



Hipertensão Arterial Resistente: Uma oportunidade para o farmacêutico desenvolver o cuidado farmacêutico

Heverton Alves Peres^{1*}; Leonardo Reis Leira Pereira²

¹Universidade de São Paulo, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF), Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

RESUMO

A hipertensão arterial resistente (HAR) ocorre quando há falta de controle da pressão arterial com o uso de ≥ 3 fármacos anti-hipertensivos distintos, em doses máximas, e toleradas após a exclusão da hipertensão secundária. O Cuidado Farmacêutico (CF) permite a interação do farmacêutico com o paciente, reduzindo os problemas referentes à farmacoterapia e agravamentos devido ao acompanhamento farmacoterapêutico. Neste contexto, o objetivo desta revisão é discutir a farmacoterapia e interações medicamentosas em pacientes com HAR e propor medidas para aumentar a adesão ao tratamento. Os métodos de busca para o estudo foram obtidos em livros e bases de dados eletrônicas como Science Direct, PubMed e SciELO. O CF melhorou o controle da pressão arterial, a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes com HAR. Apesar de a farmacoterapia estar bem estabelecida, o CF, somado às medidas não farmacológicas, e o uso dos pictogramas podem ser usados para ajudar no controle da HAR.

Palavras-chave: Hipertensão arterial. Atenção farmacêutica. Farmacoterapia.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é uma condição clínica que ocorre quando a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) estão acima de 140/90mmHg, com o uso ≥ 3 fármacos anti-hipertensivos, de diferentes classes, ou quando há um controle da pressão arterial com mais de quatro fármacos. Idealmente, um deles deve ser um diurético, devendo todos ser prescritos em doses adequadas (Calhoun *et al.*, 2008; Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010). Estudos observacionais demonstraram que a obesidade, a doença renal crônica, o diabetes e a idade mais avançada estão associados com a HAR (Gupta *et al.*, 2013; Persell *et al.*, 2008). Os pacientes com HAR são mais susceptíveis a desenvolver doenças cardiovasculares como acidente vascular encefálico (AVE) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), quando comparados a hipertensos controlados (Gupta *et al.*, 2013; Daugherty *et al.*, 2012). Pacientes com HAR devem ser diferenciados dos pacientes com pseudoresistência, condição que ocorre devido ao efeito do avental branco e o uso de doses e esquemas terapêuticos inadequados ou quando a medida da pressão arterial é realizada de forma inadequada (Sander *et al.*, 2011).

Em uma coorte com pacientes hipertensos, os pesquisadores diferenciaram a HAR de hipertensão refratária (HR) baseados no trabalho de Acelajado e colaboradores (Acelajado *et al.*, 2012; Calhoun *et al.*, 2014). A HR é fenótipo extremo de falha do tratamento anti-hipertensivo e foi baseada em uma análise retrospectiva dos pacientes com HAR, que se refere a uma especialidade clínica de hipertensão. A HR ocorre quando a PAS e a PAD estão $<140/90$ mmHg com o uso de seis anti-hipertensivos distintos, em doses adequadas, depois de seis meses de tratamento com um especialista em hipertensão (Acelajado *et al.*, 2012). Neste estudo, dos 304 pacientes diagnosticados com HAR, apenas 29; ou seja, 10% foram identificados como pacientes com HR. Os pacientes com HR têm prevalência elevada de AVE e hospitalização

prévia por ICC quando comparados aos pacientes com HAR controlados. Dos 14731 pacientes do estudo de coorte, 2066 eram pacientes com HAR e apenas 78 com HR, o que representa 0,5% dos pacientes com HAR. Os resultados deste estudo mostram que os pacientes com HR têm valores elevados PAS e PAD quando comparados ao grupo HAR e após o ajuste das variáveis múltiplas como, por exemplo, a cor negra, a albuminúria e o diabetes foram fortemente associados com a HR (Calhoun *et al.*, 2014).

Um estudo de coorte demonstrou que incidência da HAR chega a 1,9% em pacientes hipertensos, seguidos por 18 meses após início do tratamento, levando em conta a diversidade étnica e a adesão ao tratamento (Daugherty *et al.*, 2012). A prevalência da HAR ainda não foi estabelecida, embora se estima que atinja 12-15% dos hipertensos (Pimenta *et al.*, 2009). Nos EUA, a prevalência de pacientes hipertensos não controlados é cerca de 40% (Egan *et al.*, 2010). No Brasil, embora não existam dados nacionais, dados regionais mostram resultados semelhantes (Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2012). O National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) divulgou que, entre 2003 a 2008, cerca de 13% dos hipertensos, usando anti-hipertensivos, nos Estados Unidos, foram classificados como resistentes e esses números tem aumentado (Daugherty *et al.*, 2012; Egan *et al.*, 2010).

Na prática clínica, o controle inadequado da pressão arterial não implica necessariamente no diagnóstico da HAR. A hipertensão é uma doença crônica geralmente assintomática com baixa adesão ao tratamento farmacológico. Assim, muitos pacientes rotulados como resistentes ou refratários à terapia medicamentosa são, na realidade, pacientes com pressão arterial de cifras mais elevadas, usualmente acima de 160 x 100 mmHg, não aderentes ao tratamento (Peres, 2014). Outro fator complicador para o diagnóstico da HAR repousa na presença do fenômeno da hipertensão ou efeito do avental branco, situação de alta prevalência, estimada entre 20% e 30% na população hipertensa, podendo chegar a 45% em centros terciários (Cittadino *et al.*, 2003; Cuspidi *et al.*, 2001). Neste caso, o comportamento da pressão arterial é normal fora do consultório médico e alterado na presença do atendimento clínico, levando ao erro de diagnóstico de HAR. Descartada estas situações resta, ainda, realizar o diagnóstico diferencial, com as principais causas secundárias de hipertensão arterial. Neste contexto, as principais etiologias são: a presença de doença renal primária de base, estenose das artérias renais, causas endócrinas (principalmente o hiperaldosteronismo) e tumores produtores de catecolaminas como o feocromocitoma (Geleilate *et al.*, 2000). Dentro do diagnóstico diferencial, é fundamental avaliar se o paciente apresenta pseudo-hipertensão, que ocorre devido à aterosclerose difusa das artérias e hiperplasia da camada média das artérias, levando a uma discrepância entre os níveis pressóricos na medida da PA, com o manguito comparados aos resultados obtidos de forma invasiva (Moreno *et al.*, 2005).

O Cuidado Farmacêutico (CF) permite a interação do farmacêutico com o paciente, priorizando o atendimento de suas necessidades relacionadas aos medicamentos (Pereira & Freitas, 2008). O foco da CF baseia-se no acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes, buscando a obtenção de resultados terapêuticos desejados por meio da resolução dos problemas apresentados pelo paciente, sendo crucial para a atividade clínica do farmacêutico (Cipolle *et al.*, 1999). O CF envolve o acompanhamento do paciente com dois objetivos principais: 1) responsabiliza-se junto com o paciente, para que o medicamento, prescrito pelo médico, seja seguro e eficaz em posologia na dosagem correta, resultando em efeito terapêutico desejado, 2) certificar-se que, ao longo do tratamento, as reações adversas aos medicamentos sejam mínimas e, quando surgirem, que possam ser resolvidas imediatamente pelo farmacêutico. Nos países desenvolvidos, o CF é uma realidade, por ser eficaz, na redução de agravamentos, em pacientes com doenças crônicas e reduziu os custos para o Sistema de Saúde (Cipolle *et al.*, 1999). Para o desenvolvimento do CF, o farmacêutico deve possuir conhecimentos sobre Farmácia Clínica, que é definida pela Sociedade Europeia de Farmácia Clínica como: “*uma especialidade da área da saúde, que descreve a atividade e o serviço do farmacêutico clínico para desenvolver e promover o uso racional e apropriado dos medicamentos e seus derivados*” (OMS, 1994). O farmacêutico com conhecimento e habilidades em Farmácia Clínica está apto a realizar um acompanhamento farmacoterapêutico de qualidade, avaliando os resultados clínicos de exames laboratoriais e contribuindo para melhor qualidade de vida dos pacientes com doenças crônicas.

Neste contexto, sabendo que os pacientes com HAR fazem uso de vários medicamentos, para o controle da hipertensão arterial, que podem apresentar interações medicamentosas que influenciam no tratamento da doença, esta revisão tem como objetivos: 1) discutir a farmacoterapia e as interações medicamentosas da HAR, 2) demonstrar como o CF é imperativo em doenças graves como HAR onde a adesão e a polifarmácia são frequentes e 3) sugerir propostas para aumentar a adesão.

Tratamento Farmacológico e Interações Medicamentosas na HAR

Na HAR, o principal objetivo do tratamento farmacológico (Figura 1) é diminuir os riscos de doenças cardiovasculares e bloquear os principais mecanismos que elevam a pressão arterial (Barroso *et al.*, 2012). O uso combinado, de várias classes de fármacos anti-hipertensivos, comprovou ser eficaz em vários estudos clínicos e estão descritos em várias Sociedades e Diretrizes específicas (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2010; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2012; Peres, 2014; Barroso *et al.*, 2012). Um esquema triplo, contendo um bloqueador do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou um bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II (BRA) associados a um bloqueador dos canais de cálcio

Tabela 1: Informações para serem transmitidas aos pacientes com HAR

Fármaco	Dosagem	Interação-Alimento ou Medicamento	Efeito	Recomendação	Referência
Captopril	25-75mg/dia	Alimentos	↓Anti-hipertensivo	Tomar uma hora antes ou duas horas após refeição.	Lourenço, 2001
		Espironolactona	Hipercalcemia em idosos e diabéticos	Introdução de diurético de alça ou tiazídico	Gonzaga, Junio & Amodeo, 2009.
		AINES	↓Anti-hipertensivo e produz hipercalcemia	Usar por períodos curtos e somente se necessário	Gus et al., 2006
		Antiácidos e AAS	↓ Anti-hipertensivo	Não administrar juntos	Gus et al., 2006
Losartana	25-100mg/dia	Suco de toranja	↓Anti-hipertensivo devido à inibição da formação do E3174.	Não administrar juntos e monitorar o paciente	Ronit et al., 2001.
Nifedipina Adalat Oros	10-60mg/dia	BloqueadoresH2 (cimetidina)	Hipotensão	Não administrar juntos	Kohlmann et al., 2010; Bombig, M.T.N & Póvoa, R, 2009.
		BRA e IECA	Hipercalcemia	Monitorar o paciente	
Espironolactona	12,5-100mg-dia	AAS	Redução do efeito diurético(inibição da Canrenona)	Não administrar juntos	Khosla, Bakris, 2006 & Van Biesen et al., 2001
		Barbitúricos e álcool	↑Anti-hipertensivo	Hipotensão	
		Lítio	Redução do efeito	Não administrar juntos	

Nota: ↑ aumenta; ↓ diminui

Tratamento medicamentoso e não medicamentoso na HAR

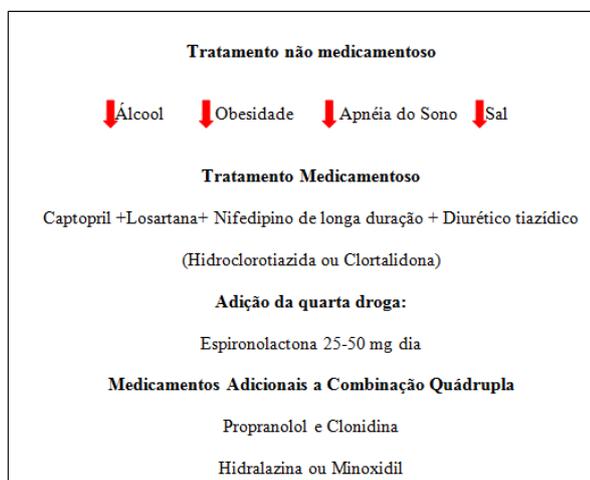


Figura 1: Farmacoterapia da HAR. Adaptado de Barroso et al., 2012.

(BBC), tem boa tolerância clínica e eficácia na busca de atingir os níveis pressóricos ideais (Barroso *et al.*, 2012; Bortolotto *et al.*, 2010; Mancina *et al.*, 2009). A retenção de líquidos e a expansão volumétrica são características dos pacientes com HAR, e o uso de diuréticos tiazídicos, de longa duração, é efetivo e bem tolerado na maioria dos pacientes.

Pacientes com HAR fazem uso de um esquema triplo ou quádruplo, contendo um IECA (captopril), adicionado a um BRA (losartana), associado à BCC (nifedipina) de ação prolongada e um diurético tiazídico (hidroclorotiazida ou clortalidona), sendo preferencial a clortalidona, devido à maior potência anti-hipertensiva. Este esquema apresenta a melhor combinação sendo mais efetivo e sinérgico (Bortolotto *et al.*, 2010; Chapman *et al.*, 2007). Outros fármacos concorrem para ser o 4º medicamento de escolha no tratamento da HAR; porém, até o momento, não foi realizado nenhum estudo clínico comparativo que demonstre potência, efetividade e cardioproteção. A estratégia do 4º fármaco mais significativo na redução da pressão arterial, em pacientes com HAR, é a adição dos antagonistas dos receptores de mineralocorticoide (espironolactona e eplerenona). A espironolactona reduz a pressão arterial, independente dos níveis de renina/aldosterona em pacientes com HAR (Chapman *et al.*, 2007). A escolha de medicamentos adicionais à combinação de quatro fármacos é empírica e deve ser individualizada (Chapman *et al.*, 2007; Sarafidis & Bakris, 2008).

Algumas informações devem ser transmitidas aos pacientes com HAR pelo farmacêutico durante a dispensação dos medicamentos descritos acima (Tabela 1). As informações sobre a dose, posologia e interações medicamentosas são fundamentais para a eficácia do tratamento e controle da HAR (IPF, 2012). Em relação ao tratamento farmacológico, os pacientes devem ser orientados a tomar o captopril após as refeições, pois os

alimentos reduzem a biodisponibilidade do captopril (Lourenço, 2001). Os IECAs são bem tolerados na maioria dos pacientes, sendo a tosse seca e a hipercalemia como efeitos adversos mais relatados pelos pacientes, nessa situação, a substituição do IECA por um BRA pode ser uma opção. Os diuréticos poupadores de potássio como a amilorida, triantereno, eplerenona e, principalmente, a espironolactona associada a um IECA, podem produzir hipercalemia se não houver um diurético de alça ou tiazídico prescrito, especialmente em idosos, diabéticos e pacientes com doença renal (Gonzaga *et al.*, 2009). Os AINES associados aos IECAs favorecem o desenvolvimento de hipercalemia por causa da deterioração da função renal. Em consequência, eles reduzem os efeitos dos anti-hipertensivos, por interferir na síntese de prostaglandinas renais, que são responsáveis pela vasodilatação, redução da resistência vascular renal e aumento de perfusão do órgão, sendo que a inibição destes processos culmina na vasoconstrição renal e aumento da pressão arterial (Batlouni *et al.*, 2010; Gus, 2006). O ácido acetilsalicílico (AAS) é prescrito na dosagem de 80-100 mg/dia, após as refeições, aos pacientes com HAR, para evitar doenças cardiovasculares; no entanto, o AAS e antiácidos podem diminuir ou abolir o efeito do captopril (Gus, 2006).

A losartana é um fármaco eficaz no controle da pressão arterial, em pacientes com HAR, e na redução da morbidade e mortalidade pelas doenças cardiovasculares (Davis *et al.*, 2002). A dose de losartana é de 25-100 mg/dia, sendo tomada uma vez ao dia, com ou sem alimentos; todavia, a ingestão moderada ou alta de potássio pode levar à hipercalemia, por aumento dos níveis séricos de potássio, devido à inibição da secreção de aldosterona, induzida pela angiotensina II. A ingestão do suco de toranja, junto com a losartana, influi na formação do principal metabólito, o E3174. O provável mecanismo desta interação é a inibição do CYP3A4, em sua primeira passagem pela parede intestinal, em virtude da presença dos flavonóides (naringina e naringenina) e furanocumarinas (bergamotina) presentes no suco de toranja. A relevância clínica desta interação ainda é desconhecida; contudo, a frequência e a quantidade de suco de toranja ingerida, por pacientes em uso da losartana, devem ser monitoradas (Zaidenstein *et al.*, 2001).

Os BCC de longa duração, em especial a nifedipina, demonstraram ser tão eficazes quanto os IECAs e BRAs nos pacientes com HAR, podendo ser associados a diuréticos, BRAs e IECAs (Martins *et al.*, 2008). Os BCC são fármacos anti-hipertensivos que reduzem a resistência vascular periférica, por diminuição da concentração de cálcio nas células e são eficazes na redução de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (Kohlmann *et al.*, 2010). A dosagem de nifedipina é 10-60 mg/dia, sendo administrada uma ou duas vezes ao dia, dando-se preferências às formulações prolongadas. Os hipertensos, resistentes em uso de nifedipina, devem ser orientados a não usar concomitantemente bloqueadores H₂, em especial a cimetidina, pois ela aumenta o efeito da nifedipina,

podendo causar hipotensão (Kohlmann *et al.*, 2010; Bombig *et al.*, 2009).

A espironolactona reduz a morbidade e mortalidade, na insuficiência cardíaca grave, e reduz a pressão arterial em pacientes com HAR (Nishizaka *et al.*, 2003). A dosagem de espironolactona é de 12,5-100 mg/dia e os efeitos adversos mais relatados pelos pacientes são: hipercalemia, ginecomastia e insuficiência renal (Cittadino *et al.*, 2003; Nishizaka *et al.*, 2003). Dados do estudo Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT) também confirmaram uma redução significativa da pressão arterial, em hipertensos resistentes, com o uso da espironolactona como quarta linha de terapia (Chapman *et al.*, 2007). Oxlund e colaboradores fizeram um estudo randomizado, duplo cego controlado por placebo, a fim de avaliar o efeito de baixas doses de espironolactona em pacientes diabéticos do tipo 2, com a pressão arterial acima de 130/80 mmHg e em uso de fármacos distintos. Foram recrutados 112 pacientes, sendo que um grupo (n=57) recebeu 25 mg/dia de espironolactona e outro grupo (n=55) recebeu placebo, ambos por 16 semanas. Os resultados deste estudo apontaram uma redução da pressão arterial e da relação albumina/creatinina no grupo espironolactona; porém, a hipercalemia foi relatada em três pacientes (Oxlund *et al.*, 2013). Quanto às interações medicamentosas, a literatura atual vem relatando interações com AINES, digoxina, lítio, glicocorticóides, narcóticos, barbitúricos, álcool, IECA e BRA. O aumento do risco de hipercalemia pode acontecer em pacientes renais crônicos quando se utiliza espironolactona com IECA ou BRA (Van Biesen *et al.*, 2001; Khosla & Bakris, 2006).

Tratamento não Farmacológico e o Cuidado Farmacêutico na HAR

O CF é imperativo em doenças graves como HAR, onde a adesão e a polifarmácia são frequentes. A literatura atual aponta que há poucos trabalhos avaliando, diretamente, o papel do CF no controle de pressão arterial em pacientes com HAR, sendo que os artigos enfatizam apenas o diagnóstico e as medidas farmacológicas e não farmacológicas. Atualmente há poucos estudos e revisões abordando as interações medicamentosas que possam ocorrer nos pacientes com HAR.

O CF, somado às medidas farmacológicas e não farmacológicas, deve ser aplicado nos hipertensos resistentes e refratários, a fim de reduzir os riscos cardiovasculares e bloquear os principais mecanismos que elevam a pressão arterial. Assim, o farmacêutico pode desenvolver o CF, seja na Drogaria ou nas Unidades Básicas de Saúde, pois estes pacientes fazem uso, em média, de três a seis medicamentos por dia, aumentando as chances reais de interações medicamentosas e reações adversas. Atualmente, poucos estudos avaliaram o efeito das medidas não farmacológicas em pacientes com HAR; entretanto, elas são cruciais (Calhoun *et al.*, 2008; Pimenta *et al.*, 2009; Barroso *et al.*, 2012; Peres, 2014). Essas evidências revelaram ser eficazes principalmente em

hipertensos graves e, deste modo, os pacientes com HAR devem ser orientados sobre a importância da redução de sal, perda de peso, prática de exercícios físicos e moderação no consumo de álcool (Barroso *et al.*, 2012). No momento da dispensação dos medicamentos, aos pacientes com HAR, o farmacêutico deve orientar os pacientes sobre as medidas não farmacológicas descritas acima, pois, após sair do consultório, a farmácia é o último local que ele procura, retornando ao médico somente após 60 dias ou mais.

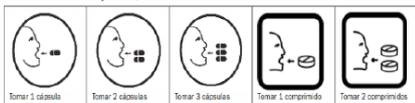
Devido ao uso de vários medicamentos de classes farmacológicas distintas, os pacientes com HAR podem apresentar dificuldade quanto à quantidade, horário, quais e como os medicamentos devem ser tomados. Estes fatores contribuem, diretamente, para a falha no controle da pressão arterial neste grupo de pacientes. Uma proposta dos autores do estudo é o uso de pictogramas (Figura 2) e o quadro de horário de tomada dos medicamentos para os pacientes com HAR, pois auxilia o paciente sobre qual medicamento e em qual horário ele deve ser utilizado. Por exemplo, os medicamentos prescritos no período da manhã, podem ter colados, em suas caixas, os pictogramas da via de administração e quantidade, frequência e período, e as precauções. Esta proposta pode ser feita com os demais medicamentos, usados à tarde e à noite, facilitando o entendimento para o paciente e contribuindo para aumentar a adesão, em doença tão grave como a HAR.

Ficha de horário para os pacientes com HAR.

Nome do paciente: _____

Período	Horário	Quantidade	Medicamento	Como você deve usar
Manhã 				
Tarde 				
Noite 				

Via de administração e quantidade



Precauções



Figura 2. Adaptado de International Pharmaceutical Federation, 2012.

A não adesão ao tratamento farmacológico na hipertensão continua sendo desafio para os profissionais de saúde. Fatores como a falta de conhecimento do pacientes sobre a hipertensão, baixo nível socioeconômico, aspectos culturais e crenças, a baixa autoestima, relacionamento inadequado com a equipe de saúde, tempo de atendimento prolongado, dificuldade de agendar as consultas, falta de contato com os que deixam de comparecer ao médico,

custo elevado dos medicamentos e efeitos indesejáveis, interferem diretamente na adesão ao tratamento (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2012; Castro *et al.*, 2009; Peres, 2014). Para modificar essa situação, é fundamental a educação do paciente sobre sua doença, abordando os benefícios da farmacoterapia, e esclarecendo dúvidas referentes à posologia, dosagem e interações medicamentosas. O paciente é o foco do CF, sendo o farmacêutico imprescindível para adesão ao tratamento, uma vez que, no momento da dispensação, o farmacêutico deve esclarecer ao paciente que ele é um parceiro de seu próprio tratamento, contribuindo de forma positiva para o controle da doença.

Até o presente momento, poucas investigações sobre a adesão ao tratamento em pacientes com HAR foram realizadas, mesmo com a literatura sendo pródiga em abordar o problema da adesão. O CF e o acompanhamento farmacoterapêutico nesse grupo são imperativos para o controle da doença, pois aumentam o controle da hipertensão arterial podendo ser uma ferramenta efetiva para somar a outras no controle da HAR (Castro *et al.*, 2009). No Brasil, quatro estudos avaliaram o papel do CF na HAR (Castro *et al.*, 2006; Souza *et al.*, 2007; Aguiar *et al.*, 2011; Obreli-Neto *et al.*, 2015). O grupo de Castro comprovou por meio de um ensaio clínico randomizado que as técnicas de AF e seguimento farmacoterápico aumentam a probabilidade de controle da PA em hipertensos resistentes (Castro *et al.*, 2006). Um ano depois, um estudo tipo meta-análise identificou a utilização de um sistema organizado de revisão regular dos serviços prestados, associado a uma rigorosa farmacoterapia anti-hipertensiva, como a melhor intervenção a ser realizada em pacientes com HAR (Schroeder *et al.*, 2006). Neste mesmo ano, um estudo prospectivo em 44 pacientes com HAR, seguidos por 20 meses, verificou se o acompanhamento farmacoterapêutico influi no controle da pressão arterial e na qualidade de vida. Os resultados confirmaram que o CF melhorou o controle da pressão arterial e a adesão dos pacientes com HAR (Souza *et al.*, 2007). Em 2011, um estudo piloto, não randomizado, foi conduzido em Aracajú-SE com o objetivo de avaliar o efeito do CF em idosos com hipertensão não controlada. Neste estudo, foram realizadas visitas mensais durante 10 meses e as intervenções farmacêuticas focaram na educação e monitoramento dos problemas de saúde relacionados aos medicamentos. Os resultados provaram que, após 10 meses de acompanhamento farmacoterapêutico, 57,2% dos idosos hipertensos não controlados apresentaram controle da pressão arterial e melhor adesão ao tratamento farmacológico, evidenciando que o CF reduziu e controlou a pressão arterial melhorando a adesão nos idosos hipertensos não controlados (Aguiar *et al.*, 2011). Em 2013, uma revisão com resultados do CF Brasil foi realizada buscando identificar os desfechos clínicos, humanísticos e econômicos alcançados pela AF no Brasil. No entanto, das 306 publicações selecionadas, apenas duas não apresentam resultados significativos; as demais, obtiveram aumento na adesão ao tratamento

farmacológico e controle dos parâmetros clínicos da doença monitorada (diminuição e controle da pressão arterial) promovendo a melhora de saúde do paciente (Stein *et al.*, 2013). Contudo, nenhum dos trabalhos, citados pelos autores destes estudos acima, avaliou diretamente a qualidade de vida e o impacto econômico das intervenções. Em 2015, um estudo clínico controlado randomizado e realizado no Brasil analisou o impacto econômico do CF em 200 pacientes idosos com diagnóstico de hipertensão ou diabetes, por 36 meses. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um grupo controle (n=100), que recebia apenas as instruções padrão da atenção primária fornecida por médicos e enfermeiras e o grupo intervenção (n=100), que recebia intervenções fornecidas pelo farmacêutico no programa de AF. Os resultados deste estudo revelaram que o CF não aumentou significativamente os custos diretos do sistema de saúde, por paciente, e melhorou o controle de todos os parâmetros clínicos (pressão arterial, glicose, hemoglobina glicada, LDL e colesterol) avaliados no grupo intervenção (Obreli-Neto *et al.*, 2015).

Recentemente, um estudo prospectivo realizado pelo Serviço de Hipertensão Resistente em St. Louis nos USA avaliou o efeito do CF em 12 pacientes com HAR. A pressão arterial foi aferida na clínica e na casa do paciente, e o acompanhamento farmacoterapêutico ocorreu a cada quinze dias, por telefone, e as visitas ocorreram uma vez ao mês, enquanto a pressão estava não controlada. O desfecho primário avaliou as alterações da pressão arterial sistólica (PAS) em casa e o desfecho secundário avaliou as alterações da pressão arterial diastólica (PAD) em casa e as alterações da PAS e PAD na clínica. Houve uma redução da PAS (140 mmHg para 128 mmHg) em casa, a partir do primeiro encontro e, no último encontro, a pressão PAS também reduziu (130 mmHg para 115 mmHg, $p < 0,01$). A PAS também reduziu, significativamente, na clínica, a partir do primeiro encontro (152 mmHg para 142 mmHg) e no último encontro (136 mmHg para 119 mmHg, $p < 0,04$). Tanto na clínica como em casa, a meta do controle da pressão arterial foi atingida, através do CF junto aos hipertensos resistentes (Wooley *et al.*, 2016).

Ressalta-se que os pacientes com HAR devem ser orientados pelo farmacêutico no momento da dispensação a ingerir losartana com ou sem alimentos; entretanto, não deve ingerir suco de toranja devido à inibição do metabólito principal. O captopril deve ser tomado após as refeições, pois os alimentos reduzem a biodisponibilidade do captopril e os AINES não devem ser tomados juntos com os IECAs, devido à influência na síntese das prostaglandinas renais. A nifedipina deve ser tomada uma vez ao dia, dando preferência às formulações de liberação prolongada e não deve ser administrada junto com cimetidina, por potencializar o efeito do anti-hipertensivo, podendo causar hipotensão. O CF reduz os problemas referentes à farmacoterapia e agravamentos devido ao acompanhamento farmacoterapêutico e não aumenta significativamente os custos diretos do sistema de saúde por paciente, melhorando o controle dos parâmetros clínicos;

todavia, o Brasil ainda enfrenta algumas dificuldades para a implantação do serviço de CF, seja na Unidade Básica de Saúde ou na Farmácia privada.

CONCLUSÃO

O tratamento farmacológico para controlar a HAR está bem estabelecido, de acordo com a literatura atual. Como a HAR é uma doença com vários fatores externos, sabemos que não se controla apenas com anti-hipertensivos e diuréticos e, neste contexto, o CF contribui de maneira significativa. A literatura atual é prodiga em abordar o problema da baixa adesão em hipertensos e, mesmo assim, nós encontramos poucos estudos demonstrando o efeito do CF na HAR. O CF melhorou o controle da pressão arterial, a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes com HAR. Assim, este grupo de pacientes é uma porta de entrada para o desenvolvimento do CF. Acreditamos que a implementação desse serviço, junto às unidades básicas de saúde ou às farmácias privadas, somada às medidas farmacológicas e não farmacológicas e o uso dos pictogramas possam estar na linha de frente no combate a HAR. Estudos clínicos randomizados, com maior tamanho amostral e maior acompanhamento farmacoterapêutico, precisam ser realizados para fortalecer, ainda mais, o papel do farmacêutico junto à equipe de saúde no controle da HAR.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Heitor Moreno da Faculdade de Ciências Médica, da Unicamp-SP e a Keila C.F. Peres por valiosas considerações ao trabalho.

ABSTRACT

Resistant Hypertension: An opportunity for the pharmaceutical develop pharmaceutical care

Resistant hypertension (RH) occurs when there is lack of blood pressure control with the use of ≥ 3 antihypertensive of different classes after exclusion of secondary hypertension. Pharmaceutical Care (PC) allows pharmacist interaction with the patient and reduces problems related to pharmacotherapy due to pharmacotherapeutic follow-up. In this context, this review aims to discuss pharmacotherapy and drug interaction in patients with RH proposing measures to increase adherence to treatment. Methods of the search for the study were obtained from books and electronic databases such as Science Direct, PubMed and SciELO. PC improved blood pressure control, adherence to treatment and quality of life of patients with RH. Although pharmacotherapy is well established, the AF adds the non-pharmacological measures and the use of pictograms can be used to help in the control of HAR.

Keywords: Hypertension. Pharmaceutical Care. Drug Therapy.

REFERÊNCIAS

- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, Cofield SS, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens*. 2012; 14(1):7–12.
- Aguiar PM, Balisa-Rocha BJ, Brito GC, Lyra Jr. DP. Pharmaceutical care program for elderly patients with uncontrolled hypertension. *JAPhA*. 2011; 52(4):515-8.
- Barroso WS, Póvoa R, Brandão AA, Passarelli Jr. O, Jardim PCV, Feitosa A, Alessi AI. Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 99(1):576-85.
- Batlouni M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94(4):556-63.
- Bombig MTN, Póvoa R. Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo—Antagonistas dos canais de cálcio. *Rev Bras Hipertens*. 2009;6(4):226-30.
- Bortolotto LA, Malachias, MVB, Passarelli Jr. O, Póvoa R. Combinações de fármacos anti-hipertensivos na prática clínica. São Paulo: Segmento Farma; 2010. p.89.
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, Howard G, Safford MM, Muntner P. “Refractory hypertension determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3): 451-8.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. *Hypertension*. 2008; 51(6):1403-19.
- Castro MSD, Fuchs FD. Abordagens para aumentar a adesão ao tratamento em pacientes com hipertensão arterial de difícil controle. *Rev Bras Hipertens*. 2008; 15(1):25-7.
- Castro MSD, Fuchs FD, Santos MC, Maximiliano P, Gus M, Moreira LB, Ferreira, MBC.
- Pharmaceutical Care Program for Patients with uncontrolled hypertension report of a double-Blind clinical trial with ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens*. 2006;19(5): 528-33.
- Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(4):839-45.
- Cipolle RJ, Linda MS, Peter CM. El ejercicio de la atención farmacéutica. Madri: McGraw-Hill Interamericana; 1999.
- Cittadino M, Gonçalves de Sousa M, Carlos Yugar-Toledo J, Carlos Rocha JO, Eduardo Tanus-Santos J, Moreno JRH. Biochemical endothelial markers and cardiovascular remodeling in refractory arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2003; 25(1):25-33.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(11):2063-70.
- Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 228(23):2981–97.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi, FA, Margolis KL, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012; 125(13):1635-42.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010; 303(20):2043-50.
- Geleilate TJM, Cardoso MCDM, Coelho EB, Nobre F. Quando suspeitar de hipertensão arterial sistêmica secundária e como investigar as principais causas. *Rev Bras Hipertens*. 2000; 7(4):396-8.
- Gonzaga CC, Junior OP, Amodeo C. Interações medicamentosas: inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, inibidores diretos da renina. *Rev Bras Hipertens*. 2009; 16(4):221-5.
- Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR. ASCOT Investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011; 29(10):2004–13.
- Gus, M. Farmacologia clínica dos medicamentos anti-hipertensivos. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 326.
- International Pharmaceutical Federation (IPF). Education Initiatives: Pharmacy Education Taskforce. A Global Competency Framework; 2012.
- Khosla N, Bakris G. Lessons learned from recent hypertension trials about kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(2):229-35.
- Kohlmann JRO, Gus M, Ribeiro AB, Vianna D, Coelho EB, Barbosa E, Santos RASD. Tratamento medicamentoso. *J Bras Nefrol*. 2010;32(Suppl.1):29-43.
- Lourenço R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. *Clin Nutr*. 2001; 20(2):187-93.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27(11):2121-58.

- Martins LC, Martins LDMB, Ubaid-Girioli S, Moreno JRH. Tratamento medicamentoso do paciente com hipertensão de difícil controle. *Rev Bras Hipertens*. 2008;15(1):28-33.
- Moreno HJR, Carlos Yugar-Toledo J, Ubaid-Girioli S, Barbosa SAL. Hipertensão arterial refratária e de difícil controle. *Ver Bras Hipertens*. 2005; 8(2):46-51.
- Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(11): 925-30.
- Obreli-Neto PR, Marusic S, Guidoni CM, Baldoni Ade O, Renovato RD, Pilger D, Cuman RK, Pereira LR. Economic Evaluation of a Pharmaceutical Care Program for Elderly Diabetic and Hypertensive Patients in Primary Health Care: A 36-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *J Manag Care Pharm*. 2015;21(1):66-75.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). The role of the pharmacist in the health care system. Geneva; 1994.
- Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens*. 2013;31(10): 2094-2102.
- Pereira LR, Freitas O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Rev Bras Cienc Farm*. 2008;44(4):601-12.
- Peres HA. Associação dos polimorfismos do gene do receptor de mineralocorticoide com o risco de hipertensão arterial resistente. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2014.
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011; 57(6):1076–80.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
- Sander GE, Giles TD. Resistant hypertension: concepts and approach to management. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(5):347-55.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1749-57.
- Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Intervention for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2. 2007; p.4.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 99(1):576-85.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):1-51.
- Souza WA, Yugar-Toledo JC, Bergsten-Mendes G, Sabha M, Moreno HJR. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hypertension. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(18):1955-61.
- Stein ASI, Carvalho MP. Outcomes of pharmaceutical care in Brazil: a literature review. *Rev Cienc Farm Basica Apl*. 2013;34(4):475-80.
- Van Biesen W, Van Vlem B, Schepkens H, Lameire N. ACE-inhibitors versus angiotensin receptor blockers for renoprotection: conclusions from the evidence and from the evidence behind the evidence. *Acta Clin Belg*. 2001;56(5) 279-83.
- Wooley AC, Amie D, Zachary S. Effect of a Clinical Pharmacist-Managed Service on Blood Pressure in an Underserved Population With Resistant Hypertension. *J Pharm Technol*. 2016; 32:135-142.
- Zaidenstein R, Soback S, Gips M, Avni B, Dishi V, Weissgarten Y, Scapa E. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Ther Drug Monit*. 2001; 23(4):369-73.

Recebido em 11 de setembro de 2015

Aceito em 3 de setembro de 2016