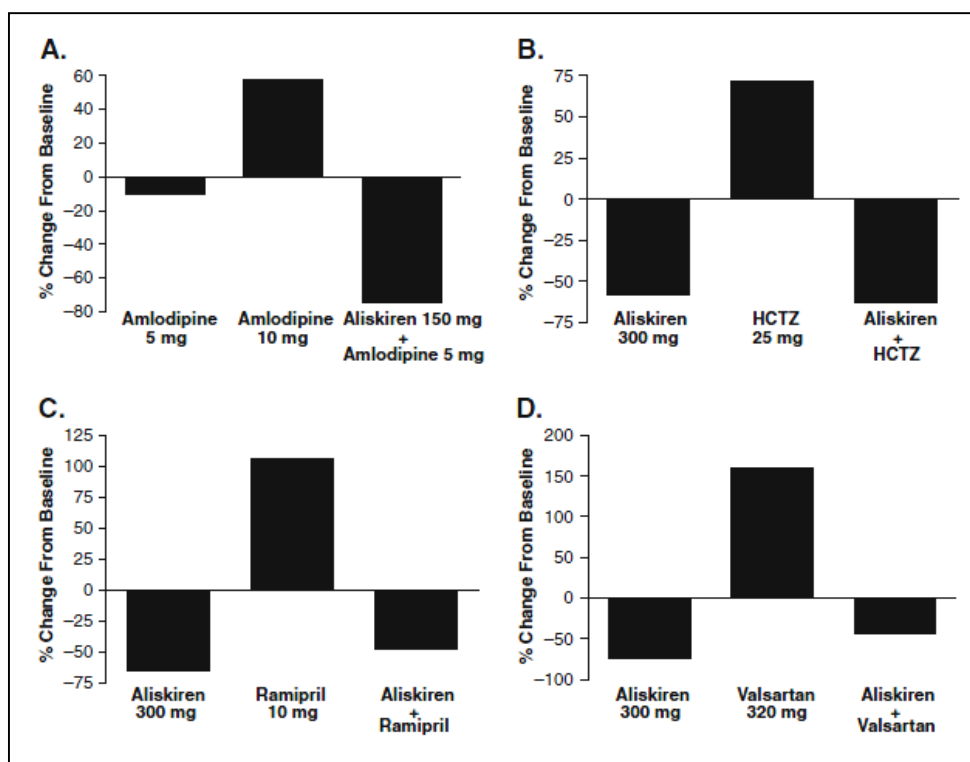


Figura 4 – Efeito do Aliscireno isoladamente ou em combinação com a) Amlodipina, b) Hidroclorotiazida (HCTZ), c) Ramipril e d) Valsartan, relativamente à atividade da renina plasmática.

Fonte: Referência (43) (MENDE, 2010).

Relativamente à segurança e tolerabilidade do IDR, foram realizados vários estudos utilizando doentes com hipertensão tratada com o Aliscireno durante 6 – 8 semanas, que indicaram uma incidência de efeitos adversos (39,8%) que foi semelhante à do placebo (40,2%). Estes efeitos adversos são classificados, maioritariamente, de ligeiros a moderados e caracterizam-se por dor de cabeça, faringite, tonturas e diarreia. [41]

A longo prazo, as taxas de incidência de efeitos adversos, em doentes que tomavam Aliscireno numa dose diária de 150 e 300mg, foram 33,7 e 43,2% respetivamente. Os efeitos adversos mais frequentes foram hipotensão e edema periférico que ocorreram em 7,6 e 4,8% dos casos, respetivamente, tendo sido semelhantes às observadas com IECA (9,1 e 3,9%) e ARA II (4,5 e 1,3%). (45) Em relação à tosse seca, esta foi mais frequente com IECA (12%) do que com Aliscireno (3,7%). As taxas de incidência de disfunção renal e hipercalemia com Aliscireno foram muito reduzidas 0,4 e 0,1%, respetivamente. [38]

Um estudo realizado com doentes hipertensos que sofreram um episódio de enfarte agudo do miocárdio, apresentado em 2010 no American College Congress of Cardiology, revelou que os doentes tratados com Aliscireno em combinação com IECA ou ARA II apresentaram uma maior taxa de incidência de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal do que os que receberam terapêutica sem o Aliscireno. Deste modo, os resultados sugerem que a associação do Aliscireno com um bloqueador do SRAA seja utilizada com precaução neste subgrupo de doentes.

2.6.2. MECANISMO DE AÇÃO E PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS/ FARMACODINÂMICAS DO ALISCIRENO

O Aliscireno bloqueia o sítio catalítico da renina e apesar de ter uma biodisponibilidade muito baixa, cerca de 2 – 3%, tem uma elevada afinidade. Após administração oral tem um pico de concentração plasmática em 2 – 4 horas, podendo ser administrado em dose única diária. Este fármaco não sofre praticamente nenhuma eliminação renal e não há necessidade de ajuste posológico na insuficiência renal. A principal via de excreção é biliar/fecal e é, em parte metabolizado no fígado pelo citocromo P3A4, podendo ter algumas interações medicamentosas relevantes. É extremamente bem tolerado e o único efeito adverso mais importante é a diarreia, que é dose-dependente e mais significativa a partir de 600mg/dia, sendo que a dose recomendada para o tratamento da HTA sistêmica é de 150 – 300mg/dia. ^[45 - 47]

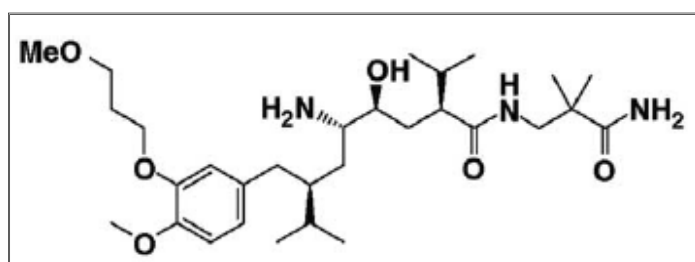


Figura 5 – Estrutura química do Aliscireno.

Fonte: Referência (47) (BUCZKO, 2008).

Em vários estudos, verificou-se que o Aliscireno quando atinge a circulação renal se localiza nos glomérulos e nas artérias renais corticais em concentrações mais elevadas do que no plasma, o que provoca uma vasodilatação nas artérias renais cerca de 50% superior em comparação com a que é provocada pelos IECA e 30% superior à que é causada pelos ARA II. As alterações no fluxo sanguíneo a nível renal induzidas pelo Aliscireno, estão associadas a uma redução na taxa de filtração

glomerular (TFG), em média 4mL/min, o que significa que este fármaco antagoniza a vasoconstrição mediada pela angiotensina II nas arteríolas aferentes. ^[39]

O Aliscireno tem uma elevada solubilidade aquosa (> 350mg/mL a pH 7,4) e também elevada hidrofilicidade ($\log P$ octanol/água = 2,45 a pH 7,4), sendo estas características importantes para a melhoria da sua biodisponibilidade. ^[39]

Ensaio clínicos demonstraram que após a administração de uma dose oral única de Aliscireno, a concentração sanguínea máxima deste fármaco foi atingida no intervalo de 1 – 3 horas. A farmacocinética do Aliscireno é dependente da ingestão de alimentos, isto é uma dose administrada por via oral com alimentos resulta numa concentração sanguínea máxima inferior quando comparado com o estado de jejum. O estado estacionário da concentração plasmática deste fármaco é atingido em 5 – 7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial. Relativamente à distribuição do fármaco, no estado estacionário é aproximadamente 135 litros, o que significa que o Aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular e tem uma ligação moderada às proteínas plasmáticas (47 – 51%) e independente da concentração. A enzima responsável pela metabolização do Aliscireno é o citocromo P450 embora apenas aproximadamente 1,4% da dose oral total sofra este processo de biotransformação. O Aliscireno é eliminado principalmente sob forma inalterada nas fezes (cerca de 78%) e tem um tempo de semivida cerca de 40 horas. ^[38, 39]

Vários estudos avaliaram a farmacocinética do Aliscireno em doentes com diferentes graus de compromisso renal, em que a concentração plasmática máxima em doentes com compromisso renal variou entre 0,8 – 2 vezes relativamente à observada em indivíduos saudáveis. Isto significa que a utilização de Aliscireno não é recomendada em doentes com comprometimento renal grave (taxa de filtração glomerular < 30 mL/min). ^[40]

2.6.3. COMBINAÇÃO COM OUTROS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSORES NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Vários estudos indicam que a administração de Aliscireno combinado com um ARA II ou um diurético tiazídico em doses baixas, proporciona maior efeito de redução da pressão arterial diastólica e sistólica, comparativamente com o Aliscireno em monoterapia com doses mais elevadas. Os resultados de vários ensaios clínicos têm demonstrado que a combinação tripla de Aliscireno, Amlodipina e Hidroclorotiazida é uma escolha segura e eficaz na redução da pressão arterial, não havendo alteração na farmacocinética destas substâncias quando administradas simultaneamente. Esta combinação tripla demonstra maior eficácia e tolerabilidade em doentes com HTA de grau leve a moderada, incluindo idosos, diabéticos e obesos, comparativamente com outras combinações duplas. ^[48, 49]

Existe uma relação positiva entre os valores de índice de massa corporal (IMC) e a prevalência de hipertensão, o controlo da hipertensão em indivíduos com excesso de peso (IMC de 25 a 29,9Kg/m²) ou obesidade (IMC igual ou superior a 30Kg/m²) é difícil e corresponde a uma taxa de sucesso de apenas 20% dos casos. ^[38] Um estudo randomizado e duplamente cego, realizado com 489 hipertensos obesos (IMC médio = 34,4Kg/m²) mostrou que a associação de Aliscireno 150mg com Hidroclorotiazida 25mg permitiu uma maior redução dos valores de pressão arterial comparativamente às outras associações de Irbesartan 300mg, Amlodipina 5mg e placebo com Hidroclorotiazida. ^[38, 42]

A coexistência de HTA e Diabetes Mellitus aumenta o risco de doença cardiovascular, retinopatia, disfunção sexual e doença renal. Esta associação de patologias parece estar relacionada com uma maior atividade do Sistema Nervoso Simpático e do SRAA, com consequente retenção de sódio, verifica-se também uma proliferação das células musculares lisas e alteração do endotélio vascular, provocando stress oxidativo e reatividade vascular. ^[50] Estudos realizados com doentes diabéticos hipertensos avaliaram a eficácia e segurança do Aliscireno utilizado isoladamente e em combinação com o Ramipril, verificando-se que a combinação de fármacos (Aliscireno 300mg/ Ramipril 10mg) proporcionou uma maior redução nos valores de pressão arterial comparativamente com a utilização de Ramipril em monoterapia sem prejudicar o controlo glicémico. ^[42]

2.7. OUTROS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSORES

Os vasodilatores diretos atuam sobre a musculatura da parede vascular, promovendo o relaxamento muscular e consequente vasodilatação, levando a redução da resistência vascular periférica. São exemplos destes fármacos a hidralazina e o minoxidil, sendo utilizados em associação com diuréticos e/ou β -bloqueadores, em monoterapia são contra-indicados porque devido à vasodilatação arterial direta, promovem retenção hídrica e taquicardia reflexa. ^[34]

Os fármacos agonistas dos recetores α_2 – adrenérgicos estimulam os recetores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos no sistema nervoso central, levando à redução do tónus simpático e consequente, diminuição da frequência cardíaca, débito cardíaco e da resistência periférica total. São exemplos destes fármacos a α -metildopa (usada no tratamento da HTA das grávidas) e clonidina, cujo efeito hipotensor em monoterapia é muito discreto, no entanto são úteis em associação com outros antihipertensores. Estes fármacos não interferem na resistência periférica à insulina ou no perfil lipídico. Como efeitos adversos destacam-se a sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual. ^[7, 34]

Por fim, os bloqueadores dos recetores α_1 – adrenérgicos são bloqueadores seletivos dos recetores pós-sinápticos, que inibem a recaptção de catecolaminas nas células dos músculos liso e dos vasos periféricos, promovendo a vasodilatação. Pelo facto de serem seletivos para os recetores α_1 não causam taquicardia reflexa, estando esta relacionada com o bloqueio dos recetores α_2 . Os efeitos adversos característicos deste grupo são hipotensão postural, palpitações e eventualmente astenia. ^[34]

Segundo as recomendações europeias, para o tratamento inicial da HTA é recomendada uma associação de dois fármacos antihipertensores, para doentes classificados com HTA de estagios 2 e 3 e também se estagio 1 quando têm elevado risco de sofrer um evento cardiovascular. ^[1]

Assim, as associações mais recomendadas envolvem um fármaco que bloqueie o SRAA, ou seja um IECA ou ARA II associado a um BCC ou a um diurético tiazídico. Estima-se que em cerca de 15 – 20% dos doentes hipertensos, a combinação dupla não é eficaz para se atingir os valores de pressão arterial preconizados, sendo necessário uma combinação tripla. Esta combinação engloba um IECA ou ARA II, com um diurético tiazídico (caso a função renal se mantenha normal) e um BCC da classe das di-hidropiridinas. ^[1]

De um modo geral, os doentes hipertensos não apresentam nenhuma co-morbilidade que contra-indique ou recomende um determinado fármaco antihipertensor preferencial. No entanto, existem algumas situações clínicas em que são preferíveis alguns fármacos, como por exemplo, os β -bloqueadores são preferencialmente indicados em doentes que sofreram um enfarte agudo do miocárdio ou que tenham insuficiência cardíaca ou arritmias. ^[1, 7]

Tabela 5 – Exemplos de fármacos pertencentes às várias classes de antihipertensores.

(Adaptado SANTOS, 2008).

Classe	Princípio Ativo	Condições que favorecem sua utilização	Contraindicações
Diuréticos Tiazídicos	Hidroclorotiazida	- Insuficiência cardíaca - HTA sistólica (idoso) - Raça negra	Gota
	Indapamida		
Diuréticos da Ansa	Furosemida	- Insuficiência renal - Insuficiência cardíaca	---
Diuréticos Poupadores de K ⁺	Amiloride	- Pós-enfarte do miocárdio - Insuficiência cardíaca	Insuficiência renal Hipercaliémia
	Triantereno		
β -bloqueadores cardio-seletivos	Atenolol	- Pós-enfarte do miocárdio - Insuficiência cardíaca - Angina de peito - Glaucoma - Gravidez - Taquiarritmias	Asma Bloqueio aurículo-ventricular
	Nebivolol		
	Propanolol		
	Carvedilol		
BCC di-hidropiridínicos	Amlodipina	- HTA sistólica (idoso) - Angina de peito - Doença vascular periférica - Gravidez - Raça negra	---
	Nifedipina		
	Lercanidipina		
BCC benzotiazepínicos	Diltiazem	- Pós-enfarte do miocárdio - Angina de peito - Glaucoma - Insuficiência cardíaca - Gravidez	Asma Bloqueio aurículo-ventricular
BCC fenilalquilamínicos	Verapamilo		
IECA	Captopril	- Pós-enfarte do miocárdio - Disfunção ventricular esquerda - Insuficiência cardíaca - Nefropatia - Síndrome metabólica	---
	Fosinopril		
	Ramipril		
ARA II	Irbesartan	- Pós-enfarte do miocárdio - Disfunção ventricular esquerda - Insuficiência cardíaca - Nefropatia - Síndrome metabólica - Tosse com os IECA	Gravidez Hipercaliémia
	Losartan		
	Valsartan		

***CAPÍTULO III – INTERVENÇÃO
FARMACÊUTICA NO
CONTROLO DA HTA***

Os Cuidados Farmacêuticos foram inicialmente definidos em 1990, segundo *Hepler & Strand* como a “provisão responsável de terapia medicamentosa com o propósito de alcançar resultados que melhorem a qualidade de vida do doente, num processo colaborativo, isto é, que necessita da colaboração do doente com vista a prevenir ou identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos ou problemas de saúde”.^[51]

Contudo a implementação dos Cuidados Farmacêuticos foi mais aprofundada após a conferência da Federação Internacional de Farmácia (FIP) realizada em Tóquio, em 1993 onde se discutiram as funções do Farmacêutico no sistema de cuidados de saúde, tendo sido salientada a necessidade do maior envolvimento deste profissional de saúde na avaliação dos resultados da utilização dos medicamentos, bem como noutros aspetos dos cuidados de saúde.^[52]

Atualmente dos Cuidados Farmacêuticos podem ser definidos como a participação ativa do Farmacêutico na assistência ao doente, na dispensa e no seguimento farmacoterapêutico, com o objetivo de alcançar resultados que melhorem a qualidade de vida do doente. Neste contexto, o Farmacêutico Comunitário ocupa uma posição de destaque na sociedade, sendo um dos profissionais de saúde mais requisitados por parte dos doentes/utentes, havendo por isso a necessidade deste profissional de saúde se envolver num processo de seguimento farmacoterapêutico (SF). Este processo para além da revisão da medicação do doente, envolve a prestação de informações sobre o uso correto da medicação bem como a criação de um plano de cuidado a partir do mesmo.^[53]

O Farmacêutico deve assumir a responsabilidade pelo acompanhamento do doente e pelos resultados clínicos obtidos, na prática, deve avaliar as necessidades dos doentes e determinar possíveis problemas relacionados com a medicação, caso existam, deve implementar e monitorizar um plano de intervenção em parceria com o doente e outros profissionais de saúde. Este processo, idealmente, deverá ser efetuado de forma contínua, por forma a assegurar que o doente efetue uma terapêutica mais efetiva e segura possível. A ação do Farmacêutico no seguimento farmacoterapêutico faz com que aumente a adesão à terapêutica, reduza o número de prescrições e o número de problemas com a prescrição.

De um modo geral, o SF baseia-se na obtenção da história farmacoterapêutica do doente, ou seja, nos problemas de saúde que o doente apresenta, nos medicamentos que utiliza e na avaliação do seu estado de situação num determinado momento, de forma a identificar e a resolver possíveis resultados negativos associados à

medicação. Após esta identificação, realizam-se várias intervenções farmacêuticas para resolver estes resultados negativos. A intervenção farmacêutica (IF) é o que diferencia a dispensa de medicamentos do SF, definindo-se como a ação do Farmacêutico que visa melhorar o resultado clínico dos medicamentos. [34, 53]

No âmbito do tratamento da HTA, a intervenção farmacêutica é fundamental na identificação de indivíduos suspeitos de sofrer desta patologia em risco cardiovascular, com referência à consulta médica para avaliação clínica, com o objetivo de prevenir ou retardar o aparecimento de doenças cardiovasculares. Assim, o Farmacêutico deve estar atento a possíveis doentes hipertensos no caso de homens com idade superior ou igual a 55 anos ou mulheres com idade igual ou superior a 65 anos ou pós-menopausa, e ainda em caso de indivíduos com outros fatores de risco cardiovascular. [34]

Em caso do Farmacêutico ter disponível informação apenas referente aos valores de pressão arterial, na tabela 5 são apresentados alguns critérios de vigilância que permitem identificar a necessidade ou não de reencaminhar o doente a uma consulta médica. A intervenção farmacêutica deve dirigir-se a todos os indivíduos hipertensos, quer estejam ou não medicados para o controlo da PA, com necessidade de vigilância de diversos parâmetros como o peso, glicémia e dislipidémia. [52]

Tabela 6 – Apresentação de algumas orientações para a interpretação dos resultados da medição da pressão arterial.

Determinação da Pressão Arterial (mmHg)		Critérios de vigilância e possíveis situações de referência à consulta médica
Sistólica	Diastólica	
≥ 180	≥ 110	Repetir a medição da PA após cerca de 15 – 20 minutos, se os valores se mantiverem o doente tem de ir a uma consulta médica.
160 – 179	100 – 109	Repetir a medição da PA, se os valores se mantiverem voltar a medir após uma semana, caso se mantenham aconselhar o doente a uma consulta médica.
140 – 159	90 – 99	Aconselhar o doente a adotar estilos de vida saudáveis (alimentação saudável, exercício físico, redução do consumo de sal) e repetir a medição após 1 mês.
130 – 139	85 – 89	Valores de PA acima do valor considerado normal, aconselhar a adoção de estilos de vida saudáveis e repetir a medição após 6 meses.
120 – 129	75 – 84	Valores de PA considerados normais, recomendar uma nova medição cerca de um ano depois.
< 120	< 75	Valores de PA normais, recomendar uma nova medição dois anos depois (indivíduos com idade > 55 anos devem repetir a medição anualmente).

A intervenção farmacêutica junto dos doentes hipertensos deve ser adequada às necessidades individuais dos mesmos e baseia-se nos seguintes procedimentos:

- 1) Medir com regularidade a PA e outros parâmetros como peso, glicémia, colesterol total, entre outros;
- 2) Avaliar a segurança e efetividade da medicação;
- 3) Informar o doente hipertenso sobre a patologia, doenças cardiovasculares, fatores de risco, terapêutica não farmacológica e farmacológica;
- 4) Disponibilizar alguma informação em formato de folheto e promover a autovigilância;
- 5) Ensinar ao doente a técnica correta para a utilização dos dispositivos de medição da PA;
- 6) No caso de existirem problemas de efetividade e/ou segurança com a medicação ou problemas de saúde não controlados, aconselhar o doente realizar uma consulta médica e reportar ao médico os resultados das determinações efetuadas na farmácia. ^[34, 52]

Com o objetivo de sintetizar a informação necessária para que o Farmacêutico na prática tenha um suporte de consulta que lhe permita auxiliar rapidamente nos procedimentos e nas decisões que adota perante o doente, foi elaborado um fluxograma de intervenção farmacêutica, que se encontra em anexo (*Anexo I*). Este contém informação sobre que medidas deverão ser efetuadas dependendo dos valores de pressão arterial de cada doente no momento da medição.

CAPÍTULO IV – CONCLUSÕES

Através desta dissertação constatou-se que a Hipertensão Arterial é um problema de saúde pública a nível mundial e para além do fluxograma de intervenção farmacêutica elaborado, acredita-se que o Farmacêutico pode intervir de forma ainda mais ativa na indicação de medidas não farmacológicas e farmacológicas no tratamento da HTA mas também no âmbito de outras patologias.

Para que a intervenção farmacêutica seja a mais adequada possível ao doente, é necessário que o Farmacêutico disponha de informação atualizada, por forma a enriquecer o seu conhecimento e a auxiliar na tomada de decisões perante cada doente. Neste âmbito, esta revisão bibliografia pretendeu apresentar quais as complicações associadas à HTA, bem como alguns estudos que comparam a eficácia, segurança e tolerabilidade das várias classes de fármacos disponíveis, comparativamente com a nova classe de inibidores diretos da renina, uma vez que cada vez mais este tipo de medicação é dispensado nas farmácias, muitas das vezes sem o acompanhamento adequado por parte do prescritor, uma vez que o doente evita a consulta médica devido ao preço elevado das taxas moderadoras.

O fluxograma apresentado sintetiza a informação essencial, que o Farmacêutico na prática profissional necessita para responder às várias situações dependendo do estado clínico do doente. Assim, é possível atuar de forma uniforme e adequada no âmbito desta patologia. É relevante referir que a elaboração de fluxogramas de intervenção farmacêutica é de extrema importância não só nesta patologia, mas também em muitas outras em que o Farmacêutico desempenha um papel fundamental como prestador de cuidados de saúde. Assim permite que haja um aconselhamento adequado para medidas não farmacológicas e também farmacológicas, bem como para referenciação médica sempre que necessário.

Em suma, é necessário continuar a apostar na formação dos Farmacêuticos e a valorizar o seguimento farmacoterapêutico, por forma a reduzir as complicações de saúde das quais os doentes sofrem, bem como de interações medicamentosas que podem ser prejudiciais para a eficácia e sucesso da adesão ao tratamento farmacológico.

REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

- [1] **MANCIA, Giuseppe; BACKER, Guy et al.** Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. European Society of Cardiology. 2007, p.1464.
- [2] A Global Brief on Hypertension: Silent killer, global public health crisis. *World Health Organization*. 2013, p.17.
- [3] **FOËX, Phil; SEAR, J. W.** Hypertension: pathophysiology and treatment. *British Journal of Anaesthesia*. 2004, Vol. 4, pp. 72-73.
- [4] **PINTO, Ana Mota.** 2009. *Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações*. Lisboa : LIDEL - Edições Técnicas. p. 375.
- [5] **MOSER, Marvin; SETARO, John F.** Resistant or Difficult-to-Control Hypertension. *The new england journal of medicine*. Massachusetts Medical Society. 2006, pp. 385-386.
- [6] **TOBE, Sheldon W.; LEWANCZUK, Richard.** Resistant Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. Pulsus Group Inc. 2009, Vol. 25, pp. 315-316.
- [7] **POLÓNIA, Jorge; RAMALHINHO, Vitor et al.** Normas sobre Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial da Sociedade Portuguesa de Hipertensão. *Revista Portuguesa Cardiologia*. 2006, pp. 649-650.
- [8] **SOARES, Sandra C.** Hipertensão Arterial Essencial: Psicopatologia, Avaliação e Tratamento. *Revista Portuguesa de Psicossomática*. 2005, Vol. 7, pp. 245-247.
- [9] **VIKRANT, Sanjay; TIWARI, S.C.** Essential Hypertension - Pathogenesis and Pathophysiology. *Indian Academy of Clinical Medicine*. 2001, Vol. 2, No.3, pp.140, 141.
- [10] **MARTINS, Sofia O.; OLIVEIRA, Tiago; GOMES, João J. F. et al.** Factors Associated with Arterial Hypertension in Pharmacy Users in Portugal. *Rev Saude Publica*. 2011, pp. 137-138, 142-143.
- [11] **MACEDO, Mário E.;LIMA, Maria J. et al.** Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Portugal. The PAP Study. *Rev Portuguesa de Cardiologia*. 2007, pp. 21-22, 34-39.

- [12] **KASKO, M.; BUDAJ, M.; HULIN, I.** Harmful or Helpful Hypertension – Pathophysiological Basis. *Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension*. InTech. 2012, pp. 6-10.
- [13] **SANTOS, Paulo Caleb J. L.; KRIEGER, José Eduardo; PEREIRA, Alexandre Costa.** Renin–Angiotensin System, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: Pharmacogenetic Implications. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2012, , Vol. 120, pp. 77-81.
- [14] **GIESTAS, Anabela; PALMA, Isabel; RAMOS, Maria Helena.** Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e sua Modulação Farmacológica. *Acta Médica Portuguesa*. 2010, Vol. 23, pp. 678-685.
- [15] **CHATTERJEE, S.; CHATTOPADHYA, S. et al.** Hypertension and the eye: changing perspectives. *Journal of Human Hypertension*. Nature Publishing Group, 2002, Vol. 16, pp. 667-669.
- [16] **PECHANOVA, Olga.** Contribution of Central Nervous System to Hypertension: role of Angiotensin II and Nitric Oxide. *Activitas Nervosa Superior Rediviva*. 2010, Vol. 52, No.4, pp. 223-226.
- [17] **REDON, Josep.** The Metabolic syndrome. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*. 2011, Vol. 24, pp. 6-8.
- [18] **SILVA, Roberto B.** Hypertension and Renin-Angiotensin System. In: BABAEI, Hossein. *Antihypertensive Drugs*. InTech, 2012, pp. 85-89.
- [19] **NEVES, Ana Luísa; CUNHA, Cristina; MARQUES, Manuel.** Acetilsalicylic acid in cardiovascular primary prevention of hypertensive patients. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*. 2012, Vol. 28, pp. 18-20.
- [20] **RIBEIRO, Ana Sofia; TORRES, Lúcia et al.** Ácido úrico como marcador de risco carviovascular - qual a evidência? *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*. Sociedade Portuguesa de Hipertensão. 2012, Vol.29, pp. 24, 26-28.
- [21] **GUIMARÃES, Joana; DEVESA, Nuno et al.** Uric acid and cardiovascular disease. *Medicina Interna*. 2004, Vol.11, pp. 155-159.
- [22] **ILIESIU, Adriana; CAMPEANU, Alexandru; DUSCEAC, Dinu.** Serum Uric acid and Cardiovascular Disease. *Maedica - A Journal of Clinical Medicine*. 2010, Vol. 5. No. 3, pp. 186-190.

- [23] **SHORT, Robert A.; TUTTLE, Katherine R.** Clinical Evidence for the Influence of Uric Acid on Hypertension, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease: A Statistical Modeling Perspective. *Seminars in Nephrology*. Elsevier, 2005, pp. 25-29.
- [24] **LI, Yan Chun.** Vitamin D: Roles in Renal and Cardiocascular protection. Department of Medicine. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012.
- [25] **VAIDYA, Anand; WILLIAMS, Jonathan S.** The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism Clinical and Experimental*. Elsevier, 2012, Vol. 61, pp. 450-453.
- [26] **LÓPEZ-NOVOA, José M.; RODRÍGUEZ-PEÑA, Ana B. et al.** Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: Clinical implications. *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central Ltd., 2011, , Vol. 9, pp. 1-14.
- [27] **SASAMURA, Hiroyuki.** Prevention and Regression of Chronic Kidney Disease and Hypertension. In: GÖÖZ, Monika. *Chronic Kidney Disease*. InTech, 2012, Vol. 25, pp. 415-416.
- [28] **SERBAN, Corina, MIHĂESCU, Rodica et al.** Arterial Hypertension and Renal Disease. I Manisha SAHAY. *Diseases of Renal Parenchyma*. 2012.
- [29] **REMUZZI, Giuseppe; BENIGNI, Ariela; REMUZZI, Andrea.** Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006, Vol. 116, pp. 288-.290.
- [30] **LEVEY, Andrew S.; CORESH, Josef.** National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease*, 2003.
- [31] **ROSENBERG, Mai Ots.** Chronic kidney disease. In: SMIGORSKI, Krzysztof. *Health Management*. 2010, pp. 89-93.
- [32] **ROLDÁN, Julián; MORILASA, Pedro et al.** Plasma Aldosterone and Glomerular Filtration in Hypertensive Patients With Preserved Renal Function. *Revista Espanhola de Cardiologia*, 2010, Vol. 63, pp. 103-106.
- [33] **BUREN, Peter N.; TOTO, Robert.** Hypertension in Diabetic Nephropathy: Epidemiology, Mechanisms and Management. *Adv Chronic Kidney Dis*. Elsevier, 2010, pp. 28-37.

- [34] **SANTOS, Henrique José M.; CUNHA, Inês Nunes.** Cuidados Farmacêuticos na Hipertensão Arterial - Manual de Actuação Farmacêutica. *Farmácia Distribuição*. 2008, No. 201, pp. 4-16.
- [35] **BRUNTON, L.** *Goodman and Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12ª Edição. Editora McGraw-Hill. 2011.
- [36] **GRADMAN, Alan H.** *Renin Inhibition in Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology. Elsevier, 2008, Vol. 51, No. 5, pp.520-525.
- [37] **DANSER, A.H. Jan; DEINUM, Jaap.** *Renin, Prorenin and the Putative (Pro)renin Receptor*. Hypertension - Journal of the American Heart Association. 2005, pp.1069-1071.
- [38] **PIMENTA, Eduardo; OPARIL, Suzanne.** Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors. *Vascular Health and Risk Management*. 2009, pp. 456 - 461.
- [39] **ALLIKMETS, Kristina.** Aliskiren – an orally active renin inhibitor. Review of pharmacology, pharmacodynamics, kinetics, and clinical potential in the treatment of hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2007, pp. 810-812.
- [40] **BUCZKO, Włodzimierz; HERMANOWICZ, Justyna M.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren, an oral direct renin inhibitor. *Pharmacological Reports*. 2008,
- [41] **VERDECCHIA, Paolo; ANGELI, Fabio et al.** The renin angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. *Vascular Health and Risk Management*. Dove Medical Press Limited, 2008, p. 974.
- [42] **FOGARI, Roberto; ZOPPI, Annalisa.** New class of agents for treatment of hypertension: focus on direct renin inhibition. *Vascular Health and Risk Management*. 2010, pp. 869-878.
- [43] **MENDE, Christian W.** Application of Direct Renin Inhibition to Chronic Kidney Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010, pp. 139-146.
- [44] **SIRAGY, Helmy M. et al.** A current evaluation of the safety of angiotensin receptor blockers and direct renin inhibitors. *Vascular Health and Risk Management*. 2011, pp. 299 - 302.

- [45] **MORGANTI, Alberto; LONATI, Chiara.** Aliskiren: the first direct renin inhibitor available for clinical use. *Journal of Nephrology*. 2011, pp. 809-811.
- [46] **BROWN, Morris J.** Aliskiren. *Circulation*. [ed.] American Heart Association. 2008, pp. 773-780.
- [47] **WOOD, Jeanette M. et al.** Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Elsevier, 2003, pp. 698- 704.
- [48] **JUDD, Eric; JAIMES, Edgar A.** Aliskiren, amlodipine and hydrochlorothiazide triple combination for hypertension. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2012, pp. 2-6.
- [49] **CAGNONI, Francesca; NJWE, Christian Achiri Ngu et al.** Blocking the RAAS at different levels: an update on the use of the direct renin inhibitors alone and in combination. *Vascular Health and Risk Management*. 2010, pp. 549-554
- [50] **DIAS, Helena Vieira, SEVERINO, Davide et al.** Characterization of hypertensive patients in an outpatient diabetes. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*. 2012, pp. 6 - 9.
- [51] **HEPLER Charles D.; STRAND, Linda M.** Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1990, Vol. 47, pp. 533-535, 539.
- [52] **WHO.** The Role of the Pharmacist in the Health Care System - Report of a WHO Meeting. *World Health Organization*. 1994, pp. 7-15.
- [53] **CASTRO, Mauro Silveira; CHEMELLO, Clarice et al.** Contribuição da atenção farmacêutica no tratamento de pacientes hipertensos. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2006, Vol. 13, pp. 198 - 200.

ANEXOS

ANEXO I – FLUXOGRAMA DE INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

