

QUATRO QUESTÕES NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA

SUMÁRIO

- I. Em doentes hipertensos no estadio 1 [PAS 140-159 e/ou PAD 90-99 mmHg] que não apresentam evidência de alterações ou riscos CV, se for equacionada a terapêutica farmacológica, deve-se optar pela monoterapia antihipertensora.
Se a opção for por um diurético, deve ser dada preferência à indapamida ou à clortalidona.
- II. Em doentes hipertensos no estadio 2 [PAS 160–179 e/ou PAS 100–109 mmHg] ou em alguns doentes no estadio 1 que apresentem um risco elevado de doença CV, a terapêutica antihipertensora deve ser iniciada com 2 antihipertensores.
- III. Nos doentes hipertensos em que está recomendada a administração de um iECA ou de um ARA II, a opção deverá ser pelo iECA atendendo à maior evidência na prevenção da mortalidade, do AVC e da doença coronária.
- IV. Nos doentes que não toleram os iECAs (por exemplo, por tosse), a alternativa terapêutica poderá ser um ARA II.
- V. Não existe evidência sobre qual a melhor opção entre a associação de um iECA ou de um ARA II com um diurético ou um ACC. A opção entre diurético e ACC deve tomar em consideração a condição do doente, o perfil de segurança e o custo destes fármacos.

O objectivo da terapêutica antihipertensora é minimizar os riscos associados com o aumento da pressão arterial sem afectar adversamente a qualidade de vida.

Um estilo de vida adequado é fundamental na prevenção da hipertensão arterial (HTA), assim como no seu tratamento. Em doentes com elevado risco, a adopção desse estilo de vida não deve adiar o início do tratamento farmacológico

Para além de poderem permitir a redução do número e das doses dos medicamentos antihipertensores, as alterações adequadas do estilo de vida contribuem para o controlo de outros factores de risco cardiovasculares (CV). Em geral, as alterações do estilo de vida devem ser consideradas como um complemento ao tratamento farmacológico e não como uma alternativa.

As alterações do estilo de vida recomendadas que têm evidenciado ser capazes de reduzir a pressão arterial são: 1) a restrição de sal (5-6 g/dia), 2) a moderação do consumo de álcool, 3) o maior consumo de vegetais e de frutas, 4) a redução e a manutenção do peso (IMC 25 kg/m²), 5) a prática regular do exercício físico, e 6) a cessação tabágica.

A selecção dos medicamentos antihipertensores deve ter em conta a idade, a etnia / raça e outros condicionalismos clínicos do doente, nomeadamente, a presença de diabetes mellitus, doença renal crónica, doença coronária, insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral.

Abordaremos essencialmente a terapêutica farmacológica da HTA nos doentes em que esta condição é única ou predominante. Neste âmbito, seleccionamos 4 questões da prática clínica.

CORPO REDATORIAL:

António Faria Vaz (Coordenador), Ana Sofia Magalhães, António Lourenço, H. Luz Rodrigues, Nadine Ribeiro.

QUATRO QUESTÕES NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA

QUESTÃO CLÍNICA:

1. A TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA DEVE SER INICIADA COM 1 OU 2 ANTIHIPERTENSORES?

Quanto maior for o número de medicamentos antihipertensores com diferente mecanismo de acção administrado maior será a percentagem de respondedores com controlo da HTA.¹ A questão, por conseguinte, não é saber se combinação de 2 ou mais medicamentos são eficazes, mas determinar qual deve ser a abordagem inicial da HTA: monoterapia ou terapêutica combinada com 2 ou mais medicamentos?

A vantagem óbvia de se iniciar o tratamento em monoterapia é a de podermos atribuir a eficácia e os efeitos adversos ao fármaco administrado. A desvantagem de iniciar a terapêutica com uma combinação de antihipertensores é a de um deles poder ser ineficaz e, por conseguinte, desnecessário, e ainda a dificuldade em imputar um efeito adverso que possa ocorrer a determinado fármaco.

Deste modo, as guidelines consideram que a terapêutica inicial da HTA deve ter em conta o estadio e a condição e o risco CV:

- Nos doentes com estadio 1 da hipertensão arterial (HTA) [PAS 140-159 e/ou PAD 90-99 mmHg] e que não apresentam evidência de alterações ou riscos CV podem ser tentadas alterações do estilo de vida durante 6 a 12 meses na esperança que possam ser suficientemente efectivas, tornando desnecessário a administração de medicamentos.² Contudo, pode ser prudente iniciar o tratamento com medicamentos logo que se torne evidente que a PA não responde às alterações do estilo de vida ou quando outros factores de risco surgirem. Além disso, quando ocorrem dificuldades logísticas que impedem os doentes de realizar consultas regulares, pode ser mais prático iniciar precocemente a terapêutica com fármacos.
- Nos doentes com estadio 1 com reduzido a moderado risco cardiovascular (CV), as guidelines da Sociedade Europeia de Hipertensão e da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam a monoterapia.³

No estudo ALLHAT, em que foram incluídos hipertensos no estadio 1 e 2, 26% dos doentes alcançaram o valor da PA pretendido com um único medicamento.⁴ No ensaio clínico Hypertension Optimal Treatment (HOT),⁵ 33% dos doentes submetidos a monoterapia atingiram o valor alvo da PA, 45% requereram dois antihipertensores, e 22% necessitaram de três ou mais fármacos. Estes exemplos atestam que um quarto a um terço dos hipertensos pode ser controlado em monoterapia. A informação destes estudos em grandes populações deve ser adaptada ao doente que estamos a tratar.

- De acordo com as guidelines europeias anteriormente referidas, são aconselhadas como primeira linha qualquer das seguintes 5 classes fármaco-terapêuticas: 1) diuréticos tiazídicos, 2) bloqueadores adrenérgicos β , 3) inibidores da ECA (iECA), 4) antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II), ou 5) antagonistas dos canais de cálcio (ACC). Todos estes fármacos provaram reduzir os eventos CV em doentes hipertensos.

No entanto, algumas guidelines e scientific statements têm relegado os bloqueadores β da primeira linha das opções na hipertensão não complicada devido à evidência de não serem tão efectivos como as tiazidas, os iECA, os ARA II ou os ACC.^{6,7,8,9,10}

Dos diuréticos tiazídicos, a hidroclorotiazida isoladamente não está comercializada em Portugal. Embora esta classe fármaco-terapêutica tenha demonstrado benefícios clínicos, como a redução de AVC e de eventos CV major, a

QUATRO QUESTÕES NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA

indapamida¹¹ e a clortalidona⁴ têm evidenciado resultados clínicos mais sólidos que a hidroclorotiazida. A maior semi-vida da indapamida (14 h) e da clortalidona (47 horas) relativamente à hidroclorotiazida (2,5 h) pode explicar estes resultados. Além disso, a clortalidona é 1,5 a 2 vezes mais potente que a hidroclorotiazida, reduz mais a pressão arterial sistólica particularmente durante o período nocturno, e tem efeitos pleiotrópicos não-hemodinâmicos, nomeadamente a redução da permeabilidade vascular e da agregação plaquetar e o aumento da angiogénese.^{12,13} Estes efeitos podem ser vasoprotectores e independentes da redução da pressão arterial. Todavia, não existem estudos comparativos entre estes 2 diuréticos que avaliem a redução da morbilidade CV.

Em consonância as guidelines europeias e norte-americanas não diferenciam entre a clortalidona e a hidroclorotiazida na utilização de um diurético tiazídico, mas o NICE dá preferência à clortalidona (12,5–25,0 mg por dia) ou à indapamida (1,5 mg libertação modificada ou 2,5 mg por dia).¹⁴

- Em doentes no estadio 2 da hipertensão [PAS 160–179 e/ou PAS 100–109 mmHg] ou em alguns doentes no estadio 1 que apresentem um risco elevado do doença CV é recomendada a administração de 2 antihipertensores.³

A terapêutica antihipertensora deve ser iniciada com 1 ou 2 antihipertensores?

RECOMENDAÇÕES

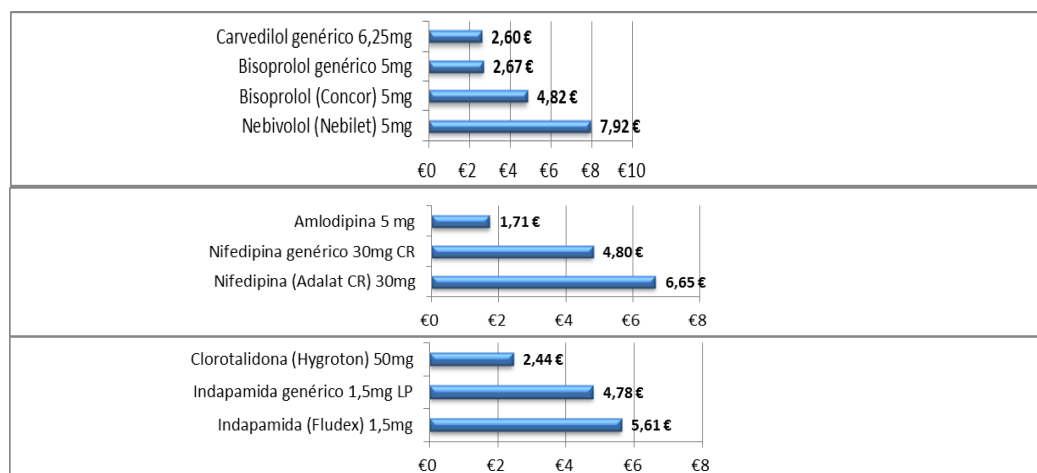
R.1.1. Em doentes hipertensos no estadio 1 [PAS 140-159 e/ou PAD 90-99 mmHg] que não apresentam evidência de alterações ou riscos CV, se for equacionada a terapêutica farmacológica, deve-se optar pela monoterapia antihipertensora.

Se a opção for por um diurético, deve ser dada preferência à indapamida ou à clortalidona.

R.1.2. Em doentes hipertensos no estadio 2 [PAS 160–179 e/ou PAS 100–109 mmHg] ou em alguns doentes no estadio 1 que apresentem um risco elevado do doença CV, a terapêutica antihipertensora deve ser iniciada com 2 antihipertensores.

Medicamentos em monoterapia com expressão mais significativa em custo ou em prescrição.

Gráfico 1: Custo mensal de tratamento de medicamentos pertencentes a diversas classes de antihipertensores.



Fonte: Infomed acedido em fevereiro de 2015.

Nota: Os dados relativos a IECA's e ARA's encontram-se no gráfico 2.

QUATRO QUESTÕES NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA

QUESTÃO CLÍNICA:

2. IECA OU ARA II? QUAL A MELHOR OPÇÃO?

- A acção antihipertensora dos iECAs e dos ARA II deve-se ao bloqueio do sistema renina angiotensina por distintos mecanismos de acção.

Os iECAs reduzem a formação da potente hormona vasoconstritora angiotensina II e aumentam a formação de substâncias vasodilatadoras, nomeadamente, a angiotensina¹⁻⁷ e a bradicinina. Os ARA II bloqueiam a acção da angiotensina II no receptor AT1 evitando os efeitos vasoconstritores da activação deste receptor.

- As diferentes acções farmacológicas dos iECAs e dos ARA II fazem admitir que os resultados clínicos também possam ser distintos.

Uma análise publicada no *Circulation* em 2006 sugeria que os ARA II podem ser inferiores aos iECAs na prevenção do enfarte do miocárdio.¹⁵

Uma meta-análise em doentes hipertensos concluiu que os iECAs estão associados com uma significativa redução (10%) de todas as causas de mortalidade enquanto os ARA II não mostram redução da mortalidade.¹⁶

Uma meta-análise recente em doentes diabéticos comparou os iECAs e os ARA II com controlos (placebo/activo tratamento).¹⁷ Os iECAs reduziram significativamente o risco de todas as causas de morte em 13%, de mortes CV em 17%, e de eventos major CV em 14%, incluindo o enfarte do miocárdio em 21% e a insuficiência cardíaca em 19%. O tratamento com ARA II não alterou significativamente todas as causas de morte, as mortes CV, e os eventos major CV com excepção da insuficiência cardíaca em que ocorreu uma redução de 30%. Nem os iECAs nem os ARA II reduziram o risco de AVC em doentes diabéticos. Esta meta-análise mostrou ainda que a acção dos iECAs na mortalidade de todas as causas e na morte CV não variou significativamente com o valor basal da PA e da proteinúria. Estes resultados sugerem que os iECAs devem ser preferidos relativamente aos ARA II nos doentes diabéticos.

Também uma revisão da Cochrane publicada em 2014 analisou 9 ensaios clínicos reunindo 11007 doentes com hipertensão primária.¹⁸ Não foi encontrada diferença entre os iECAs e os ARA II na mortalidade total nem nos eventos CV ou na mortalidade CV. No entanto, os iECAs, ao invés dos ARA II, foram estudados em ensaios clínicos contra placebo. A falta de estudos dos ARA II contra placebo torna a evidência da sua eficácia sobre a mortalidade e a morbidade mais débil. No que respeita à segurança, observou-se uma menor incidência de suspensões da terapêutica por efeitos adversos (redução do risco absoluto de 1,8%), principalmente devido à tosse seca, com os ARA II. Os autores concluem que, na escolha entre um iECA e um ARA II, este ligeiro melhor perfil de tolerância dos ARA II relativamente aos iECAs não deve sobrepor-se à melhor evidência dos iECAs consubstanciada em estudos de maior qualidade que suportam o sua utilização na prevenção da mortalidade, do AVC e da doença coronária.

iECA ou ARA II? Qual a melhor opção?

RECOMENDAÇÕES

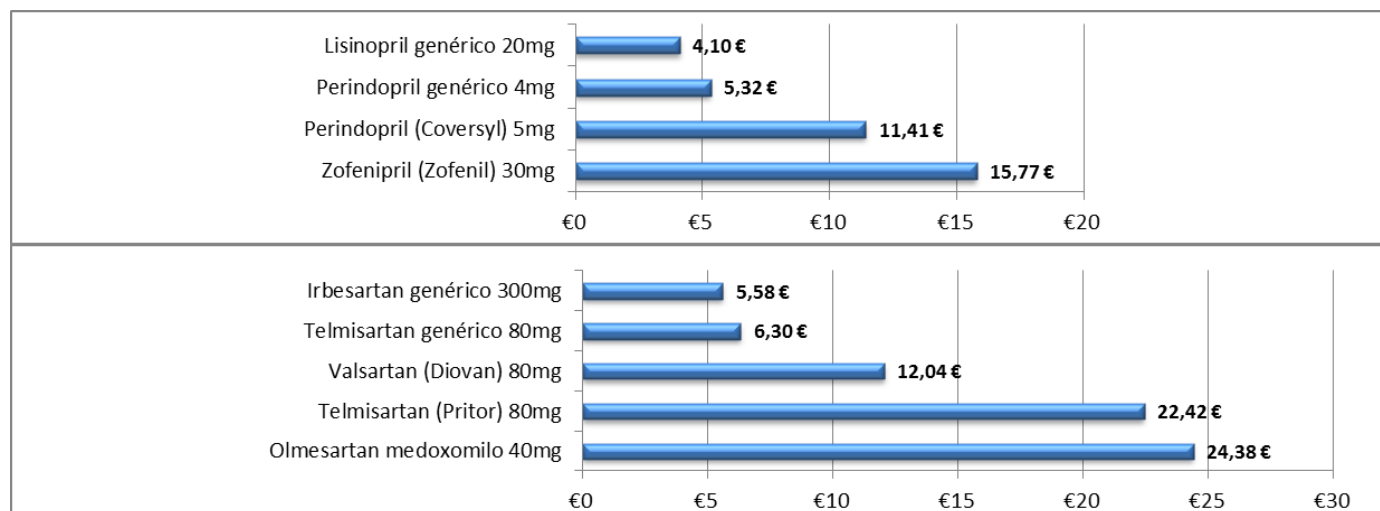
R.2.1. Nos doentes hipertensos em que está recomendada a administração de um iECA ou de um ARA II, a opção deverá ser pelo iECA atendendo à maior evidência na prevenção da mortalidade, do AVC e da doença coronária.

R.2.2. Nos doentes que não toleram os iECAs (por exemplo, por tosse), a alternativa terapêutica poderá ser um ARA II.

QUATRO QUESTÕES NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA

IECA's e ARA's com expressão mais significativa em termos de custo e/ou prescrição

Gráfico 2: Custo mensal de tratamento de medicamentos em monoterapia pertencentes à classe dos IECA's e dos ARA's



Fonte: Infomed acedido em fevereiro de 2015

QUESTÃO CLÍNICA:

3. QUAL A MELHOR ASSOCIAÇÃO O DIURÉTICO OU O ANTAGONISTA DO CANAL DE CÁLCIO, A UM IRAA (IECA ou ARA)?

Quando a terapêutica da HTA for iniciada com um iECA ou um ARA II e não se observar um controlo adequado, é necessário adicionar outro fármaco. Geralmente a opção recai num diurético ou num bloqueador do canal de cálcio do grupo das dihidropiridinas.

Nos doentes que iniciam a terapêutica com 2 antihipertensores também é frequente iniciar-se a terapêutica com um fármaco que interfere no eixo renina-angiotensina-aldosterona (IRAA: iECA ou ARA II) e associar um diurético ou um antagonista dos canais de cálcio (ACC).

Deste modo, é importante conhecer a racionalidade da associação destes fármacos e inferir sobre os doentes que podem beneficiar de cada uma delas.

Associação dos IRAA com os Diuréticos

- A importância dos diuréticos na terapêutica antihipertensora foi reconhecida pelo primeiro Joint National Committee (JNC) em 1977 e pela OMS no ano seguinte. Este reconhecimento tem sido recorrente e muito recentemente a American Heart Association, o American College of Cardiology, e os Centers for Disease Control and Prevention publicaram um algoritmo do tratamento da HTA em que as tiazidas são a primeira opção nos estádios 1 e 2.¹⁹

- Os diuréticos reduzem inicialmente a volemia e activam o sistema RAA provocando vasoconstrição e retenção hídrica. Na presença de um IRAA, esta resposta contrarreguladora é atenuada. Para além disso, ocorre uma melhoria do perfil de segurança pela redução do risco de hipocaliemia induzida pelo diurético.

QUATRO QUESTÕES NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA

- Diversos ensaios clínicos demonstraram que a associação de um diurético com um IRAA reduz o risco de eventos CV, em particular, o AVC.³ Também em doentes diabéticos, a administração de indapamida e de um iECA reduziu o risco relativo de morte por doença CV em 18% e de morte por qualquer causa em 14%.²⁰

Associação dos IRAA com ACC

- O aumento da frequência cardíaca que pode ocorrer com as dihidropiridinas pode ser atenuado pelo efeito simpaticolítico dos IRAA. Além disso, o edema periférico associado aqueles ACC (dose dependente) pode ser parcialmente neutralizado pelos IRAA. Este edema resulta de um aumento do gradiente da pressão capilar consequente a vasodilatação arteriolar e venoconstrição reflexa. Este edema não está portanto associado a hipervolemia e não é reduzido pelos diuréticos. O efeito venodilatador dos IRAA reduz ou anula o edema.

Ensaio Clínicos que comparam a associação dos IRAA (iECA ou ARA II) com diurético ou com ACC

- Dois ensaios clínicos foram realizados comparando a associação dos IRAA com ACC ou com diurético:
 - O estudo ACCOMPLISH utilizou um iECA (benazepril) associado com a amlodipina ou a hidroclorotiazida.²¹ Apesar dos valores tensionais serem similares em ambos os braços, observou-se uma superioridade significativa da associação iECA mais ACC com uma redução de eventos CV de 20% comparativamente ao braço iECA mais diurético. Estes resultados foram considerados como inesperados e com necessidade de replicação, dado que nenhum outro ensaio clínico aleatorizados mostrou significativa superioridade de um ACC sobre um diurético.³
 - No estudo COLM foi administrado um ARA II em vez de um iECA e o tempo de follow-up foi maior do que no ACCOMPLISH (3,3 anos versus 2,5 anos).²² Neste estudo os valores tensionais também foram similares nos 2 braços, mas a mortalidade de todas as causas e CV foi similar. Vários factores têm sido apontados para justificar os resultados discrepantes entre o ACCOMPLISH e o COLM,²³ mas tais alegações não alteram a necessidade de replicação dos resultados do estudo ACCOMPLISH. Até que surjam estudos adicionais a associação dos diuréticos com os iECAs ou os ARA II não pode ser considerada como inferior à da associação destes fármacos com os ACC.³
- Em conclusão, os resultados do ACCOMPLISH e do COLM são limitados e divergentes pelo que o nível de evidência e o grau de recomendação são reduzidos quando se analisa a questão da melhor opção na associação terapêutica com os iECA ou os ARA II: diurético ou ACC.

Qual a melhor associação o diurético ou o antagonista do canal de cálcio, a um IRAA (iECA ou ARA)?

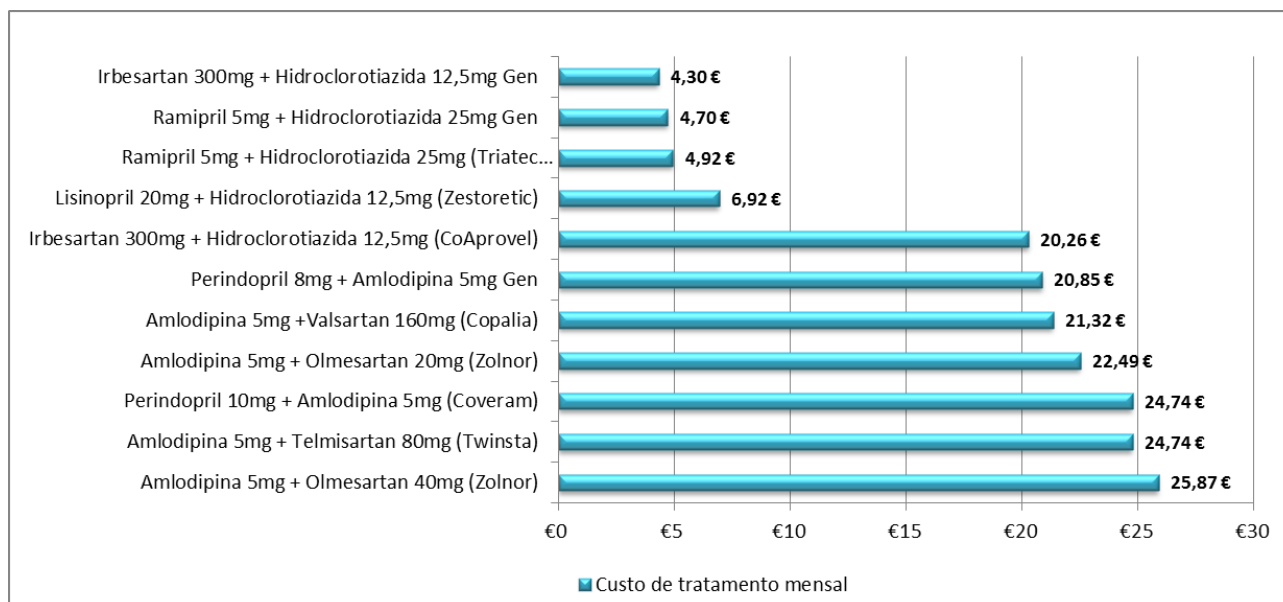
RECOMENDAÇÕES

- R.3.1. Não existe evidência sobre qual a melhor opção entre a associação de um iECA ou de um ARA II com um diurético ou um ACC.**
- R.3.2. A opção entre diurético e ACC deve tomar em consideração a condição do doente, o perfil de segurança e o custo destes fármacos.**

QUATRO QUESTÕES NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA

Associações de IECA's e ARA's com Diuréticos ou ACC's com expressão mais significativa em termos de custo e/ou prescrição

Gráfico 3: Custo mensal de tratamento de medicamentos em associação de antihipertensores



Fonte: Infomed em fevereiro de 2015

QUESTÃO CLÍNICA:

4. COMO SOLUCIONAR A NÃO ADERÊNCIA À TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA?

O problema da não aderência à terapêutica é frequentemente multifactorial, e não existe uma solução universal.²⁴

A utilização de combinações de dois ou mais fármacos num único comprimido numa dose fixa pode aumentar a aderência ao tratamento por simplificar o regime posológico. Numa meta-análise de 9 estudos em que foi comparada a administração de combinações em dose fixa (CDF) com os seus componentes isoladamente, a taxa de aderência aumentou em 26% nos doentes que receberam CDF.²⁵

Não deve, no entanto, assumir-se que as CDF melhoram a aderência em todas as situações, particularmente se ocorre um significativo e inoportuno aumento directo dos custos para o doente ou se não vai haver impacto na redução do número de comprimidos devido ao doente já receber múltiplos medicamentos.

Para uma intervenção ser efectiva, é necessário em primeiro lugar que o doente compreenda como deve administrar os medicamentos prescritos e a importância da aderência à terapêutica para a sua saúde.

O conteúdo educacional ministrado deve ser adequado ao nível de literacia da saúde e colocado num contexto cultural apropriado. Um lembrete manuscrito pelo médico com a posologia dos medicamentos e a utilização da “caixa de comprimidos” pelo próprio doente ou por um cuidador podem ser estratégias para aumentar a aderência. Recomendar a administração dos medicamentos em simultâneo com as actividades quotidianas, tal como, a lavagem dos dentes ou uma das refeições também pode ser útil por desenvolver comportamentos de aderência de longa duração. Se possível, deve optar-se por uma única toma diária.

QUATRO QUESTÕES NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA

O envolvimento do doente no processo de auto-gestão pode ainda ser obtido combinando diversas abordagens, tais como, o aconselhamento não farmacológico (redução da ingestão de sal para 5-6 gramas por dia e do peso se obeso/excesso de peso, aumento da actividade física regular e a cessação tabágica), a auto-monitorização continuada da pressão arterial e o acesso aos medicamentos pela redução dos custos. Partilhar com o doente os preços das opções medicamentosas pode contribuir para melhorar a interacção e a confiança.

“Pedir contas” ao doente sobre os resultados da monitorização da pressão arterial e questioná-lo sobre o sucesso ou insucesso das recomendações que lhe foram sugeridas ajuda ao estabelecimento duma relação em que a gestão é repartida.

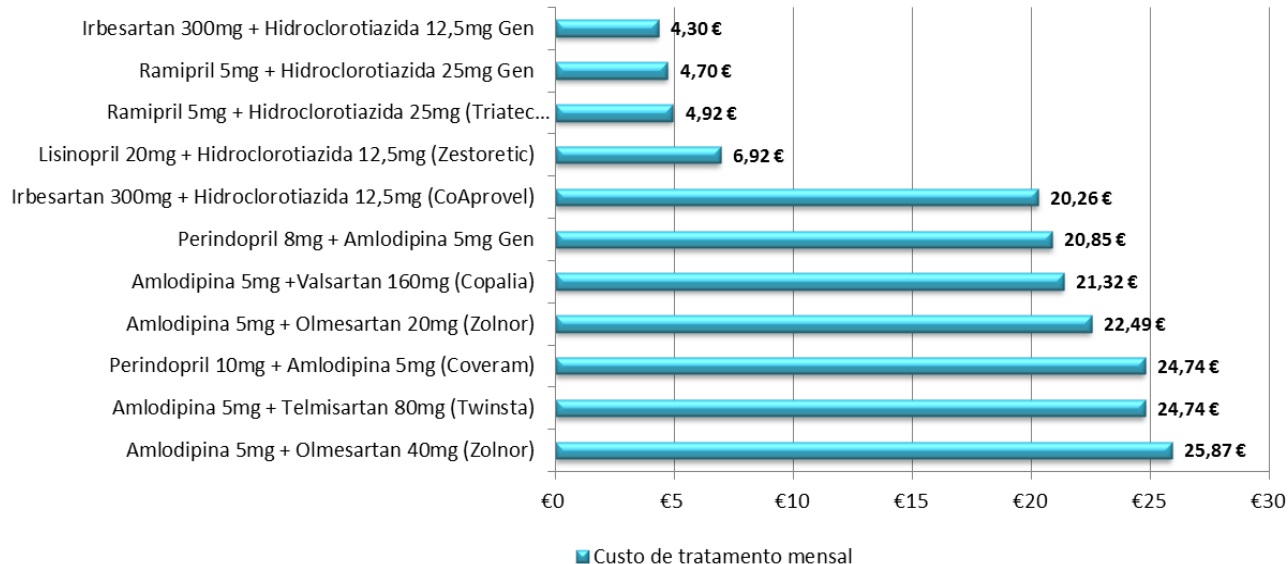
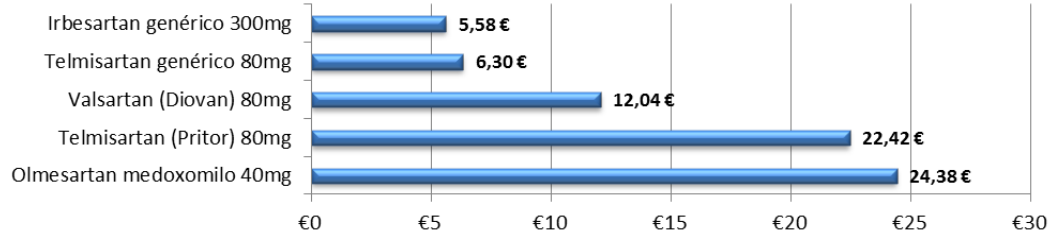
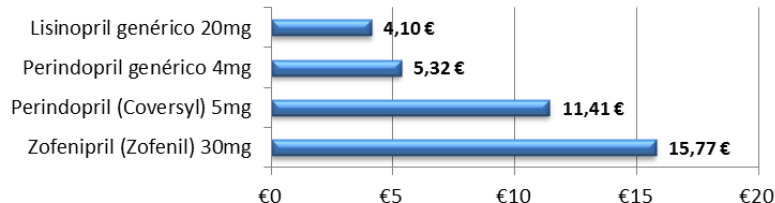
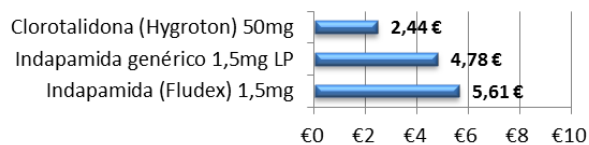
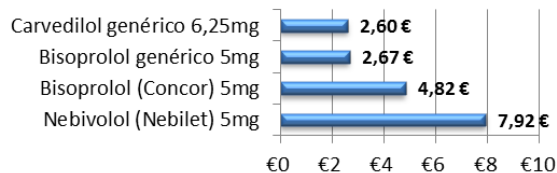
Uma relação personalizada associada a outras intervenções tem frequentemente um efeito sinérgico na aderência à medicação e, conseqüentemente, nos resultados terapêuticos.

Dez recomendações para promoção da aderência à terapêutica da HTA (adaptado²⁶)

1. Informar o doente do valor da PA registada quando da avaliação.
2. Acordar com o doente um valor alvo para a PA e encorajar sempre que possível a auto-monitorização.
3. Explicar ao doente que HTA pode ser controlada mas não curada, que os valores da PA não são determinados pelo modo como se sente e que não pode suspender a terapêutica.
4. Informar oralmente e por escrito a posologia e simplificar o regime posológico (uma vez por dia, se possível).
5. Minimizar os custos da terapêutica farmacológica.
6. Incluir as alterações do estilo de vida no programa de tratamento.
7. Envolver os familiares ou cuidadores do doente no processo de tratamento.
8. Oferecer um reforço positivo aos resultados terapêuticos.
9. Agendar visitas de aconselhamento mais frequentes para doentes não-aderentes.
10. Incluir outros profissionais de saúde no compromisso de contribuir para a aderência à terapêutica.

QUATRO QUESTÕES NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA

Gráficos Exemplicativos do Custo Mensal de Tratamento com Medicamentos de Diversas Classes de Antihipertensores



QUATRO QUESTÕES NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-35
2. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al, Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16(1):14-26
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62
6. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007;115(21):2761-88
7. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update. London: Royal College of Physicians, 2006
8. Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al. Management of high blood pressure in blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension* 2010;56(5):780-800
9. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123(21):2434-506
10. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20
11. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358(18):1887-98
12. Woodman R, Brown C, Lockette W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. *Hypertension* 2010;56:463-70
13. Kurtz TW. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. *Hypertension* 2010;56:335-7
14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Antihypertensive drug treatment. Hypertension Pathway. 17 July 2014. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/hypertension>
15. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006;114:838-54
16. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33(16):2088-97
17. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174(5):773-85
18. Li ECK, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD009096. DOI: 10.1002/14651858.CD009096.pub2.
19. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension* 2014;63(4):878-85
20. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40
21. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28
22. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2014;32(10):2054-63
23. Cífková R. Why COLM and ACCOMPLISH study results differ. *J Hypertens* 2014;32(10):1967-9

QUATRO QUESTÕES NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA

24. Zullig LL, Peterson ED, Bosworth HB. Ingredients of successful interventions to improve medication adherence. JAMA 2013;310(24):2611-2
25. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed- dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007;120:713-9
26. The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1988; 148:1023-38