



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INSÓNIA E HIPERTENSÃO

Trabalho submetido por
Pedro Duarte Lourenço dos Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INSÓNIA E HIPERTENSÃO

Trabalho submetido por
Pedro Duarte Lourenço dos Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
António Lourenço Cunha Monteiro

outubro de 2014

Resumo

A insónia e hipertensão são duas patologias prevalentes na sociedade atual, sendo que ambas são problemas crescentes no âmbito da saúde pública. O efeito isolado de ambas as doenças tem interesse social, laboral e económico. No entanto o interesse científico destas patologias é acrescido com o fenómeno de causalidade entre insónia e hipertensão. Apesar de serem patologias distintas entre si, a insónia pode desregular quer o ciclo sono/vigília, quer certos processos metabólicos. Estas desregulações podem provocar o aumento da pressão arterial a longo prazo, pelo que medidas preventivas quer da insónia e quer da hipertensão poderão ser um fator benéfico para a população, especialmente para a que esteja sujeita a maiores riscos cardiovasculares. As populações mais atingidas pela insónia e hipertensão são as mais idosas e as obesas. Outras populações podem ter outras patologias que induzam insónia e hipertensão (como a apneia do sono). Tanto a insónia e hipertensão podem afetar cronicamente a população. Assim, um dos principais pontos a considerar é a adoção de estilos de vida saudáveis que possam combater a incidência futura na população. A prática de desporto, o não consumo de substâncias estimulantes ao deitar e uma alimentação rica em vegetais e pobre em sal são algumas medidas úteis na prevenção de ambas as patologias. Os doentes com insónia e hipertensão devem também analisar regularmente o seu estado clínico, quer pelo uso de diários de sono, quer pela medição ambulatória da pressão arterial durante o tratamento de forma a cooperar com os profissionais de saúde a atingir ganhos em saúde para o doente.

Palavras-chave: insónia, hipertensão, perturbações do sono, risco cardiovascular

Abstract

Insomnia and hypertension are two prevalent diseases in modern society and both of them are a growing problem in public health. The isolated effect of either disease has value in social, labor and economic fields. Despite that, the scientific interest in these diseases is increased due to the causality between insomnia and hypertension. Although they are both very distinct diseases, insomnia can deregulate the sleep/wake cycle and certain metabolic processes. These decontrolled events can induce a rise in blood pressure at long term and that is why the adoption of some preventive measures for these diseases can be beneficial for the general population, although especially for those with a higher cardiovascular risk. The populations with a higher risk of developing insomnia and hypertension are the elder population and the obese people. There are also individuals with certain pathologies (like sleep apnea) that can cause both insomnia and hypertension. Insomnia and hypertension can affect the population in a chronic way. Therefore, one of the main points to consider is the adoption of healthy lifestyles that can prevent these diseases in the future. Physical exercise, the disuse of stimulating substances right before going to sleep, and a healthy diet rich in vegetables and poor in salt are some useful measure that can prevent these pathologies. Insomniac and hypertensive individuals should also analyze their condition regularly, either by the use of sleep journals or by measuring their blood pressure at home during the treatment in order to cooperate with the healthcare professionals in order to contribute for their health.

Key-words: insomnia, hypertension, sleep disorder, cardiovascular risk

Índice Geral

| | |
|--|----|
| Índice de figuras..... | 7 |
| Índice de tabelas..... | 8 |
| Lista de abreviaturas | 9 |
| 1 Introdução..... | 10 |
| 1.1 Sono, Desregulações do Sono e suas Consequências | 11 |
| 1.2 Ciclo circadiano..... | 13 |
| 1.3 Etapas do sono..... | 15 |
| 1.4 Alterações do sono com a idade e suas patologias associadas..... | 17 |
| 1.5 Circulação sanguínea e Pressão Arterial..... | 18 |
| 1.6 Regulação da pressão arterial | 20 |
| 2 Insónia..... | 24 |
| 2.1 Insónia: definições e diagnóstico..... | 24 |
| 2.2 Prevalência da insónia segundo as diferentes definições..... | 28 |
| 2.3 Fatores de risco da insónia..... | 28 |
| 2.4 Impacto social da insónia..... | 29 |
| 2.5 Fisiopatologia da insónia..... | 30 |
| 2.6 Classificação da insónia pela duração dos seus sintomas..... | 31 |
| 2.7 Diferentes formas de insónia..... | 31 |
| 2.8 Tratamento farmacológico da insónia..... | 36 |
| 2.8.1 Benzodiazepinas hipnóticas..... | 36 |
| 2.8.2 Zolpidem..... | 38 |
| 2.8.3 Doxilamina..... | 39 |
| 2.8.4 Melatonina..... | 40 |
| 2.8.5 Valeriana..... | 41 |
| 2.9 Tratamento não farmacológico da insónia..... | 41 |

| | |
|--|----|
| 3 Hipertensão Arterial..... | 43 |
| 3.1 Hipertensão Arterial: definição, prevalência e custos associados..... | 43 |
| 3.2 Fatores de risco de desenvolver hipertensão arterial..... | 44 |
| 3.3 Classificação da hipertensão arterial por critérios da DGS..... | 47 |
| 3.4 O papel da hipertensão arterial nas normas da Direção Geral de Saúde para o cálculo do risco cardiovascular..... | 49 |
| 3.5 Formas clínicas da hipertensão..... | 50 |
| 3.6 Tratamento farmacológico da hipertensão..... | 55 |
| 3.6.1 Inibidores da enzima de conversão de angiotensina..... | 56 |
| 3.6.2 Antagonistas dos recetores de angiotensina II..... | 59 |
| 3.6.3 Aliscireno..... | 60 |
| 3.6.4 Bloqueadores da entrada de cálcio..... | 61 |
| 3.6.5 Diuréticos..... | 63 |
| 3.6.6 Agonistas α_2 | 64 |
| 3.6.7 Bloqueadores β | 65 |
| 3.6.8 Guia de tratamento da HTA segundo a DGS..... | 66 |
| 3.7 Medidas não-farmacológicas no combate à HTA..... | 67 |
| 4 Causalidade entre insónia e hipertensão..... | 68 |
| 4.1 Alterações bioquímicas de fenómenos de distúrbios de sono associados à hipertensão..... | 70 |
| 4.2 Apneia do sono obstrutiva, insónia e hipertensão..... | 72 |
| 4.3 Efeitos de algumas medicações no aumento da pressão arterial e insónia..... | 75 |
| 5 Conclusões..... | 76 |
| 6 Referências bibliográficas..... | 81 |

Índice de figuras

| | |
|---------------|----|
| Figura 1..... | 21 |
| Figura 2..... | 24 |
| Figura 3..... | 49 |
| Figura 4..... | 71 |
| Figura 5..... | 74 |

Índice de tabelas

| | |
|---------------|----|
| Tabela 1..... | 26 |
| Tabela 2..... | 35 |
| Tabela 3..... | 45 |
| Tabela 4..... | 58 |
| Tabela 5..... | 60 |
| Tabela 6..... | 68 |
| Tabela 7..... | 69 |

Lista de abreviaturas

ACTH- Hormona adrenocorticotrófica

AINE- Anti-inflamatório não esteróide

ANP- Péptido natriurético atrial

ARA – Antagonista dos recetores de angiotensina II

ASO – Apneia do sono obstrutiva

BEC – Bloqueador da entrada de cálcio

BNP- Péptido natriurético atrial do tipo B

CNP- Péptido natriurético atrial do tipo C

DGS – Direção Geral de Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DNP- Péptido natriurético atrial do tipo D

ET - Endotelina

GABA - Ácido gama-aminobutírico

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HTA – Hipertensão arterial

ieCA – Inibidor da enzima de conversão de angiotensina

IMC – Índice de massa corporal

NO – Óxido nítrico

NREM – Sem movimento rápido dos olhos

NSQ – Núcleo supraquiasmático

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pressão arterial

PAD - Pressão arterial diastólica

PAS - Pressão arterial sistólica

REM – Movimento rápido dos olhos

1 Introdução

A insónia e hipertensão são duas patologias absolutamente distintas em si, tanto pelos seus sintomas, possíveis complicações e mesmo a nível do tratamento. Isoladamente, tanto a insónia como a hipertensão são doenças de alto-relevo de interesse nas diversas áreas de interesse para profissionais de saúde. A preocupação destas patologias nos cuidados de saúde prende-se não só com a possibilidade de morbilidade e mortalidade cardiovasculares devido a níveis descontrolados de pressão arterial e pelos efeitos da insónia de cansaço diurno ou baixo produtividade mas também pelo facto de que estas doenças podem atingir a população de forma crónica (Saddichha, 2010; Staessen, Juguang, Bianchi e Birkenhäger, 2003).

Estas duas patologias são prevalentes na comunidade e são de vasto interesse no seio da sua classificação como doença de desregulação do sono (insónia) e doença cardiovascular (hipertensão). O interesse do estudo individual destas duas patologias só é suplantado quando se equaciona a ligação destas duas patologias e quando aparecem em simultâneo em indivíduos, especialmente em idosos e obesos, que são das populações mais atingidas tanto pela insónia como por hipertensão (Acelajado, 2010; Jaussent et al, 2011).

Estima-se que em Portugal, a população adulta atingida por HTA seja cerca de 42,1%, acima de 3 milhões de indivíduos (Macedo et al, 2007). É uma doença com particular interesse visto que só em Portugal, a principal causa de morte é dada por doenças cerebrovasculares das quais a HTA é um factor de risco (George, 2012; Iadecolae Davisson, 2009).

Na temática destas duas patologias, é essencial rever a sua definição, quais os sintomas, a sua prevalência na população em geral e identificar quais os factores de risco para o desenvolvimento destas patologias. Devem ser ainda analisados o ciclo sono-vigília, a evolução do sono durante a noite e os sistemas de regulação da pressão arterial de forma a identificar os mecanismos fisiológicos envolvidos.

A abordagem a estas duas patologias requer a análise dos diversos tipos de insónia e hipertensão existentes e a sua articulação com doenças-chave como a apneia do sono. O tratamento farmacológico e não farmacológico destas patologias é também

uma temática importante para a efetiva compreensão desta doença, tendo obviamente em consideração os mecanismos de ação dos diferentes fármacos, as suas contra-indicações e os seus efeitos adversos observáveis, sobretudo no que se refere aos possíveis efeitos colaterais da medicação de uma destas patologias na outra.

Nesta monografia analisar-se-á ainda estudos realizados, precisamente acerca da interação entre insónia e hipertensão e os mecanismos propostos para explicar os efeitos concomitantes destas duas patologias.

1.1 Sono, Desregulações do Sono e suas Consequências

O sono é um componente essencial para a saúde. Contudo a sua definição e o seu funcionamento são assuntos que dividem a comunidade científica. Em geral, o sono pode ser caracterizado como sendo um estado fisiologicamente reversível, tendo como características a redução da mobilidade e a diminuição de respostas a estímulos sensoriais. Ele é todavia um processo ativo e complexo, não apenas um mero estado inerte. É importante assegurar que o sono seja efetivamente benéfico, como tal é fundamental assegurar que o sono tenha uma duração suficiente, que seja um sono com qualidade e num horário próprio. (Meng, 2013; Perry, 2013; Sherwood, 2010)

Apesar da importância do sono, a sua função é desconhecida. É geralmente aceite que o processo de sono é uma etapa de alta importância para o cérebro e que serve para que este consiga recuperar e reparar os processos bioquímicos e/ou fisiológicos sofridos ao longo do dia, enquanto o organismo está desperto, incluindo a reparação de células e tecidos lesados, incluindo por radicais livres. Os processos de regulação do comportamento, criação de memórias e assimilação aprendizagens também ocorrem durante o sono. Crê-se também que o sono é uma etapa importante, uma vez que permite poupar energia. Verifica-se que indivíduos com privação de sono têm um gasto de energia diário superior a quem tem um sono normal. (Sherwood, 2010; Jung, 2011)

Contudo nem sempre estes factores são mantidos. Normalmente um adulto deve, em média, dormir sete a oito horas por dia enquanto os adolescentes devem dormir nove horas por dia. Todavia, nos Estados Unidos da América, verificou-se que 35% dos

adultos dormiam em média menos que sete horas por dia, enquanto perto de 70% dos adolescentes no ensino secundário dormiam menos que oito horas por noite. No adulto as razões para a perda de sono prendem-se sobretudo devido ao estilo de vida, trabalho por turnos ou devido a distúrbios de sono. Já os adolescentes perdem geralmente horas de sono devido ao uso excessivo de redes sociais ou outras tecnologias e geralmente, nos mais jovens, devido a sintomatologia depressiva, associada por vezes a conflitos com a família ou escola. (Perry, 2013)

Os processos fisiológicos que ocorrem durante o sono são variados e de grande importância para a saúde. Sabe-se que durante o sono ocorrem processos de regulação metabólica, consolidação de memórias, repouso do cérebro, regulação das emoções e também processos de aprendizagem. (Perry, 2013) Tendo em conta estes importantes processos e o facto de que o ser humano em média dorme até um terço do tempo da sua vida revela a importância da manutenção de um sono saudável. A desregulação do sono, ou a sua negligência podem causar problemas de saúde graves. (OMS, 2004)

(Sahar e Sassone-Corsi, 2009) referem que uma desregulação do ciclo sono-vigília pode levar ao crescimento de tumores, uma vez que o crescimento celular, a reparação do dano nas cadeias de DNA e as respostas celulares subsequentes, assim como o metabolismo e energia da célula dependem de processos naturais que ocorrem em melhor qualidade quando existe um ritmo circadiano estável. Contudo ainda não há provas concretas que uma alteração nos processos metabólicos circadianos possam efetivamente ser a origem do cancro. A alteração dos processos metabólicos devido a uma alteração no sono e conseqüente alteração do ciclo circadiano pode ainda ser o causador de doenças como a diabetes do tipo II (Huang, 2011).

Outros estudos sugerem ainda que os distúrbios de sono como a apneia obstrutiva do sono, a privação de sono e mesmo trabalhar por horários de turnos podem estar relacionados com o síndrome metabólico, caracterizado por obesidade abdominal, alto valor de triglicéridos, diminuição das lipoproteínas HDL, aumento da glucose no sangue e aumento da pressão arterial. (Wolk, 2006)

Estão descritos também efeitos nefastos ao nível psicológico. Num estudo conduzido, verificou-se que existe uma associação entre os distúrbios de sono e tendências e pensamentos de suicídio. (Pigeon, Pinquart e Conner, 2012)

Além destas graves patologias, as doenças relacionadas com o sono podem ainda influenciar o dia-a-dia, uma vez que afetam o normal desempenho humano inclusive a nível educacional e ocupacional, ocorrendo frequentemente défices de atenção, vigilância e de cognição, afetando deste modo a memória e a capacidade de decisão. (Institute of Medicine, 2006) Estes efeitos podem ainda ser a causa de incidentes potencialmente fatais. Estima-se que pelo ano 2020 2,3 milhões de pessoas terão falecido em acidentes com veículos motorizados, em que de 230000 a 345000 terão falecido devido a efeitos de sonolência e fadiga causados por distúrbios de sono. (Ferrie, 2011)

Os distúrbios de sono são por isso condições que podem causar diversas outras patologias no ser humano. Destes distúrbios, a insónia é o mais prevalente, afetando milhões de pessoas em geral. (Morin e Benca, 2012) Por outro lado, uma das consequências dos distúrbios de sono é a hipertensão, uma doença crónica, de prevalência considerável em todo o mundo e que leva não só em gastos para a saúde no seu tratamento como também traduz em elevadas taxas de mortalidade, sendo o principal factor de risco para a morte por eventos cardiovasculares. (Dufton, 2011)

Assim, o estudo destas duas patologias e dos seus tratamentos permite verificar de que forma se relacionam e o que prever a longo prazo.

1.2 Ciclo circadiano

O ciclo circadiano é um fenómeno complexo, onde ocorre uma sincronização fisiológica e comportamental com o dia solar. (Morris, Aeschbach e Scheer, 2012a)

É um fenómeno comum não só ao Homem como a uma multitude de organismos, quer unicelulares quer em mais complexos, como plantas e mamíferos. A duração do ciclo é em si constante, aproximadamente 24 horas, independentemente de ações de diferentes estímulos. Contudo é possível provocar um “ajuste” do ciclo circadiano normal através de certos estímulos. Nestas alterações, pode haver um desajuste onde o dia biológico ou a noite biológica se desencontram com a duração do dia natural ou noite natural. Estas alterações no ciclo circadiano implicam alterações fisiológicas, hormonais e comportamentais o que inclui a propensão para um indivíduo adormecer. O ciclo circadiano é por isso um factor de importância elevada no ciclo

sono-vigília e alterações do sono podem dever-se a alterações do ciclo circadiano. (Morris, Aeschbach e Scheer, 2012a; Richardson, 2005)

A unidade central do ciclo circadiano é o núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado no hipotálamo, composto por milhares de neurónios (variando entre os 45 a 50 mil). A sua importância é singular: uma vez lesionado, este núcleo pode deixar de exercer as suas normais funções biológicas e pode assim destruir o ciclo circadiano em termos fisiológicos e comportamentais. (Morris, Aeschbach e Scheer, 2012a) Contudo o relógio interno não funciona somente com o núcleo supraquiasmático. Praticamente todas as células periféricas possuem um ciclo circadiano que podem trabalhar independentemente desta região central; no entanto é graças ao núcleo supraquiasmático que existe uma sincronização em todo o organismo, importante para a coordenação central e periférica do relógio biológico circadiano. (Morris, Young e Scheer, 2012b) (Huang, 2011)

Estes ritmos circadianos são despoletados e são ao mesmo tempo regulados a nível genético através da ação de importantes grupos de genes, como os genes Clock, Bmal1, Cry1 e Cry2 e também os genes Per1, Per2 e Per3.

Como foi referido, o ciclo circadiano não funciona exatamente durante 24 horas e uma vez que a duração do ciclo em si não varia, cabe ao organismo ajustar o ciclo caso haja necessidade. Um dos elementos mais importantes para a regulação do ciclo circadiano é a luz. (Morris, Young e Scheer, 2012b)

Num caso normal, onde um indivíduo sem distúrbios de sono acorda e realiza as suas atividades em conformidade com a luz solar, o ciclo circadiano estará a ser regulado pela luz solar e assim estará alerta e capaz para realizar as tarefas ao longo do dia e, há medida que a luminosidade diminui, a atividade do indivíduo também diminui, de forma a coincidir a noite com a altura de dormir. (Gooley, 2008)

Outros exemplos de reguladores externos do ciclo circadiano são o exercício físico, a alimentação, a temperatura e a melatonina. (Morris, Aeschbach e Scheer, 2012a)

As alterações ao nível do ciclo circadiano possuem interesse em relação às consequências fisiológicas e endócrinas que podem ocorrer com uma desregulação deste processo. Sabe-se que o ciclo circadiano afeta os eixos hipotálamo-hipófise-adrenal,

podendo-se esperar flutuações dos níveis de cortisol e adrenalina, e hormonas do sistema hipotálamo-hipófise-tiróide. A melatonina é também uma hormona relacionada com o ciclo circadiano. Esta hormona é libertada em menor quantidade durante o período noturno à medida que se envelhece, o que pode potenciar desregulações do ciclo circadiano. (Morris, Young e Scheer, 2012b)

Devido à polivalência de mecanismos e sistemas regulados por este relógio biológico, controlado a nível autónomo e com profundas influências externas, este ciclo tem um pesado factor de relevância na temática dos distúrbios de sono e problemas cardiovasculares.

1.3 Etapas do sono

O sono não é um processo fisiologicamente inalterado. Na verdade, o sono possui fases distintas. A própria entrada no sono (tempo de latência para o sono) tem como características progressivas alterações graduais no comportamento e na psicologia individual, incluindo a diminuição da capacidade sensorial em relação a cheiros, sons e capacidade de visualização. Uma das formas de análise clássica de acompanhamento do sono e que permitem visualizar estas importantes etapas é dada pelo uso do electroencefalograma. Outros métodos de estudo do sono incluem a eletromiografia e a electrooculografia. (Uchida, 2012) (Chokroverty, 2009)

Em termos gerais, o sono caracteriza-se por duas importantes etapas: o sono REM e não REM (NREM). Estas etapas, em casos normais, são cíclicas em cada 90 a 110 minutos durante o sono. Inicialmente, após o período de latência do sono, entra-se num sono NREM. Este tipo de sono é o mais predominante, ocupando até 80% do tempo total de sono. (Chokroverty, 2009)

Apesar de ser possível verificar os fenómenos de sono REM e NREM, os seus papéis específicos não são bem conhecidos. (Grosmark, 2013)

Dentro do sono NREM há etapas específicas, cuja própria classificação é divergente. No sono NREM existem 4 divisões, pelos critérios de Rechtschaffen e Kales. São estas as fases S1, S2, S3 e S4. O sono NREM possui ainda outros critérios da *American Academy of Sleep Medicine*, que sugere a divisão do sono NREM em fases N1 (equivalente ao S1), N2 (equivalente ao S2) e N3 (equivalente a S3 e S4). Estas fases de sono são inicialmente progressivas (indo de S1/N1 a S4/N3) e depois revertem. Há medida em que se avança nestas fases de sono o indivíduo estará cada vez mais afastado do estado desperto. (Moser,2009)

Durante a fase S1 ou N1, o corpo está em repouso, com nenhuns ou raros movimentos oculares. Os músculos encontram-se, no geral, em estado de contração ligeira. Nesta fase, a atividade cerebral é semelhante a quem acabou de acordar. No total, esta etapa corresponde de 3 a 8% do tempo total de sono (Brown, 2012) (Velayos, 2007) (Chokroverty, 2009)

Já a fase S2 ou N2 é a mais longa de todo o processo de sono, ocupando até 55% do tempo total de sono. O seu início dá-se, em média, 10 minutos após o início da fase anterior e dura cerca de 30 minutos. (Chokroverty, 2009)

Por último as fases S3 e S4 ou N3 correspondem ao sono profundo. É durante este intervalo do sono (que dura 15 a 20% do sono total) que as respostas a estímulos exteriores são mínimas. É também nesta altura do sono que podem ocorrer pesadelos. (Chokroverty, 2009) (Sherwood, 2010)

O sono REM ocorre durante cerca de 20% do tempo total de sono. Durante este período ocorrem fenómenos de movimentos rápidos dos olhos e de atonia do músculo esquelético. Na verdade, verifica-se que neste estado não existe movimento além dos músculos dos olhos. Também é nesta fase em que podem ocorrer sonhos. Contudo, o fenómeno de movimento dos olhos não reflete a presença ou intensidade do sonho, sendo um fenómeno independente. Também se verifica nesta altura de sono algumas oscilações do ritmo cardíaco e respiratório. No geral, a duração da etapa REM do sono é, durante o sono normal, inferior que os fenómenos NREM e podem ser acompanhados por breves períodos onde o indivíduo pode efetivamente despertar. Ao contrário das outras etapas do sono, os padrões do electroencefalograma durante a fase REM do sono mostram um padrão semelhante com o estado de um indivíduo desperto e de olhos abertos. A função biológica do sono REM não é ainda conhecida, mas crê-se que este

sono tenha importância nos fenômenos de desenvolvimento do cérebro, formação de memórias e de fenômenos de plasticidade e excitabilidade neural. (Sherwood, 2010) (Vyazovskiy, 2014).

1.4 Alterações do sono com a idade e suas patologias associadas

À medida que se envelhece ocorrem alterações quer no ciclo circadiano, quer no próprio processo de sono. Uma grande parte dos distúrbios de sono são mais comumente diagnosticados em populações mais idosas. Verifica-se que o ritmo circadiano altera-se com a idade, havendo uma menor produção de melatonina e nos processos de manutenção da temperatura corporal. Além disso existe degeneração neural do NSQ que promove a diminuição da amplitude do ritmo circadiano, podendo causar sonolência durante o dia e períodos em que se acorda a meio da noite. (Schmidt, Peigneux e Cajochen, 2012; Roepke e Ancoli-Israel, 2010)

Verifica-se ainda que enquanto se envelhece, são mais comuns os episódios de despertar precoce. Estes eventos são consequência da maior fragilidade da consolidação do sono NREM, sobretudo com a diminuição do sono NREM N3. (Cajochen, Münch, Knoblauch, Blatter e Wirz-Justice, 2006)

O tempo total de sono diminui também à medida que se envelhece e o período de latência do sono é maior. É comum que devido aos fenômenos de sono fragmentado durante a noite que a população mais idosa recorre a períodos de sestas durante o dia. (Wolkove, Elkholy, Baltzan e Palayew, 2007)

Também com a idade aumenta a prevalência de alterações mentais como depressão, sentimento de solidão e ansiedade. A insônia é um sintoma que muitas vezes acompanha estas alterações mentais. (Birrer e Vemuri, 2004)

O distúrbio do sono REM é outra patologia do sono que tem uma incidência bastante mais presente nos homens a partir dos 40 anos. Esta doença apresenta alguns sinais clínicos como a vocalização anormal durante o sono (pode ocorrer vocalização durante o sono REM e NREM de um indivíduo saudável contudo neste distúrbio o doente muitas vezes grita e fala de forma que por vezes contrasta com a sua normal

vocalização quando acordado. A atividade motora também está afetada: o doente pode andar, correr ou saltar durante o sono e conseqüentemente pode ficar ferido ao cair da cama ou colidir com objetos. É ainda importante notar que esta patologia de sono pode ser um prelúdio para outras doenças como a Doença de Parkinson. (Boeve, 2010)

Outra doença do sono com maior incidência na população mais idosa é a apneia do sono, tanto obstrutiva como central. (Chowdhuri e Badr, 2010; Punjabi, 2008) Em ambas as doenças, o fluxo do ar é interrompido devido à diminuição do esforço respiratório (apneia do sono obstrutiva) ou devido a desregulações do controlo respiratório a nível cerebral (apneia do sono central). (Eckert, Jordan, Merchia e Malhotra, 2007) As conseqüências desta doença são variadas e incluem sonolência diurna, diminuição das capacidades cognitivas, maior incidência de acidentes motores e problemas neuroendócrinos, incluindo fenómenos de secreção anormal do péptido natriurético atrial e disfunção do eixo hipófise-gónadas, podendo provocar diminuição da libido. (Gurubhagavatula, 2010).

1.5 Circulação sanguínea e Pressão arterial

A circulação sanguínea é um processo fisiológico importante. Os seus objetivos principais são o transporte de nutrientes para os diversos tecidos, transportar produtos da degradação celular e também serve como forma de transporte de hormonas. No geral, a circulação sanguínea permite a sobrevivência e normal funcionamento dos tecidos do corpo humano, onde o sangue arterial transporta os nutrientes desde o coração até aos tecidos periféricos e o sangue venoso recolhe os produtos do metabolismo. (Guyton e Hall, 2011).

Para haver circulação do sangue, é necessário que exista um fluxo de sangue pelos vasos sanguíneos. Este fluxo é matematicamente calculado pelo quociente do gradiente de pressão pela resistência do vaso. Logo é necessário que haja um gradiente de pressão positiva para que o sangue flua continuamente ao longo do vaso (Sherwood, 2010).

A circulação do sangue dá-se por vasos sanguíneos. O sangue arterial viaja por artérias e arteríolas. As artérias recebem o sangue após a sua expulsão pelo coração e têm a capacidade de transportar o sangue em condições de alta velocidade e pressão, tendo paredes espessas e elásticas. As arteríolas são ramificações das artérias e servem para controlar o fluxo de sangue para os capilares, através da modulação da sua pressão. Elas podem relaxar ou contrair para controlar este fluxo devido à ação das suas paredes. Já nos capilares é realizado o intercâmbio de substâncias, como fluídos, nutrientes, hormonas e electrólitos. As vénulas recebem o sangue oriundo dos capilares e eventualmente agregam até formarem veias, que como recebem sangue com pressão claramente inferior à do sangue arterial, são menos elásticas e espessas e contêm a maior parte do sangue em cada momento, possuindo ainda válvulas que impedem que o sangue flua no sentido contrário ao que é suposto, isto é, até ao coração. Este retorno venoso é influenciado pelo aumento do ritmo respiratório e atividade do músculo-esquelético. O aumento do retorno venoso aumenta também o volume sistólico. (Guyton e Hall, 2011; Sherwood, 2010)

Como foi referido, o fluxo de sangue necessita que haja pressão. Um dos aspectos mais importantes para caracterizar o fluxo de sangue é a pressão sanguínea, definida como a força que o sangue exerce contra a parede do vaso. Por seu lado, a pressão arterial e a viscosidade sanguínea, dada pelo hematócrito, não aparentam estar relacionados em estados fisiologicamente normais (Vázquez, 2011). É importante notar que o fluxo de sangue nunca é igual ao longo de dois pontos do vaso, ou de outra forma a pressão nesses dois pontos seria igual e não haveria fluxo de sangue. (Sherwood, 2010) A variação do fluxo sanguíneo dá-se através de eventos cardíacos, a sístole e diástole, onde é a sístole do ventrículo esquerdo que proporciona a velocidade ao sangue quando este efectua a grande circulação para os tecidos periféricos. Tal ocorre devido aos fenómenos de contração isovolumétrica (quando o ventrículo esquerdo contrai sem que haja a alteração do volume de sangue) e a fase de ejeção (quando a pressão ventricular excede a pressão aórtica, a válvula aórtica abre e o sangue é ejetado, sob pressão, do coração). É durante a fase de diástole cardíaca que o coração relaxa parcialmente e como tal a pressão arterial é mínima neste ponto. (Fukuta e Little, 2008)

As pressões ao longo do sistema circulatório variam, dependendo da fase do ciclo cardíaco. Este efeito é particularmente verificável nas artérias (onde a pressão do sangue é superior). De uma forma matemática, a pressão arterial é igual ao produto do

débito cardíaco pela resistência vascular periférica. Esta pressão pode ser medida, por esfigmómetro onde a unidade é o mmHg. Numa situação não patológica, a pressão arterial diastólica pode ir até aos 90 mmHg (não inclusive) e a sistólica até aos 140 mmHg (não inclusive). (Iaizzo, 2005).

1.6 Regulação da pressão arterial

A regulação da pressão arterial é um fenómeno importante para a circulação sanguínea, uma vez que o organismo necessita por vezes de aumentar ou diminuir a pressão arterial.

A curta duração, a pressão arterial pode ser regulada pelo Sistema Nervoso Central e pelo eixo renina-angiotensina-aldosterona (ERAA). Já a longo termo a regulação da pressão arterial é dada por ação do rim. Ao nível do sistema nervoso, temos os barorreceptores, presentes na carótida e na crossa da aorta, que causam estimulação vagal que induz a bradicardia através do funcionamento do Sistema Nervoso Autónomo Parassimpático quando a pressão arterial está anormalmente alta. Caso a pressão esteja baixa, cabe aos recetores enviar a sinalização ao Sistema Nervoso Autónomo, provocando taquicardia, promovendo a libertação de vasopressina e do peptídeo natriurético atrial. Cabe também ao Sistema Nervoso Autónomo simpático a libertação de renina, que é um dos mecanismos de regulação da pressão arterial de longa duração (Chopra, Baby e Jacob, 2011). A imagem 1 mostra em que medida o Sistema Nervoso Autónomo, quer Simpático, quer o Parassimpático, afetam a pressão arterial. A figura 1 representa os efeitos da estimulação simpática e parassimpática.

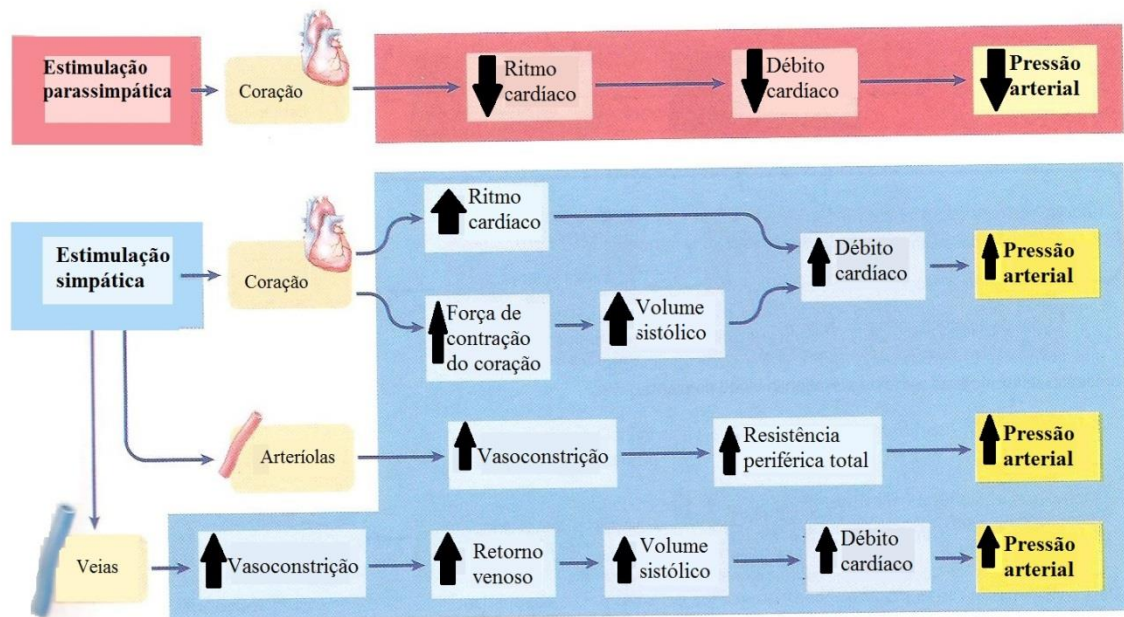


Figura 1: Contribuição da estimulação simpática e parassimpática para o aumento ou diminuição da pressão arterial. Imagem adaptada de Sherwood, 2010.

O ERAA é um eixo importante na regulação da pressão arterial a longo termo. A renina é um enzima produzido pelos rins e possui um substrato, o angiotensinogênio, que é convertido em angiotensina I. Este produto é seguidamente convertido em angiotensina II pelo enzima conversor de angiotensina. A ação fisiológica da angiotensina II permite um aumento da pressão arterial, sendo ela um vasoconstritor e permite também a liberação de aldosterona do córtex adrenal, o que permite a reabsorção de sódio e liberação de catecolaminas. (Andersen, 2009)

No sistema endotelial, o óxido nítrico (NO) é um componente importante, não só devido ao seu poder de vasodilatação como também de agregação e adesão dos leucócitos. Também é importante para a proliferação celular. Crê-se ainda que tem um efeito redutor dos níveis de glucose do sangue. É originada pelo grupo de enzimas óxido sintetase. (Ayub, Ayub, Khan, Dar, Andrabi, 2011)

As endotelinas (ET) têm um papel na regulação da pressão arterial e da homeostase do sódio. A ET-A aumenta a pressão arterial ao provocar vasoconstrição, aumento da liberação de catecolaminas e aumento da força das contrações cardíacas. Por outro lado, a ET-B diminui a pressão arterial ao promover a produção de NO, inibir a reabsorção de sódio e água no rim e também através de mecanismos de inibição das catecolaminas e da renina. Estes efeitos nem sempre são verificados e na verdade as ET-B podem aumentar a pressão arterial, assim como bloqueadores da ET-A também o

podem fazer. É um sistema complexo que necessita de ser estudado. (Kohan, Rossi, Inscho e Pollock, 2011)

Os péptidos natriuréticos podem ser classificados em péptidos natriuréticos atriais (ANP), péptidos natriuréticos tipo B (BNP), de tipo C (CNP) e ainda de tipo D (DNP). O ANP e BNP conseguem diminuir a pressão arterial devido às suas funções de inibição do ERAA, inibição da resposta do Sistema Nervoso Autónomo simpático. Têm ainda ação na regulação da proliferação e crescimento celular, evitando processos de hipertrofia cardíaca. (Molkentin, 2003; Pandit, Ghosh, Mukhopadhyay e Chowdury, 2011)

Existem também os péptidos da neuro-hipófise que regulam vários processos a nível autónomo, incluindo a pressão arterial. Em termos de regularização da pressão arterial, há que considerar a ação de dois péptidos: a vasopressina e oxitocina. A vasopressina exerce ações de vasoconstrição, mas provoca ainda a glicogenólise no fígado, adesão das plaquetas, promove ainda a secreção celular de angiotensina II e reabsorção de água. A oxitocina, por seu lado, é conhecida pelos seus fenómenos de contração do miométrio, produção de prostaglandinas no endométrio e ejeção de leite da glândula mamária. O efeito da oxitocina nos vasos sanguíneos não está perfeitamente esclarecido, tendo um poder vasoconstritor inferior à vasopressina mas ao mesmo tempo promove a vasodilatação quando há contração vascular e é vista como uma hormona anti-stress que pode mesmo promover a saúde do músculo cardíaco e promover a eliminação de sódio. No entanto o papel da oxitocina na patologia cardiovascular ainda não está bem definido. (Japundžić-Žigon, 2013)

A adrenomodulina é também um péptido que além de regularizar a pressão arterial, protege os órgãos em casos de hipoxia ou sepsis. A sua ação na regulação da pressão arterial prende-se com o seu efeito inibidor da sede, a capacidade que tem em diminuir a necessidade de consumo de sal e diminuição da atividade simpática. Em casos de pressão arterial alta, este péptido encontra-se em maiores concentrações no sangue. (Li et al, 2006)

A substância P, agonista do recetor das neuroquininas-1, tem função de regulação a nível da função renal e cardíaca, tendo capacidades de vasodilatação e efeito

limitado no ritmo cardíaco e da contração do coração. (Chopra, 2011; Wang e Wang, 2012)

Em relação ao poder regulatório das calcitoninas, temos o particular caso da elcatonina, capaz de não só aumentar o fluxo sanguíneo e baixar a pressão arterial como também inibir as dores relacionadas com a osteoporose. Verificou-se que a elcatonina é capaz de baixar tanto a pressão sistólica como a diastólica. (Nagai, Sakamoto, Munechika, Kubota e Inagaki, 2013)

O sistema das quininas é um sistema conhecido. O substrato, quinogénio é convertido em dois péptidos ativos, calidina e bradicinina. Este sistema permite regularizar não só a pressão arterial como também os processos inflamatórios, devido ao seu efeito das bradicininas em aumentar a vascularidade dos tecidos e causar vasodilatação localizada na aorta, útero, uretra e nos intestinos. (Golias, Charalabopoulos, Stagikas, Charalabopoulos e Batistatou, 2007)

Relativamente à fosducina, este gene codifica a proteína do mesmo nome, que está presente nos gânglios simpáticos permite aumentar a pressão arterial devido aos fenómenos de vasoconstrição e aumento do ritmo cardíaco especialmente em situações de stresse. (Grassi, 2009)

A leptina é uma hormona produzida quase exclusivamente por adipócitos que consegue regular o apetite e o peso, através de fenómenos de ativação simpática. Considerada uma hormona com efeito marcante contra a obesidade, verificou-se que na verdade a ação desta hormona pode ser diminuída no seu efeito de regulação de peso e apetite por mecanismos de resistência a esta hormona. A nível do rim, esta hormona provoca vasoconstrição pela ativação simpática mas promove também a libertação de NO o que causa vasodilatação. A nível crónico, altas concentrações de leptina podem levar a retenção de sódio devido à vasoconstrição renal, o que pode provocar um aumento da pressão arterial, além do efeito esperado pela ativação simpática (Bravo, Morse, Borne, Aguilar e Reisin, 2006). Os mecanismos fisiológicos da regulação da pressão arterial encontram-se resumidos na Figura 2

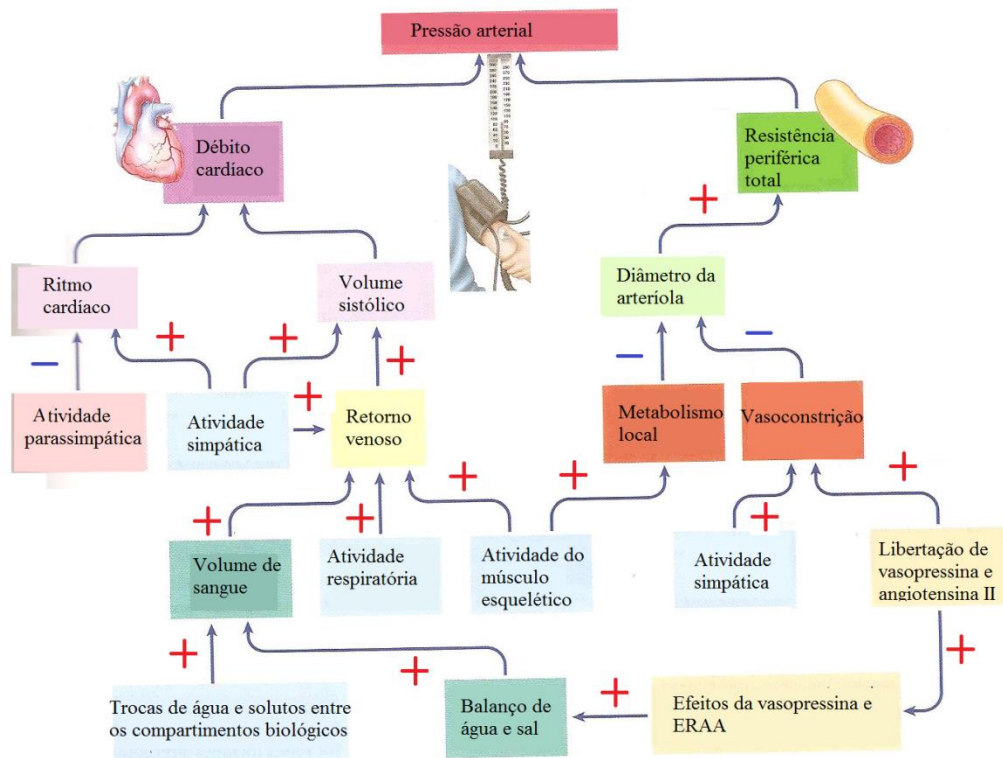


Figura 2: Mecanismos fisiológicos envolvidos no controlo da pressão arterial. Uma maior resposta dos processos fisiológicos envolvidos pode criar um aumento ou diminuição da pressão arterial. Adaptado de Sherwood, 2010

2. Insónia

2.1 Insónia: Definições e diagnóstico

Historicamente a insónia tem sido vista tanto como um distúrbio como também sintoma. É também um problema de sono com bastante peso na comunidade. A sua manifestação possui variações, isto é, pode ser classificada por diferentes tipos, como por exemplo pela sua duração clínica e pela sua etiologia (ex: pode ser um problema de saúde mental, condição médica ou ser um distúrbio de sono por si só). Devido a estas variantes características da insónia, a sua própria definição pode ser divergente e, por vezes, interpretada não no seu sentido científico, mas numa interpretação prática onde muitas vezes se identifica casos de insónia através de respostas afirmativas a inquéritos acerca da dificuldade que se tem a adormecer ou em ter um sono ininterrupto. (Mai e Buysse, 2008; Roth, 2007)

Na literatura, por outro lado, os critérios de definição de insónia muitas vezes não são consensuais. A Classificação Internacional de Doenças, publicada pela OMS define por seu lado que a insónia é “Uma condição de sono de insatisfatória qualidade e/ou quantidade, que perdura por um período de tempo considerável e inclui a dificuldade em adormecer, dificuldade em permanecer a dormir ou despertar precoce.” A mesma definição reconhece que esta condição é muitas vezes um sintoma de diversos outros distúrbios. Nestes casos, considera-se que se trata de um caso de insónia se esta domina o quadro clínico. (Organização Mundial de Saúde, 2010)

Outra definição vem da Classificação Internacional de Distúrbios de Sono 2, que classifica a insónia como “dificuldade em iniciar o sono, mantê-lo, acordar muito cedo ou ter um sono cronicamente pouco restaurador ou de pouca qualidade” sendo que estes problemas ocorrem independentemente das circunstâncias e oportunidades adequadas para iniciar o sono. Deve ainda apresentar sintomatologia diurna como consequência da fraca qualidade de sono. Tabela 1. (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

O Manual de Diagnóstico e Estatística IV Revisto da *American Psychiatric Association* por seu lado define a insónia como: “dificuldade em iniciar ou manter o sono ou ter um sono não restaurador por, pelo menos, um mês. Este distúrbio de sono causa alterações significativas” como sociais e ocupacionais. Também nesta definição, este distúrbio não pode ocorrer exclusivamente com outros distúrbios mentais, outros distúrbios de sono e não pode resultar do efeito fisiológico da medicação. (American Psychiatric Association, 2000)

Para alguns autores, a insónia também pode ser vista como “dificuldade repetida no início do sono, na sua duração, consolidação ou na qualidade em que o sono ocorre, apesar da oportunidade e tempo adequados para o sono e tem como consequência prejuízo ao longo do dia”. (Chokroverty, 2009).

| Sintomatologia diurna da insónia | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fadiga • Falta de atenção ou memória • Disfunção social ou vocacional ou fraco desempenho escolar • Distúrbios de humor ou irritabilidade • Sonolência diurna | <ul style="list-style-type: none"> • Redução de motivação ou iniciativa • Propensão a erros ou acidentes • Stresse • Dores de cabeça • Sintomas gastrointestinais |

Tabela 1: Sintomatologia diurna da insónia. A definição de insónia pela Classificação Internacional de Distúrbios de Sono 2 exige que esteja presente pelo menos um destes sintomas.

A interpretação das diversas definições de insónia pode efetivamente complicar a estimativa da população diagnosticada com a doença. Dados de estudos efetuados em populações estudadas de vários países indicam que aproximadamente 30% dos indivíduos tinham um ou mais sintomas relacionados com a insónia, em termos de fraca qualidade e/ou quantidade de horas de sono. Contudo, se os sintomas diurnos servirem como critério de diagnóstico da insónia, então a estimativa da população afetada era de aproximadamente 10%. (National Institutes of Health, 2005) Os sintomas diurnos, num indivíduo que se queixa de insónia, são importantes porque não está cientificamente comprovado se um indivíduo consegue determinar com exatidão os períodos de latência de sono ou os períodos em que permanece acordado durante a noite, o que é um problema já que o diagnóstico da insónia muitas vezes se baseia no relato do doente, além do seu historial clínico, exame físico e queixas de familiares ou cuidadores de saúde. (Roth, 2007; National Institutes of Health, 2005)

Existem outras formas para diagnosticar com maior precisão casos de insónia. (Merrigan e Buysse, 2013)

Um exemplo é a utilização de diários de sono. Estes diários são feitos pelo doente, onde este descreve os seus hábitos regulares de sono, incluindo ainda as horas que dormiu e acordou, os sintomas que sofre, quer à noite quer ao longo do dia. Idealmente, o doente deve iniciar o seu diário de sono uma semana antes de iniciar qualquer tratamento para a insónia e deve continuar a utilizá-lo enquanto está a ser tratado, o que permite documentar o ciclo sono/vigília do doente e permite assim

ultrapassar os possíveis vieses vindos do relato do doente, além de se poder verificar a efetividade da terapêutica na patologia do doente. (Merrigan, 2013; Chokroverty, 2009)

Outro exemplo é o estudo do sono por polisomnografia, permitindo verificar os momentos em que o indivíduo está acordado e a dormir, possibilitando assim a compreensão de como se dá a evolução do sono do doente durante a noite. É mais usual a utilização da polisomnografia em casos de suspeita de outros distúrbios de sono, como a apneia do sono e a síndrome das pernas inquietas, especialmente tendo em conta que é um procedimento de elevado custo e a utilização de elétrodos pode na verdade alterar o normal sono do indivíduo. (Merrigan, 2013; American Sleep Association, 2007; National Institutes of Health, 2005)

Também existe a possibilidade de detetar insónia através da actigrafia. É utilizado um aparelho no pulso ou tornozelo do indivíduo, o actígrafo, que é capaz de identificar se se está a dormir ou acordado através do movimento dos membros, ou da sua ausência. Apesar de não ser possível com este aparelho determinar a arquitetura do sono, ou seja, identificar as diferentes fases do sono, é possível verificar o tempo em que se permanece acordado após o período de latência do sono, o número total de vezes que se acorda durante o sono, o tempo total do sono e a eficácia do sono (o quociente entre o tempo que se dorme pelo tempo de permanência na cama). Infelizmente este aparelho não é capaz de medir o período de latência do sono ao mesmo nível que a polisomnografia. No geral, o uso da actigrafia na insónia ainda não está inteiramente bem estabelecido. Apesar da sua maior comodidade, nem todos os aparelhos são iguais e os algoritmos podem também divergir, o que pode originar diferentes resultados. (Lichstein et al, 2006; Chokroverty, 2009)

Como a definição de insónia pode variar de manual para manual e os meios de diagnóstico da insónia podem ser impraticáveis ou inconclusivos, as estimativas da prevalência da insónia podem variar.

2.2 Prevalência da insónia segundo as diferentes definições

(Morin, LeBlanc, Daley, Gregoire e Mérette, 2006) conduziram um estudo, utilizando os critérios da OMS e do Manual de Diagnóstico e Estatística IV Revisto, onde verificaram que 29,9% da população inquirida tinha pelo menos um sintoma de insónia pelo menos 3 noites por semana e 9,5% podiam efetivamente ser classificados como doentes com insónia segundo os dois critérios.

Os dados do *National Institutes of Health*, em que 30% da população mostra sintomas de insónia e, apesar de a estimativa deste organismo utilizar a presença de sintomatologia diurna de insónia como critério de diagnóstico, o *National Institutes of Health* indica que 10% da população pode ser diagnosticada com insónia. (National Institutes of Health, 2005)

Outro estudo, usando unicamente a definição do Manual de Diagnóstico e Estatística IV Revisto concluiu que 9,8% da população inquirida podia ser diagnosticada com insónia. (Ohayon e Reynolds, 2009).

Contudo, a análise de um estudo realizado na Coreia do Sul mostra que utilizando diversas definições no mesmo estudo pode-se obter prevalências diferentes. Se a frequência de três noites por semana for um fator na classificação de insónia então o estudo indica que 17% da população é afetada pela doença. Contudo, usando o fator da dificuldade em manter o sono, a prevalência de insónia na população analisada decresce para 11,5%. Segundo os critérios da DSM-IV, somente 5% da população estudada sofre de insónia (Mai e Buysse, 2008).

2.3 Fatores de risco da insónia

A insónia é uma doença que pode afetar a população em geral, contudo existem grupos demográficos mais suscetíveis a esta doença. Em modo geral, o sexo feminino parece ser mais afetado. O risco relativo para as mulheres terem insónia é 41% superior em comparação com os homens. (Zhang e Wing, 2009)

Foi também observado que o estado mental é bastante importante. Verificou-se que existe uma relação próxima entre a existência de distúrbios mentais e insónia, apesar de não estar bem estabelecido se é a insónia que causa distúrbios mentais ou vice-versa. A idade é também um fator de risco. Investigou-se que a população idosa tende a sofrer mais de insónia que a população mais jovem. Este facto mais a maior prevalência de insónia nas mulheres sugere que as alterações hormonais pós-menopausa podem ser responsáveis por este efeito. (Hale et al, 2009; Wolkove, Elkholy, Baltzan e Palayew, 2007) Um estudo realizado com 772 indivíduos revelou que aqueles que sofriam de insónia tinham uma maior prevalência de depressão e ansiedade (Taylor, Lichstein, Durrence, Reidel e Bush, 2007). Noutro estudo, 1395 indivíduos foram estudados quanto à associação entre insónia e problemas mentais e concluiu-se que a curta duração de sono e problemas mentais estão associados a formas de insónia mais persistentes (Vgontzas et al, 2012).

Outros fatores de risco importantes são o stresse, trabalhos por turnos rotativos ou noturnos e o *jet lag* associado a viagens de longa distância. (Merrigan, 2013).

Também há estudos que indicam que doentes idosos com insónia possuem um risco acrescido de desenvolver a doença de Alzheimer (Osorio et al, 2011).

2.4 Impacto social e económico da insónia

A insónia é uma doença que não só acarreta consequências para o indivíduo como também para a comunidade. Verifica-se que esta patologia tem um impacto nas capacidades cognitivas e físicas dos indivíduos afetados, reduzindo efetivamente a sua qualidade de vida e tendo consequências laborais como diminuição da produtividade, perda de rendimentos, maior propensão a acidentes com veículos motorizados e maiores períodos de ausência do emprego (verifica-se que tal sucede em casos em que a insónia é acompanhada de depressão). É também verificado que a perda de qualidade de vida é agravada caso haja co morbidade de insónia com outras patologias presentes. Contudo, para uma melhor compreensão do impacto da insónia em termos sociais e económicos é importante haver uma regulação e uniformização dos meios e critérios de diagnóstico (Wade, 2010).

As condições de trabalho são importantes, uma vez que se acredita que as condições de ruído, luz, calor e o próprio contexto psicológico no meio laboral possam contribuir para a insónia (Metlaine, Leger e Chodat, 2005).

Estudos do impacto financeiro da insónia globalmente são raros. Contudo (Walsh, 2004) indica que nos Estados Unidos da América, o custo avaliado devido a períodos de dispensa laboral devido a insónia pode chegar aos 57 mil milhões de dólares por ano.

2.5 Fisiopatologia da insónia

Inicialmente, o prelúdio da insónia dá-se por um estado de excitação do organismo durante o dia, resultando numa hipervigilância que acompanha o indivíduo inclusive até à suposta altura do sono normal. Existem modelos cognitivos e fisiológicos que explicam o mecanismo da insónia. O modelo cognitivo indica que a insónia pode ocorrer devido a um excesso de fatores stressantes que preocupam o indivíduo e dificultam a entrada no sono ou o retorno do sono após acordar. A própria incapacidade de sono do indivíduo é considerada também um fator stressante para entrar no sono (Roth, 2007).

O modelo fisiológico indica que existem alterações bioquímicas importantes a serem consideradas para a fisiopatologia da insónia. O metabolismo encontra-se acelerado em indivíduos com insónia e o ritmo cardíaco encontra-se mais elevado (Roth, 2007). Verifica-se também que os níveis de ACTH e cortisol se encontram aumentados e que existe um efetivo desequilíbrio, por aumento de neurotransmissores excitatórios (como a noradrenalina, hipocretina, acetilcolina, dopamina e serotonina) em comparação com neurotransmissores que induzem o sono como o GABA e adenosina, o que pode originar o estado excitatório do organismo nos momentos em que deveria estar a dormir. (Arya, Rajiv e Singh, 2013)

2.6 Classificação da insónia pela duração dos seus sintomas

A duração da insónia é variável. A análise das suas causas é importante, assim como é importante poder classificar a insónia pelo seu tempo de duração no doente. Pode-se classificar a insónia A insónia transitória dura apenas alguns dias, até uma semana. A forma aguda da insónia dura entre uma semana a um mês. A forma mais grave de insónia é quando esta tem sintomatologia crónica, durando mais que um mês. A insónia transitória e também aguda derivam muitas vezes de fatores stressantes que dificultam a entrada no sono. Uma vez que este fator seja removido, a anomalia de sono geralmente termina (Skalski, 2012)

A forma crónica de insónia não só afeta mais severamente o humor e a cognição do doente como também afeta mais severamente as relações interpessoais dos indivíduos afetados e é também a forma de insónia mais responsável por acidentes rodoviários e laborais.

2.7 Diferentes formas de insónia

A insónia pode possuir diversas origens. Podem-se destacar formas de insónia responsáveis pela diminuição do tempo total de sono ou da sua qualidade consoante a sua etiologia. É importante referir que das formas listadas, nem todas correspondem à efetiva definição literária de insónia uma vez que são fenómenos causados por situações clínicas excecionais, toma de fármacos ou outras substâncias ou por alterações do estado mental do doente. Efetivamente há autores que classificam a insónia como primária (quando não há fatores ambientais, tóxicos, químicos, físicos ou ambientais) e secundária (quando há pelo menos um fator que seja responsável pela patologia) (Arya, Rajiv e Singh, 2013). Outros autores, como nos exemplos que se seguem, agrupam as formas de insónia individualmente pelas suas origens distintas.

A insónia de ajustamento é uma forma da patologia que ocorre devido a alterações-chave no meio psicossocial, ambiental ou físico. A sua duração pode durar

dias a semanas e geralmente termina com o fim do fator perturbador (Skalski, 2012). É comum neste caso de insónia a pessoa demonstrar preocupação em relação ao fenómeno stressante que a atinge. (Gupta e Lahan, 2011)

A insónia psicofisiológica é outra forma de insónia. Ao contrário da insónia aguda, esta não se deve a alterações externas conhecidas. Em vez disso esta forma de insónia ocorre devido a uma resposta treinada por parte do organismo, impedindo o sono quando este é planeado num determinado horário, embora não prejudique a entrada para o sono quando este não foi planeado pelo indivíduo. Esta forma de insónia, para ser classificada como tal, deve ter uma duração de pelo menos um mês (Spriggs, 2009). Psicologicamente, os indivíduos com esta doença (na sua maioria mulheres) geralmente não conseguem deixar de pensar nos problemas do dia-a-dia e essas preocupações atingem-nos inclusive nas alturas em que planeiam dormir (Carvalho et al, 2003).

Outra forma de insónia é a insónia paradoxal. Neste caso, o doente queixa-se de sintomas de insónia apesar de clinicamente não se verificar nenhuma perturbação de sono ou mesmo consequências diurnas esperadas de um doente com insónia. Está também presente um fator de hipervigilância durante o sono nestes indivíduos, o que sugere que estes possam possuir uma interpretação reduzida do seu tempo de sono. Contudo a etiologia e os mecanismos desta doença não são bem conhecidos. (Geyer et al, 2011)

Também é relevante a prevalência de insónia em indivíduos com outras condições clínicas. Um estudo que analisou a comorbilidade da insónia com outras doenças verificou que populações com HTA, problemas respiratórios urinários ou gastrointestinais e ainda indivíduos com dor crónica eram mais suscetíveis a sofrer de insónia do que indivíduos sem estas doenças (Taylor et al, 2007). Também doentes que sofrem de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica têm uma prevalência de insónia superior à da população normal, verificando-se inclusive que da população estudada, a que fuma e possui sintomas depressivos ou de ansiedade tem uma prevalência superior à restante enquanto a população tratada com oxigénio tinha na verdade uma prevalência inferior (Budhiraja et al, 2012).

O estado mental do doente é também outro fator a ter em consideração. A insónia pode ocorrer em associação com distúrbios mentais tais como depressão,

demência, alcoolismo, distúrbios de ansiedade e esquizofrenia. Há também que considerar que doentes com insónia têm um risco acrescido de desenvolver depressão (Szelenberger e Soldatos, 2005).

Outro tipo de insónia é a insónia idiopática. Esta forma de insónia surge durante a infância e é uma condição duradora. A sua causa é desconhecida, mas suspeita-se que seja causada por disfunções do controlo neuronal do ciclo sono/vigília (Bheemsain e Kar, 2012).

A insónia pode surgir também devido ao contacto com certas substâncias. Pode-se dar o exemplo da cafeína, álcool, medicações prescritas e substâncias de abuso (Skalski, 2012). Um estudo revela que os grupos de substâncias mais comumente utilizadas por indivíduos com insónia são o álcool, substâncias opióides, benzodiazepinas, marijuana e cocaína (Mahfoud, Talih, Strem e Budur, 2009). Também o tabaco, sobretudo devido a fenómenos de privação de nicotina, pode induzir insónia (D'Souza e Markou, 2011)

Já a insónia induzida por fármacos ocorre com os mais diferentes tipos de moléculas para diversos tipos de patologias. Seguem-se alguns exemplos:

O metilfenidato, um derivado de anfetaminas usado nos distúrbios de défice de atenção e hiperatividade, pode alterar os mecanismos do ciclo circadiano, podendo como consequência induzir insónia, diminuindo o tempo total de sono, aumentando o período de latência do sono e a eficiência do sono (Antle et al, 2012).

Outro exemplo é a venlafaxina, um antidepressivo da classe dos inibidores de recaptção da dopamina e noradrenalina. Este fármaco pode induzir insónia, sendo um efeito frequente nos doentes que tomam esta medicação e nos doentes que sofram de privação ou descontinuação deste fármaco (RCM Venlafaxina Teva, 2010). Outros antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina que podem ter insónia como efeito adverso são a fluoxetina e paroxetina (RCM Fluoxetina Sandoz, 2008; Arya, Rajiv e Singh, 2013).

Os anti-inflamatórios não esteroides também pode causar insónia como efeito adverso. Alguns exemplos são o naproxeno (RCM Naproxeno Germed, 2007), o celecoxib (RCM Solexa, 2014), meloxicam (em casos raros) (RCM Meloxicam Dortex, 2009) e (em casos muito raros) o ibuprofeno (RCM Ibuprofeno Labesfal, 2009).

Os bloqueadores beta são outro grupo que pode induzir insónia. Estima-se que estes fármacos, cujo propósito é diminuir a pressão arterial, possam atravessar a barreira hemato-encefálica e bloquear os recetores beta-adrenérgicos centrais o que altera os mecanismos centrais, inclusive o sono, diminuindo a duração do sono NREM e altera as propriedades do sono REM. Verifica-se que quanto maior a lipofilicidade das moléculas, maior é a sua capacidade de provocar efeitos secundários a nível central e que o bisoprolol ou o atenolol são das moléculas do grupo dos beta-bloqueadores que provocam menos insónia ao invés do propranolol ou labetalol (Chang et al, 2013).

Outros fármacos que podem causar insónia são os antiepilépticos ou anticonvulsionantes como o topiramato ou lamotrigina (RCM Topiramato Sandoz, 2009; RCM Lamotrigina Wynn, 2012).

Mais outro exemplo é o caso de alguns broncodilatadores. Verifica-se que apesar de ser um efeito verificado raramente, o salmeterol pode causar insónia (RCM Ultrabeta Diskus, 2012).

Outros exemplos são ainda a buspirona, usada como ansiolítico e a amissulprida, que é um antipsicótico de segunda geração e também a pseudoefedrina (Arya, Rajiv e Singh, 2013; Eccles, 2006).

Estes são com efeito só alguns exemplos de uma diversidade de fármacos que podem causar insónia como efeito adverso. Estes e mais alguns exemplos estão expostos na Tabela 2.

| Grupo farmacológico | Classe de fármaco | Alguns exemplos |
|--|---|-------------------------|
| Antidepressivos | Inibidores seletivos da recaptção de serotonina | Fluoxetina, paroxetina |
| | Inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina | Venlafaxina |
| | Bupropiom* | |
| Antiepiléticos e anticonvulsionantes | Lamotrigina* e topiramato* | |
| Estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central | Metilfenidato* | |
| Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos | Azopironas | Buspirona |
| Antipsicóticos | Amissulprida*, aripiprazol* | |
| Anti-hipertensores | Bloqueadores β | Propranolol, labetalol |
| | Agonistas α_2 centrais | Clonidina |
| Antiasmáticos e broncodilatadores | Antagonistas colinérgicos | Brometo de ipratrópio |
| | Agonistas adrenérgicos β | Terbutalina, salmeterol |
| | Xantinas | Teofilina |
| Hormonas | Hormonas sexuais anticoncepcionais | Progesterona |
| | Hormonas da tiroide | Levotiroxina |
| | Corticosteroides | Predisolona, prednisona |
| AINES | Derivados do ácido propiónico | Ibuprofeno, Naproxeno |
| | Derivados do indol e do indeno | Meloxicam |
| | Inibidores seletivos da Cox2 | Celecoxib |
| Analgésicos estupefacientes | Fentanilo*, hidromorfona* | |
| Outros | Opiáceos* | |
| | Caféina* | |
| | Pseudoefedrina** | |
| | Nicotina* | |

*Fármacos ou substâncias sem classe específica de fármaco de acordo com o Prontuário Terapêutico.

**A pseudoefedrina é um agonista adrenérgico que só se encontra em associação com outros fármacos em Portugal como a triprolidina, loratadina e paracetamol e não possui um capítulo específico no Prontuário Terapêutico pela sua ação, encontrando-se as formulações com pseudoefedrina nos capítulos das outras moléculas associadas.

Tabela 2: Tabela com alguns exemplos de fármacos ou outras substâncias que podem causar insónia, inclusive o seu grupo farmacológico e classe. Adaptado de Lindt, 2006; Prontuário Terapêutico 12; RCM Naproxeno Germed, 2007; RCM Solexa, 2014; RCM Meloxicam Dortex; RCM Ibuprofeno

2.8 Tratamento farmacológico da insónia

Os fármacos utilizados na insónia têm como objetivo auxiliar a entrada no sono. Como exemplos de fármacos utilizados nesta patologia temos o caso das benzodiazepinas hipnóticas, zolpidem, doxilamina, melatonina e valeriana (Prontuário Terapêutico, 2013).

2.8.1 Benzodiazepinas hipnóticas

Neste grupo incluem-se o brotizolam, estazolam, flurazepam, loprozolam, lorazepam, midazolam, temazepam e triazolam. Estes fármacos devem ser utilizados na insónia mas o seu período de utilização é limitado, até 4 semanas incluído períodos de descontinuação terapêutica (George, 2011a).

A duração das benzodiazepinas pode ser classificada em benzodiazepinas de ação curta (com tempo de ação entre 3 a 8 horas), ação intermédia (tempo de ação entre as 10 e 20 horas) ou longa duração (tendo efeitos entre 1 a 3 dias). As benzodiazepinas utilizadas na insónia pertencem aos dois primeiros dois grupos. Por exemplo, o triazolam e midazolam possuem duração curta enquanto o estazolam, lorazepam e temazepam têm uma duração intermédia (Whalen, Finkel e Panavelil, 2012; Griffin, Kaye, Bueno e Kaye, 2013).

Mecanismo de ação e ações no sono

O mecanismo das benzodiazepinas tem como efeito principal a ligação do neurotransmissor GABA aos recetores GABAA, presente nos canais de cloro. Contudo as benzodiazepinas não se ligam aos recetores GABAA, têm no entanto ligações a outras subunidades do canal de cloro que estimula a abertura do canal, aumentando

influxo de cloro para a célula e conseqüentemente conseguem exercer um papel inibitório no Sistema Nervoso Central, obtendo efeitos como a redução da ansiedade, hipnose, atividade anticonvulsivante e relaxamento muscular. No seu papel hipnótico, verifica-se que diminuem o tempo de latência do sono mas no entanto diminuem também os tempos de sono profundo (fase 3 e 4) e de sono REM, porém aumentando a frequência deste último (Brunton, Chabner e Knolmann, 2012).

Efeitos adversos e contra-indicações

As benzodiazepinas têm impacto ao nível cognitivo, afetando o processo de consolidação de memórias, causado inclusive amnésia anterógrada. O consumo a longo termo de benzodiazepinas pode causar o risco de decréscimo cognitivo, especialmente nos idosos (Uzun, Kozumplik, Jakovljević e Sedić, 2010).

É usual associar o risco de quedas, especialmente por parte das populações idosas ao consumo de benzodiazepinas. Este efeito é atribuível, especialmente em benzodiazepinas de duração mais prolongada (Berdot et al, 2009; Hartikainen e Lönnroos, 2009).

Estes fármacos devem ter um intervalo de utilização controlado, uma vez que possuem efeitos de dependência. Contudo um doente sujeito a terapia continuada de benzodiazepinas não deve abandonar repentinamente a terapêutica, devido ao risco de ocorrer insônia causada pela tolerância inerente ao prolongado uso destas substâncias. Este risco de insônia-*rebound* é maior quando são utilizadas doses acrescidas de benzodiazepinas. Podem ainda ocorrer fenómenos de reações paradoxais com a utilização de benzodiazepinas, como ansiedade, irritabilidade, euforia, inquietação, alucinações ou sonambulismo (Brunton, Chabner e Knollmann; Roehrs e Roth, 2012).

Estes fármacos são contra-indicados na apneia do sono, insuficiência respiratória e nos idosos (ou, caso sejam administradas a estes indivíduos deve-se ter a precaução de utilizar doses inferiores às de adultos). O efeito destes fármacos é potenciado por ação

de outros depressores do Sistema Nervoso Central, incluindo o álcool (Prontuário Terapêutico, 2013).

2.8.2 Zolpidem

Mecanismo de ação

Este fármaco é também utilizado no tratamento a curto prazo da insónia pelos seus efeitos hipnóticos/sedativos. O mecanismo de ação é relativamente semelhante ao das benzodiazepinas, uma vez que também se ligam a porções dos recetores GABAA, mais especificamente no recetor das benzodiazepinas do tipo 1. A ligação específica a este recetor impede outros efeitos observáveis nas benzodiazepinas, como efeitos anticonvulsionantes ou ansiolíticos (Kirkwood, Neill e Breden, 2007).

Efeitos adversos e contra-indicações

As contra-indicações do zolpidem são semelhantes às das benzodiazepinas, logo os doentes com insuficiência respiratória ou hepática não devem tomar este fármaco, assim doentes com miastenia gravis ou apneia do sono. A dose do fármaco deve ser diminuída nos idosos. Os efeitos adversos expectáveis com este fármaco são também relativamente semelhantes aos das benzodiazepinas e incluem amnésia, reações paradoxais (especialmente nos idosos), dependência e tolerância ao fármaco, assim como insónia rebound e alterações motoras, que podem causar quedas (RCM Cymerion, 2014).

2.8.3 Doxilamina

Mecanismo de ação

Este fármaco é um anti-histamínico H₁, o único do grupo com indicação para o tratamento farmacológico da insónia, possuindo atividade sedativa. (Prontuário Terapêutico, 2013).

Este fármaco atravessa a barreira hemato-encefálica onde consegue bloquear os recetores H₁. O bloqueio destes recetores afeta o papel de vigília da histamina. Além do seu papel na sedação, este fármaco possui atividade antialérgica, anticolinérgica e tem ainda efeitos anestésicos locais (Videla et al, 2012).

Efeitos adversos

Podem ocorrer frequentemente fenómenos de retenção urinária, vertigens, secura da boca, obstipação, visão nublada ou hipersecreção brônquica. Outros efeitos adversos passam por náuseas, vómitos e diarreia, confusão e zumbidos. O efeito da doxilamina pode ser potenciado com outros depressores do Sistema Nervoso Central (RCM Dormidina, 2014).

2.8.4 Melatonina

Mecanismo de ação

Este é um fármaco que atua a nível central, na regulação do ciclo circadiano. É um composto encontrado endogenamente no organismo e que aumenta nos períodos de escuridão, o que proporciona uma maior facilidade de entrada no sono, diminuição da temperatura corporal, promoção de atividade antioxidante e na modulação da resposta inflamatória. A terapêutica da melatonina tem como objetivo repor os níveis baixos de melatonina (que diminuem com a idade) para auxiliar a entrada no sono (Claustrat, Brun e Chazot, 2005).

Efeitos adversos

Apesar de pouco frequentes podem ocorrer fenómenos de prurido, dor no peito, boca seca, náuseas, dispepsia, dor abdominal, tonturas e também fenómenos paradoxais como agitação, nervosismo, insónia, ansiedade e hiperatividade psicomotora (RCM Circadin, 2012).

2.8.5 Valeriana

Mecanismo de ação

A valeriana usada como fármaco tem origem em extratos de planta do mesmo nome. Os mecanismos farmacológicos da valeriana são oriundos dos compostos presentes nos extratos da planta, como o ácido valerénico, valepotriato e alguns alcalóides. A eficácia deste fármaco é contestada em alguns estudos e a análise global da eficácia deste fármaco na insónia mostra resultados inconclusivos para alguns autores (Secchi e Virtuoso, 2012). O uso deste fármaco em doentes oncológicos não demonstrou melhorias dos efeitos de insónia para doentes oncológicos num estudo de fase 3 (Barton et al, 2012).

Efeitos adversos

Este fármaco aparenta ter poucos efeitos adversos e mesmo a sua frequência não está inteiramente estabelecida. Sabe-se contudo que podem provocar náuseas ou cólicas abdominais (RCM Valdispert, 2011).

2.9 Terapia não farmacológica da insónia

Uma forma de tratamento não farmacológica da insónia envolve a prática de exercício físico. Existem numerosos mecanismos propostos que explicam a importância do exercício físico como forma de auxílio aos sintomas de insónia. É através do exercício físico que ocorrem fenómenos de alterações agudas como a fadiga do Sistema Nervoso Central, elevação da temperatura corporal ou alterações do ritmo cardíaco. Com efeitos agudos e subsequentemente crónicos ocorre o metabolismo de glucose,

libertação da hormona de crescimento, libertação de neurotrofinas. A nível crónico, julga-se que os efeitos da variação do débito cardíaco, a alteração da composição corporal e a geral melhoria ao nível físico permitem um efeito de melhoria na entrada do sono, contudo a prática de exercício físico perto das horas do sono noturno não é recomendada, podendo agravar a insónia (Uchida et al, 2012; Siebern, Suh e Nowakowski, 2012).

Outra maneira de combater a insónia é através da restrição de sono. O objetivo deste método é aumentar a eficácia do sono, ou seja, aumentar o tempo em que a pessoa está na cama e efetivamente a dormir. Este método consolida o ciclo sono/vigília e é monitorizado através do uso de diários de sono e do relato do doente. Na tentativa de associar a cama ao sono, espera-se que os períodos de latência de sono diminuam e que os sintomas de ansiedade em relação ao sono diminuam (Nadolsi, 2006; Siebern, Suh e Nowakowski, 2012).

O tratamento com luz também tem efeito na insónia. O seu objetivo é, com uso de luz forte durante certos períodos de tempo, regularizar o ciclo circadiano e desta forma facilitar o sono ao acelerar ou atrasar o ritmo circadiano biológico (Petit, Azad, Byszewski, Sarazan e Power, 2003).

Medidas da higiene do sono, como cumprir horários de sono regulares, a diminuição do consumo de tabaco, álcool e cafeína e a diminuição de comportamentos na cama como ler ou ver televisão têm também efeito no combate à insónia (Brick, Seely e Palermo, 2010).

3. Hipertensão Arterial

3.1 Hipertensão arterial (HTA): definição, prevalência e custos associados

A hipertensão arterial é uma doença cardiovascular e é o principal fator de risco para outras doenças como doenças cerebrovasculares onde, em Portugal, é a principal causa de morte. (George, 2012; Chockalingam, Campbell e Fodor, 2006)

A hipertensão arterial caracteriza-se por um aumento da pressão sistólica e/ou diastólica. Os valores base na determinação da HTA prendem-se então com estes valores da pressão arterial: valores de pressão arterial sistólica iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou valores de 90 mmHg de pressão arterial diastólica são considerados os valores mínimos dos quais se pode suspeitar de HTA. Em 2000 estimou-se que a população atingida por esta doença era de 972 milhões de pessoas adultas, cerca de 26,4% da população em geral. Espera-se ainda que em 2025 o número de casos de indivíduos adultos com hipertensão suba para 1,56 mil milhões. (Kearney et al, 2005) A população idosa é a mais afetada pela doença, estimando-se que 55% da população seja hipertensa aos 60 anos e que esta percentagem chegue aos 65% a partir dos 70 anos. (Gupta e Kasliwal, 2004)

Estes são números preocupantes uma vez que não só implicam gastos na saúde com tratamentos da HTA como também implicam os possíveis gastos de saúde com as complicações da hipertensão arterial, como o enfarte do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e doenças renais. (Huether e McCance, 2012) A HTA é ainda responsável por outras doenças que afetam predominantemente os idosos como morte súbita por fenómenos cardíacos, angina de peito, síndrome metabólico, aneurismas aórticos tanto torácicos como abdominais, hipertrofia do ventrículo esquerdo e problemas oftalmológicos. (Aronow et al, 2011) Aliás, quantitativamente, a hipertensão arterial é efetivamente o fator de risco com a maior influência para o desenvolvimento de

insuficiência cardíaca, doença cerebral vascular e coronária. (Polónia, Ramalinho, Martins e Saavedra, 2006)

Um estudo efetuado verificou que em 2001 o custo do tratamento global da HTA foi de 370 mil milhões de dólares, o que representa cerca de 10% dos gastos totais em saúde globalmente. Estimou-se que em 2010 o custo associado à HTA, quer direta quer indiretamente foi de 76,6 mil milhões de dólares nos Estados Unidos da América (Gaziano, Bitton, Anand e Weinstein, 2009; Lloyd-Jones et al, 2009)

O diagnóstico desta doença pode ser feito pela medição da pressão arterial (PA) no consultório médico, havendo dois registos com um intervalo de pelo menos cinco minutos e com subsequente confirmação no braço contralateral. Pode ser ainda realizada uma monitorização ambulatória da pressão arterial durante 24 horas ou ainda o diagnóstico por auto-medição, em particular em casos de “hipertensão de bata branca” onde o contacto com o profissional de saúde possa alterar o estado emocional do indivíduo. (Polónia et al, 2006) A Direção Geral de Saúde (DGS) aconselha ainda medidas importantes a tomar para garantir que a medição da pressão arterial seja rigorosa e correta, enumeradas na Tabela 3. (George, 2011b)

3.2 Fatores de risco de desenvolver Hipertensão Arterial

O diagnóstico da HTA é importante, especialmente tendo em conta que é uma doença que é muitas vezes assintomática e cuja presença de sintomas ocorre geralmente quando certos tecidos e/ou órgãos são afetados. Apesar de ser uma doença comum na população, certos grupos são mais atingidos por esta doença. Alguns fatores de risco são: historial familiar de HTA, idade avançada, consumo excessivo de álcool, obesidade, apneia do sono, tabagismo, indivíduos de raça negra, o sexo (onde até aos 55 anos a prevalência é superior nos homens e a partir dessa idade a prevalência é superior nas mulheres), intolerância à glucose e dieta pobre em potássio, cálcio e magnésio e rica em sódio. Verifica-se ainda que as populações com baixo rendimento social e menor nível educacional têm maiores taxas de prevalência de HTA. (Lloyd-Jones et al, 2009; Huether e McCance 2012; Regidor, Gutiérrez-Fisac, Banegas, Domínguez e Rodríguez-Artalejo, 2006).

A HTA é ainda uma doença com fatores de risco de importante relevo para doenças como doença coronária, doença vascular cerebral, insuficiência a nível cardíaco e renal, fibrilação auricular, disfunção erétil, doença vascular periférica e alterações cognitivas (George, 2011c).

| Premissas a considerar para uma correta medição da pressão arterial |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • A medição deve ser realizada num local acolhedor • Não se deve apressar o procedimento • O membro superior deve estar desnudado • A braçadeira deve possuir dimensões adequadas ao indivíduo • O indivíduo deve permanecer sentado durante, pelo menos, cinco minutos • A bexiga do indivíduo deve estar vazia • O indivíduo não deve ter fumado ou tomado substâncias estimulantes previamente à medição • Deve ser utilizado o membro superior onde foram previamente detetados os valores de pressão arterial mais elevados |

Tabela 3: Orientações da DGS para realizar uma correta medição da pressão arterial. (George, 2011)

Fisiopatologia da hipertensão arterial

A fisiopatologia da HTA deve-se em muito a alterações de vários mecanismos de regulação da pressão arterial. Como foi referido previamente, a pressão arterial depende de fatores como o débito cardíaco e a resistência periférica total. Na maior parte dos indivíduos com HTA, não é o débito cardíaco o responsável pelo aumento da pressão arterial mas sim a elevação da resistência periférica total, cujos principais reguladores são as arteríolas, através da contração do músculo liso. Uma contração prolongada pode alterar a estrutura das arteríolas, tornando-as mais espessas e promovendo um aumento crónico da resistência vascular periférica. Estima-se no entanto que em casos mais jovens é o débito cardíaco que é afetado por atividade excessiva do sistema nervoso simpático (Beavers, Lip e O'Brien, 2001).

O consumo de sal em excesso, ou a incapacidade renal de remover o sódio são outras variáveis conhecidas para o desenvolvimento da HTA. A acumulação de sódio no organismo leva o organismo, por fenómenos de osmolaridade, a aumentar o volume extracelular. Este aumento do volume extracelular provoca um aumento do débito cardíaco, havendo uma maior perfusão de sangue para os órgãos que é contraposta com mecanismos de vasoconstrição (Drenjančević-Perić et al, 2011)

Outras disfunções que levam ao aparecimento de HTA relacionam-se com os mecanismos de regulação da pressão arterial. Como foi referido previamente, os mecanismos do ERAA, endotelinas e péptidos natriuréticos e mediados pelo sistema nervoso simpático e parassimpático são alguns dos fatores que controlam a pressão arterial e a sua atividade excessiva leva a um aumento da pressão arterial que pode-se tornar crónico. (Beever, Lip e O'Brien, 2001).

É de notar, no entanto, que as disfunções do ERAA não são comuns em toda a população, sendo que indivíduos de raça negra possuem valores mais baixos de renina e também verifica-se inclusive que em algumas populações da África subsaariana possuem polimorfismos nos anais de sódio renais que contribuem para uma maior retenção de água e sódio (Spence, 2010). Estes fatores são importantes a ter em conta para um tratamento farmacológico mais específico nestas populações, especialmente quando se tem em consideração que indivíduos Afro-Americanos possuem uma prevalência de hipertensão superior a outros grupos étnicos, assim como o risco de acidentes vasculares cerebrais, insuficiência cardíaca congénita e nefropatias é também mais elevado nesta população (Martins e Norris, 2004).

Existe ainda uma carga genética na hipertensão, uma vez que indivíduos com familiares com HTA correm um risco acrescido de desenvolver a doença. Existem polimorfismos genéticos nos genes que codificam o ERAA, o sistema noradrenérgico, canais iónicos, proteína G e nos genes responsáveis pelas reações inflamatórias, cuja expressão pode ser um indicador futuro para o desenvolvimento de HTA nos indivíduos saudáveis e pode também prever e orientar o papel de tratamentos mais eficazes por guias da farmacogenética (Tanira e Balushi, 2005; Shih e O'Connor, 2008).

Também a resistência à insulina parece contribuir para o aparecimento da HTA. Ainda há controvérsia sobre o efetivo mecanismo fisiopatológico entre a resistência à

insulina e a hipertensão embora uma teoria proposta afirme que a resistência à insulina causa hiperinsulinémia, que por sua vez causa aumento da pressão arterial por aumento da atividade simpática e retenção de sódio. Outra hipótese é que a hiperinsulinémia estimula o ERAA. Contudo, a ligação entre estes dois fenómenos não está inteiramente estabelecida, uma vez que nem sempre é possível verificar se a hipertensão precede a resistência à insulina ou vice-versa (Akande, Adeleye e Kadiri, 2013).

3.3 Classificação da hipertensão por critérios da DGS

A classificação da hipertensão prende-se com os valores obtidos da medição da pressão arterial do doente. Um aumento da pressão arterial sistólica e/ou diastólica é um fator de risco cardiovascular e quanto maior for a elevação da pressão arterial maior será esse risco. (Iqbal et al, 2012)

A HTA ocorre, como foi referido, quando a pressão arterial supera os 140 mmHg de pressão arterial sistólica e/ou os 90 mmHg de pressão arterial diastólica. Contudo, é possível ainda distinguir três classes de HTA com base no valor obtido para as pressões sistólica e diastólica. A DGS classifica a HTA (para os indivíduos a partir dos 18 anos) em três graus: Hipertensão de grau 1 ou ligeira (quando a PAS se situa entre 140 e 159 mmHg e/ou a PAD se situa entre 90 e 99 mmHg), Hipertensão de grau 2 ou moderada (quando a PAS se situa entre os 160 e 179 mmHg e/ou a PAD se situa entre os 100 e 109 mmHg) e Hipertensão de grau 3 ou grave (quando a PAS iguala ou supera os 180 mmHg e/ou a PAD supera os 110 mmHg). Nesta classificação da HTA, caso a pressão arterial sistólica e diastólica possuam valores que originem duas classes diferentes, o doente é classificado com a classe mais elevada das duas. (George, 2011b)

Duas outras classificações são apresentadas pela DGS, a pressão arterial normal-alta (com valores de PAS entre os 130 a 139 mmHg e valores de PAD entre os 85 a 89 mmHg) e a hipertensão sistólica isolada, quando a pressão arterial sistólica apresenta-se com valores considerados para classificar como hipertensão (superiores a 140 mmHg) mas a pressão arterial diastólica permanece com valores inferiores a 90 mmHg. Neste último caso, esta forma de hipertensão pode ser classificada usando os graus de 1 a 3,

dependendo da PAS medida. As classificações de HTA consideradas pela DGS encontram-se na Figura 3. (George, 2011b)

A chamada pressão arterial normal-alta, também conhecida na literatura por pré-hipertensão é um estado entre os valores normais (PAS até 129 mmHg e PAD até 84 mmHg) e os valores efetivos para considerar hipertensão. A sua prevalência ronda os 36% da população geral, afetando maioritariamente os homens, cuja prevalência é de 40% enquanto nas mulheres é de 33%. Pessoas com índice de massa corporal e perímetro abdominal elevados têm riscos acrescidos de ter um aumento da pressão arterial que origine pré-hipertensão. Os fatores de risco que provocam uma evolução do prognóstico de pressão arterial normal-alta para hipertensão são o consumo de álcool, a idade avançada, excesso de peso e obesidade, consumo de sal excessivo, atividade física insuficiente, baixo grau académico e historial de hipertensão na família. Indivíduos com personalidades agressivas também têm um acrescido fator de risco. (Guo et al, 2011)

A hipertensão sistólica isolada é um fenómeno comumente encontrado nos idosos, embora também esteja presente em adolescente e jovens adultos. (Franklin, Wilkinson e McEniery, 2011) É, no entanto a causa mais recorrente para o aumento da pressão arterial na população idosa, estimando-se que 65% desta população que possua hipertensão sofra desta condição. Acontece em grande parte devido à perda de elasticidade da aorta, tornando-se esta mais rígida, aumentando a resistência vascular periférica. Obviamente que todos os restantes fatores que desencadeiam hipertensão também afetam esta particular forma da doença embora se destaquem fatores mais associados à população idosa como a redução da atividade física, alterações nutricionais e a menor eficiência do funcionamento dos barorreceptores e do funcionamento renal (Gupta e Kasliwal, 2004). Esta forma da patologia tem interesse sobretudo em indivíduos acima dos 50 anos, uma vez que a PAS é um fator de risco cardiovascular com maior importância do que a PAD (George, 2011c).

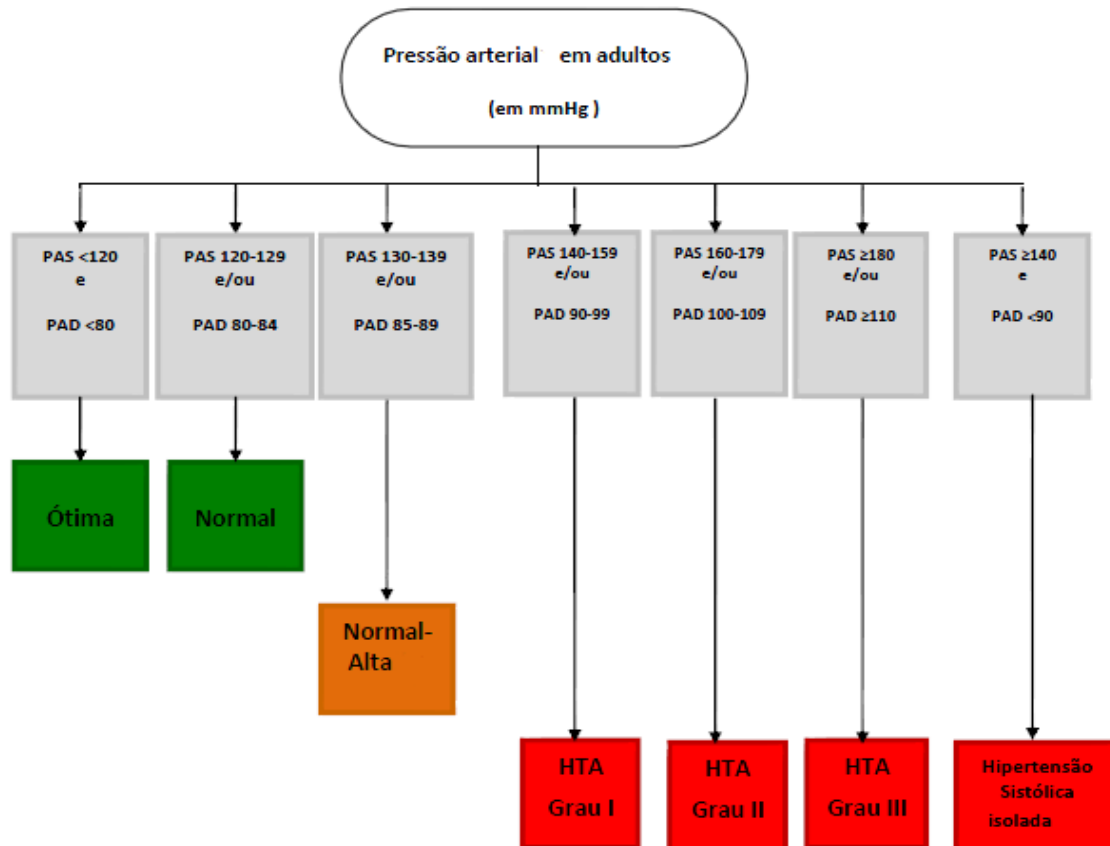


Figura 3: Árvore de decisão da classificação dos diversos estádios conforme a pressão arterial, quer sistólica ou diastólica. Imagem adaptada de George, 2011

3.4 O papel da hipertensão arterial nas normas da Direção Geral de Saúde para o cálculo do risco cardiovascular

A DGS também emitiu normas sobre o cálculo do risco cardiovascular através de tabelas (*Systematic Coronary Risk Evaluation* ou SCORE). Estas normas permitem o cálculo do risco cardiovascular usando vários fatores como o sexo, idade, consumo de tabaco, colesterol total e colesterol HDL e HTA. Por vezes nem é preciso calcular o risco cardiovascular. Por exemplo, a presença de uma doença cardiovascular grave (ex: enfarte agudo do miocárdio, síndrome coronário agudo, entre outros) é por si só um risco cardiovascular muito alto, assim como ter diabetes mellitus tipo 1 ou 2 juntamente

com outro risco cardiovascular ou com danos nos órgãos. A forma de cálculo do risco cardiovascular absoluto destina-se a adultos entre os 40 e 65 anos que, após consultarem as tabelas, podem determinar qualitativamente e quantitativamente o risco cardiovascular, indo desde baixo (<1%), moderado ($\geq 1\%$ e <5%), alto ($\geq 5\%$ e <10%) e muito alto ($\geq 10\%$). Estas percentagens referem-se à probabilidade de desenvolver um evento cardiovascular em 10 anos. A HTA é importante para avaliar o risco cardiovascular. Por si só, a HTA de grau 3 aumenta o risco cardiovascular, sendo um risco muito alto. A PAS é usada no cálculo do risco cardiovascular absoluto. (George, 2013)

3.5 Formas clínicas da hipertensão

Como foi referido anteriormente, o diagnóstico da HTA baseia-se na efetiva medição da pressão arterial do doente, contudo as causas que levam ao aumento da pressão arterial são variadas. De uma forma geral, pode-se dividir a HTA em hipertensão primária e secundária. A hipertensão primária, também conhecida por hipertensão idiopática ou essencial, é a forma de maior prevalência, representando 90 a 95% dos casos totais de HTA. Nesta apresentação da patologia, não se consegue identificar uma causa única sobre a origem específica da elevação da pressão arterial. No entanto, está estabelecido que fatores genéticos, demográficos e ambientais possam ter uma causalidade importante. Existem diversas hipóteses de fatores intrínsecos que tentam explicar esta forma de hipertensão incluindo defeitos do controlo de sódio por parte do rim, anormalidades nas membranas celulares (sobretudo problemas com a bomba sódio-potássio), variações genéticas nos genes que codificam o angiotensinogénio e produção anormal de fatores de regulação da pressão arterial (Sherwood, 2010). Sem dúvida que o papel excitatório do Sistema Nervoso Central no rim é deveras importante, originando aumento da secreção de renina e reabsorção de sal (Bolívar, 2013). Também tem-se de valorizar os comportamentos individuais que resultam num aumento da pressão arterial. Aliás, numa doença crónica como a HTA é de todo o interesse que se evitem comportamentos de risco para o seu aparecimento e desenvolvimento tais como o consumo excessivo de sal (9-12 g/dia), obesidade,

sedentarismo, consumo de álcool excessivo (estima-se aliás, que o álcool possa contribuir em 11% para a prevalência de HTA), baixo consumo de potássio e ter estilos de vida stressantes. (Bolívar, 2013; Sandhu et al, 2004)

Por outro lado, a hipertensão secundária corresponde a cerca de 5 a 10% dos casos de HTA e surge como consequência de outras patologias pré-existentes, ou mesmo medicação, que conduzem a um aumento da pressão arterial. (Tirunilai, e Gunda, 2005). Deve ser analisada se a pressão arterial elevada num indivíduo se deve a fatores secundários em situações específicas como ausência de historial familiar de hipertensão, hipertensão de grau 3 em idades inferiores a 20 anos (incluindo crianças) ou superiores a 50, dificuldade de tratamento da hipertensão, sintomas associados a problemas renais (ex: poliúria, hematúria, proteinúria ou notúria), ter apneia do sono ou elevação da creatinina plasmática (Journal of the Association of Physicians of India, 2013)

São as doenças do parênquima renal que têm uma contribuição têm para a prevalência de HTA secundária. Também é importante considerar a hipertensão renovascular, onde ocorre estenose nas artérias e a quantidade de sangue que flui para o rim é menor, o que este órgão interpreta como uma baixa pressão arterial e o organismo responde com o aumento da pressão arterial. Outras doenças como o síndrome de Cushing e hiperaldoosteronismo podem causar a elevação da pressão arterial. (Ker, 2011)

Os medicamentos também podem aumentar a pressão arterial. Refletindo o efeito do síndrome de Cushing, a toma de corticoides aumenta a pressão arterial por retenção de sódio. Os contraceptivos orais também podem causar hipertensão. As mulheres que tomam esta medicação têm um risco duas a três vezes superior de desenvolver hipertensão do que mulheres que não tomam esta medicação. O fenómeno explica-se pela ação destas hormonas esteroides que promovem o aumento de angiotensinogénio plasmático e retenção de sódio. A ciclosporina pode também causar hipertensão arterial devido ao fenómeno de vasoconstrição renal. A eritropoietina humana pode causar também hipertensão quando tomada cronicamente, uma vez que este composto pode diminuir a produção de óxido nítrico e assim diminuir a vasodilatação (Gyamnlani e Geracy, 2007).

A medicação com maior número de casos de indução de HTA é os anti-inflamatórios não esteroides (AINES). Estes promovem o aumento da pressão arterial por diversos mecanismos incluindo a inibição das prostaglandinas renais, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, promoção da vasoconstrição mediada por endotelinas e retenção de sódio e água. Os AINES podem danificar a função renal, sobretudo em doentes idosos, pelo que o seu uso nestes grupos deve ser limitado (Faselis, Doumas e Papademetriou, 2011)

Existem ainda outras situações especiais a considerar quando se admitem outras origens da hipertensão. São fenómenos com características ou condições que se distanciam da classe de hipertensão primária ou secundária.

Um desses exemplos é a designada hipertensão de bata branca, onde a medição da pressão arterial por parte de profissionais de saúde pode revelar valores anormalmente elevados quando comparando com valores medidos em ambulatório. Num indivíduo com hipertensão de bata branca os valores medidos no consultório não revelam a verdadeira pressão arterial do doente e na verdade é a pressão arterial medida em ambulatório, quer por medição própria do doente quer por monitorização ambulatória da pressão arterial que servem como melhor indicador para a medição da pressão arterial e, conseqüentemente, do estado geral da circulação sanguínea. Para evitar o tratamento farmacológico desnecessário de um indivíduo que sofra de hipertensão de bata branca convém ao médico esperar trinta minutos após a primeira medição da pressão arterial e repetir a medição e verificação com frequência a calibração dos esfigmómetro. (Wallace, 2011) Em geral, esta condição afeta 7 a 12% da população em geral e entre 12 a 50% da população já diagnosticada com hipertensão (quer primária ou secundária). Como fatores de risco são apontados o historial de tabagismo, baixo índice de massa corporal (IMC), indivíduos do sexo feminino, baixo grau educacional. (Hwang et. al, 2007) A hipertensão de bata branca apresenta um risco cardiovascular superior ao de indivíduos com pressão arterial normal, mas possuem um menor risco quando comparando com doentes com diagnóstico de hipertensão. (Hansen et al, 2007)

Ao contrário da hipertensão de bata branca, indivíduos com hipertensão mascarada apresentam uma pressão sanguínea normal em ambiente de consultório mas demonstram ter um aumento da pressão arterial em ambulatório. As causas para o

efetivo aumento da pressão arterial no meio ambulatorio prendem-se em muito com o estilo de vida individual, onde os fatores de risco são o tabagismo, conflito interpessoal, stress ocupacional, aumento da atividade física. Consumo de álcool. (Ogedegbe, Agyemang e Ravenell, 2010) A prevalência desta doença ronda os 16,8%. (Verberk, Kessels e Leeuw, 2008) O risco cardiovascular da hipertensão mascarada é similar ao risco causado pela hipertensão arterial diagnosticada e como tal é uma situação que pode requerer tratamento e acompanhamento com o objetivo de reduzir os possíveis danos nos órgãos (em especial do sistema cardiovascular, rim e do sistema nervoso), reduzir os riscos cardiovasculares e as possíveis complicações. (Hansen, 2007; Ogedegbe, 2010)

Outro tipo de apresentação da hipertensão pode ocorrer durante a gravidez. Na verdade, a hipertensão é o problema de saúde mais relatado durante a gravidez, estimando-se que 2 a 3% das complicações durante este período sejam causadas pela hipertensão. Durante a gravidez podem ocorrer fenómenos em que se dá a elevação da pressão arterial devido a alterações próprias da gravidez e podem enquadrar-se em fenómenos de hipertensão gestacional, pré-eclampsia e eclampsia. Outro fator importante é a hipertensão crónica na mulher grávida. Neste caso, a hipertensão pode preceder a gravidez, ou pode surgir durante as primeiras 20 semanas de gestação ou então quando a hipertensão na grávida não cessa mesmo passadas 12 semanas após o parto. Em casos de pré-eclampsia, múltiplos órgãos são afetados e dá-se uma elevação da pressão arterial e proteinúria. Já a eclampsia ocorre quando há fenómenos de convulsões em grávidas com manifestações de pré-eclampsia ou mesmo em grávidas com apenas um ligeiro aumento da pressão sanguínea e sem proteinúria. Além do risco de hipertensão, a eclampsia é responsável por fenómenos de hemorragia cerebral e também do aumento da mortalidade materna. Por outro lado, surge ainda a hipertensão gestacional. Neste caso esta hipertensão pode surgir após 20 semanas de gravidez mas não há evolução para pré-eclampsia ou mesmo eclampsia. É também uma hipertensão reversível, cessando após 12 semanas pós-parto. Apesar de aparentemente menos severa que a pré-eclampsia e eclampsia e ser reversível após o parto, a hipertensão gestacional pode na verdade ser uma eclampsia onde não surgiu tempo suficiente para provocar proteinúria, como tal é importante a monitorização destes casos. (Mammaro et al, 2009; Freire e Tedoldi, 2009)

Ao contrário da hipertensão sistólica isolada, a hipertensão diastólica isolada não é considerada pelo algoritmo de classificação da pressão arterial (Figura 3). (Mídhā, Lalchandani, Nath, Kumari e Pandey, 2012) afirmam que esta forma de hipertensão muitas vezes não é reconhecida e existe pouca literatura disponível sobre esta apresentação de hipertensão. Os mesmos autores afirmam ainda que esta forma de hipertensão é mais vulgarmente encontrada em populações mais jovens. Esta forma de hipertensão define-se por valores de PAD superiores a 90 mmHg e valores de PAS inferiores a 140 mmHg. (Franklin et al, 2001) indica que medição da pressão arterial diastólica pode na verdade permitir conjecturar possíveis futuras complicações coronárias e do coração para indivíduos com idade inferior a 50 anos. Para o autor desse estudo, essa afirmação é importante para a hipertensão diastólica isolada e refere que dos dados revistos, um estudo na população chinesa verificou de facto que a pressão diastólica isolada e a pressão sistólica isolada têm valores de incidência semelhantes na população estudada (Franklin et al, 2011). Nesse estudo, a prevalência de hipertensão sistólica isolada e diastólica isolada são semelhantes, 7,1% para a primeira e 6,7 para a segunda. Contudo, a hipertensão tanto da PAS como da PAD revela um maior risco de acidentes vasculares cerebrais do que as formas isoladas (Fang et al, 2006)

A crise ou urgência hipertensiva são manifestações muito graves de hipertensão. Acontecem por norma quando a pressão arterial diastólica supera os valores de 120 mmHg. A distinção entre crise e emergência prende-se com a presença de danos nos órgãos quer cardiovasculares, renais ou do Sistema Nervoso Central; na crise hipertensiva estes órgãos estão danificados, já na urgência hipertensiva estes órgãos não ficam danificados. Estas formas de hipertensão podem surgir independentemente de hipertensão prévia ou podem complicar a hipertensão já pré-existente, tanto primária como secundária. Estima-se que 1% dos doentes hipertensos possam apresentar esta forma de hipertensão maligna. (Martim, Higashiana, Garcia, Luizon e Cipullo, 2004) por outro lado, as causas secundárias para estas crises são geralmente as doenças do parênquima renal, perto de 80% dos casos. Os sintomas incluem dores de cabeça, alteração do estado de consciência. Podem ocorrer ainda retinopatias e hemorragias ou então angina de peito e mesmo enfarte agudo do miocárdio (Varon e Marik, 2003).

3.6 Tratamento farmacológico da Hipertensão Arterial

O objetivo principal da terapia da HTA é efetivamente diminuir a curto prazo os valores de PAS e PAD para valores inferiores a 140 mmHg e 90 mmHg, respetivamente e assim estabilizar estes valores (George, 2011c). Tendo em conta que a HTA aumenta o risco de doenças cardiovasculares, espera-se que a terapia destinada a combater valores elevado de HTA possa diminuir as possíveis sequelas que possam surgir com um controlo não satisfatório dos valores da PAS e PAD (Ng e Tung, 2013).

Apesar dos riscos de fenómenos patológicos cardiovasculares terem uma maior prevalência em populações com pré-hipertensão, comparando com populações com pressão arterial normal, é debatível a hipótese de iniciar o tratamento farmacológico em indivíduos com pressão arterial normal-alta. Há autores que sugerem que o tratamento farmacológico neste grupo de indivíduos reduz a progressão da doença para hipertensão mas ao mesmo tempo questionam o impacto na prevenção da morbilidade e mortalidade (Pimenta e Oparil, 2010). Também se questiona o tratamento deste grupo de indivíduos pelo custo acrescido dos sistemas de saúde, especialmente quando há formas não farmacológicas de reduzir a pressão arterial, como o exercício físico (Collier e Landram, 2012). Também se levantam dúvidas do tratamento da pré-hipertensão motivadas pelo possível efeito adverso da medicação anti-hipertensora e se realmente o tratamento farmacológico da pré-hipertensão consegue verdadeiramente prevenir futuramente o aparecimento da hipertensão (Ng e Tung, 2013).

A revisão da literatura disponível indica que a redução dos valores de pressão arterial para valores inferiores a 135 mmHg de PAS ou de 85 mmHg de PAD em populações sem outros fatores de risco não implica uma menor morbilidade e mortalidade quando comparando com populações cujo objetivo terapêutico seja possuir valores inferiores a 140 mmHg de PAS ou 90 mmHg de PAD (Arguedas, Perez e Wright, 2009).

Por outro lado, os doentes com patologias severas que por si agravam o risco cardiovascular, como a diabetes de tipo 2, devem ter um tratamento farmacológico que reduza a pressão arterial para valores mais abaixo dos 140 mmHg, procurando-se atingir valores entre os 130 e 135 mmHg de PAS (Nilsson, 2011).

Já em formas extremas de hipertensão, como a crise hipertensiva e a urgência hipertensiva e crise hipertensiva, onde a pressão arterial atinge valores a 180/120 mmHg, a pressão arterial deve ser controlada de forma gradual. No caso da urgência hipertensiva, o objetivo é a redução até a valores de 160/100 mmHg ao longo de várias horas, sem utilização de medicações como nifedipina de curta duração e captopril sublingual pelos riscos acrescidos de redução severa da pressão arterial e assim promover fenómenos patológicos como a isquémia ou enfarte do miocárdio ou então cerebral. No caso de crise hipertensiva, pelos danos verificáveis nos órgãos, o doente deve ser tratado e mantido em meio hospitalar (George, 2011c).

O grande objetivo do tratamento da HTA é diminuir a morbidade e mortalidade devido a fenómenos cardiovasculares (onde a HTA é um pesado fator de risco). Estima-se que um controlo ótimo da pressão arterial resultaria num declínio de 49% em mortalidade por questões cardíacas e uma queda de mortalidade em 62% por fenómenos cerebrovasculares (Lewanczuk, 2008).

Os grupos terapêuticos maioritariamente utilizados para o controlo da pressão arterial são os inibidores de enzima de conversão de angiotensina (iECA), os antagonistas do recetor de angiotensina II (ARA), inibidores da renina, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio (BEC), beta-bloqueadores, e agonistas alfa-2. A utilização de fármacos destas classes quer isoladamente quer em associação têm como objetivo a diminuição da pressão arterial. (Prontuário Terapêutico, 2013).

3.6.1 Inibidores da enzima de conversão de angiotensina

Mecanismo de ação

Este grupo de fármacos tem como objetivo impedir que o enzima de conversão de angiotensina consiga clivar péptidos da angiotensina I, o que a converteria numa forma mais potente, a angiotensina II que, quando ligada ao seu recetor, provoca

vasoconstrição, retenção de sódio e água, ativação simpática e crescimento celular sendo a consequência mais notável o aumento da pressão arterial (Ritter, Lewis, Mant e Ferro, 2008).

A inibição da enzima de conversão de angiotensina permite ainda que as bradicininas não sejam degradadas pelo ECA. Estes péptidos possuem mecanismos reguladores da pressão arterial, estimulando a libertação agentes endoteliais vasodilatadores (como o óxido nítrico) e de prostaglandinas, permitindo a adição do efeito anti-hipertensor (Marketou e Vardas, 2012).

A longo prazo, o bloqueio da angiotensina II pode levar ao aumento de renina e angiotensina I devido a fenómenos de retroação fisiológicos. O aumento destas substâncias pode diminuir a compensação da diminuição da pressão arterial por parte dos iECA (Barreras e Gurk-Turner, 2003).

Farmacocinética

Os iECA possuem ligação às proteínas plasmáticas e a sua eliminação dá-se maioritariamente por filtração glomerular. Contudo, devido a problemas renais por vezes a eliminação dos iECA pode ser demorada (British Hypertension Society, 2008a). A tabela 4 apresenta os perfis de posologia e duração de ação dos diferentes iECA.

| Nome do fármaco | Via de administração | Posologia | Tempo de semi-vida |
|-----------------|----------------------|--------------------------------|--|
| Captopril | Oral | 12,5-100 mg; 2-3 vezes por dia | 1,9h (entre 20-40 em IR) |
| Benazepril | Oral | 5-40 mg por dia | 22h |
| Enalapril | Oral | 5-40 mg por dia | 2h (até 4h em IR) |
| Fosinopril | Oral | 10-40 mg; 1-2 vezes por dia | 12h |
| Lisinopril | Oral | 2,5-40 mg por dia | 11-12h |
| Perindopril | Oral | 2-8 mg por dia | 11h (eliminação terminal pode durar entre 30-120h) |
| Quinapril | Oral | 10-80 mg por dia | 2h |
| Ramipril | Oral | 2,5-20 mg; 1-2 vezes por dia | 13-17h |
| Trandolapril | Oral | 1-4 mg por dia | 6h |

Tabela 4: perfil farmacocinético de alguns iECA. Adaptado de Tindall, Sedrak e Boltri, 2014

Efeitos adversos, contra-indicações e interações medicamentosas

Os efeitos adversos esperados do tratamento com iECA são a hipotensão, angioedema, hipercaliémia e disfunção renal, resultando num aumento da creatinina plasmática e mesmo falência renal. (Gianni et al, 2007). Podem ainda causar dores de cabeça, fadiga, sonolência, náuseas, vômitos, diarreia, impotência e também erupção cutânea (Tindall, Sedrak e Boltri, 2014). Podem ainda, devido ao aumento das bradicininas, causar tosse seca e persistente (Marketou e Vardas, 2012).

Os doentes com hipersensibilidade aos iECA, com estenose na artéria renal e as grávidas são populações aos quais os iECA estão contra-indicados. Estes fármacos devem ser ainda tomados com as devidas precauções em doentes com insuficiência hepática ou renal (Prontuário Terapêutico, 2013). É também de notar que estes fármacos administrados isoladamente demonstram não serem os mais eficazes no controlo da pressão arterial em indivíduos afro-americanos em comparação de outros grupos como diuréticos ou BECs (Yancy, 2007).

A toma concomitante de iECA com nitratos, diuréticos, álcool ou anestésicos pode aumentar o poder hipotensor dos iECA. Já o uso de diuréticos poupadores de potássio pode aumentar o efeito de hipercaliémia. Também é de notar que medicações que aumentem a pressão arterial, como os AINES, diminuem a eficácia dos iECA, assim como a toma de antiácidos pode diminuir a potência dos fármacos pela diminuição da absorção. Podem ainda ocorrer fenômenos de toxicidade de lítio e digoxina uma vez que os iECA aumentam a sua concentração plasmática (Tindall, Sedrak e Boltri, 2014).

3.6.2 Antagonistas dos Recetores de Angiotensina II

Mecanismo de ação

Os ARA, à semelhança dos iECA, atuam sobre o ERAA. Contudo, o seu mecanismo de ação é divergente. Enquanto os iECA impedem a formação de angiotensina II, os ARA, através da inibição competitiva, impedem que a angiotensina II se ligue ao seu recetor e daí esta substância não consegue exercer o seu papel de aumento da pressão arterial (Barreras e Gurk-Turner, 2003).

Farmacocinética

Estes fármacos são tomados oralmente e entre as diversas moléculas observam-se perfis de biodisponibilidade diferentes. O irbesartan possui uma maior biodisponibilidade que os restantes ARA, entre 60-80%. Outras moléculas possuem uma menor biodisponibilidade: telmisartan (43%), candesartan (42%), losartan (33%), olmesartan (26%), valsartan (23%) e eprosartan (13%). Os alimentos não interferem

com a absorção (Farsang, 2011). A tabela 5 inclui outros exemplos farmacocinéticos dos ARA.

| Nome do fármaco | Via de administração | Posologia | Tempo de semi-vida |
|-----------------|----------------------|--------------------|-----------------------------|
| Losartan | Oral | 25-100 mg por dia | 2h (metabolitos: 6-9h) |
| Valsartan | Oral | 80-160 mg por dia | 9h |
| Irbesartan | Oral | 150-300 mg por dia | 11-15h |
| Candesartan | Oral | 4-16 mg por dia | 3,5-4h (metabolitos: 3-11h) |
| Telmisartan | Oral | 20-80 mg por dia | 24h |
| Eprosartan | Oral | 600 mg por dia | 5-7h |
| Olmesartan | Oral | 10-40 mg por dia | 13h |

Tabela 5: algumas características farmacocinéticas dos ARA. Adaptado de Barreras e Gurk-Turner, 2011 e Prontuário Terapêutico, 2013

Efeitos adversos, contra-indicações e interações medicamentosas

Alguns efeitos adversos notados com esta forma de medicação são fadiga, diarreia, dores abdominais, dispepsia, artralgia. Sintomas de tosse e angioedema são menos frequentes nos ARA do que nos iECA (Barreras e Gurk-Turner, 2003).

Esta medicação está contra-indicada na gravidez. As interações dos ARA são semelhantes às dos iECA, pelo que medicações como AINES, diuréticos poupadores de potássio, lítio e digoxina devem ser evitados com ARA (Prontuário Terapêutico, 2013).

3.6.3 Aliscireno

Mecanismo de ação

Este é um fármaco mais recente que os iECA e ARA, afetando também o ERAA. Todavia o seu efeito farmacológico é atingido numa etapa preliminar quando comparado com o mecanismo dos iECA e dos ARA, já que o aliscireno impede a

conversão de angiotensinogénio em angiotensina por parte da renina por bloqueio desta enzima (Peter, 2005).

Farmacocinética

O aliscireno é tomado oralmente. A sua biodisponibilidade é de 16,3% e o seu tempo de meia-vida é de 2.3 horas. Já a sua posologia normal é de 150 mg por dia. Liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 49,5% e é eliminado maioritariamente pelas vias biliares (Allikmets, 2007).

Efeitos adversos, contra-indicações e interações medicamentosas

Como efeitos adversos podem-se incluir angioedema, hipercaliémia, disfunção renal, diarreia e formação de cálculos renais (Ali, 2011).

O aliscireno está contra-indicado em grávidas e sabe-se que não interage com a varfarina (Peter, 2005).

3.6.4 Bloqueadores da Entrada de Cálcio

Classes de bloqueadores da entrada de cálcio e mecanismo de ação

Existem três classes de BEC: as difenilalquilaminas, benzotiazepinas e dihidropiridinas. Como fármaco da classe das difenilalquilaminas temos o verapamiló que tem a capacidade de afetar tanto o músculo liso vascular como o cardíaco. Da classe das benzotiazepinas existe o diltiazem. Apesar de também ter efeito nos canais de cálcio vasculares e do coração, o seu efeito não é tão marcante a nível do coração como o

verapamilo. Já a classe das dihidropiridinas inclui vários fármacos como a nifedipina, amlodipina, isradipina, felodipina, lercanidipina e nicardipina. Os fármacos deste grupo possuem uma afinidade superior para os canais de cálcio vasculares ao invés dos do coração (Whalen, Finkel e Panavelil, 2012).

O mecanismo de ação destes fármacos prende-se com o bloqueio dos canais de cálcio para as células do músculo liso vasculares. O cálcio é um íão importante para a contração muscular, logo o bloqueio da entrada deste fator diminui a força de contração e impede a vasoconstrição, pelo que a resistência vascular periférica não aumenta e não se verifica assim aumento da pressão arterial. Contudo, como o coração possui também canais de cálcio, pode-se verificar um efeito cronotrópico, ionotrópico e dromotrópico negativo a nível do coração mais acentuado quanto maior for a afinidade do fármaco para os canais de cálcio cardíacos (British Hypertension Society, 2008b).

Farmacocinética, efeitos adversos e contra-indicações

Devido ao efeito de primeira passagem hepática, os BEC possuem um tempo de semi-vida curto a intermédio (até cerca de 12 horas no máximo), exceptuando a amlodipina cujos metabolitos podem possuir atividade e tempo de semi-vida de 40 horas (British Hypertension Society, 2008b).

Os efeitos adversos destes fármacos são edema, rubor, tonturas, cefaleias. Especificamente, o verapamilo e também o diltiazem podem provocar bradicardia por depressão da atividade cardíaca enquanto a classe das dihidropiridinas podem promover taquicardia. Devido ao efeito que possuem sobre o coração, estes fármacos são contra-indicados em casos de enfarte agudo do miocárdio (Prontuário Terapêutico, 2013).

3.6.5 Diuréticos

Classes de diuréticos e seus mecanismos de ação

Os diuréticos possuem atividade anti-hipertensora; as classes mais utilizadas para o controlo da pressão arterial são os diuréticos tiazídicos, os diuréticos de ansa e os diuréticos poupadores de potássio (Prontuário Terapêutico, 2013).

Os diuréticos tiazídicos como a clortalidona, indapamida, metolazona e xipamida. Estes fármacos afetam o transportador de iões de sódio e cloro no túbulo distal renal, impedindo a reabsorção de sódio e conseqüentemente de água, que aumentaria a pressão arterial. Acredita-se ainda que estes fármacos atuam ao nível do endotélio, permitindo vasodilatação. Contudo este efeito de vasodilatação directa ainda não está esclarecido (Duarte e Cooper-DeHoff, 2011).

Já os diuréticos da ansa são uma classe mais potente de diurético. A furosemida é um exemplo do fármaco desta classe. A sua ação ocorre na ansa de Henle, permitindo uma diminuição da reabsorção de vários iões, incluindo o sódio (British Society of Hypertension, 2008c).

Os diuréticos poupadores de potássio atuam no túbulo distal e colector e permite que o potássio não diminua ao interferir no intercâmbio de sódio e potássio. A espironolactona e eplerenona são exemplos desta classe. (British Society of Hypertension, 2008c).

Efeitos adversos e contra-indicações

Os efeitos adversos centram-se em parte pela diminuição de iões. É possível ocorrerem fenómenos de hipocaliémia (exceptuando nos diuréticos poupadores de potássio, visto que o seu mecanismo aumenta a concentração plasmática de potássio), hiponatrémia, hipomagnesémia. Podem ainda causar hiperuricemia (pela diminuição da

clearance de ácido úrico), hiperglicemia (os diuréticos tiazídicos diminuem a tolerância à glucose) e hipercolesterolémia. Estes fármacos estão contra-indicados em casos de gota, gravidez e em casos de insuficiência hepática e renal (Ritter, Lewis, Mant e Ferro, 2008; Prontuário Terapêutico, 2013).

3.6.6 Agonistas α_2

Mecanismo de ação

Os fármacos deste grupo, como a clonidina ou a metildopa, funcionam ao ligarem-se aos recetores α_2 centrais e afetam o centro de controlo cardiovascular, diminuindo a resposta simpática e consequentemente a pressão arterial permanece controlada (Brunton, Chabner e Knollman, 2012).

Efeitos adversos e contra-indicações

Os agonistas α_2 centrais podem causar sedação, xerostomia e obstipação. É comum haver um aumento exagerado da pressão arterial caso haja cessação abrupta destes fármacos. A clonidina, apesar dos seus efeitos sedativos pode apresentar também sintomas de insónia (Tindall, Sedrak e Boltri, 2014; Sidhu e Balon, 2008). Esta medicação está contra-indicada em casos de hipersensibilidade ou doença hepática (Tindall, Sedrak e Boltri, 2014).

3.6.7 Bloqueadores β

Mecanismo de ação

A ação destes fármacos no controlo da pressão arterial é dada pela diminuição do débito cardíaco, por bloqueio direto dos recetores β no coração, a diminuição da libertação de renina por parte do rim e diminuição da atividade simpática no Sistema Nervoso Central (Whalen, Finkel e Panavelil, 2012).

Os bloqueadores beta podem ser cardioseletivos (por bloqueio exclusivo dos recetores β_1 encontrados no coração), não seletivos (por bloqueio dos recetores β_1 e β_2 , estes últimos presentes no pulmão, vasculatura e útero) ou podem bloquear ambos os recetores β e ainda os recetores α . Do primeiro grupo temos como exemplo o nebivolol, atenolol, bisoprolol e metoprolol como exemplos. Como β bloqueadores não seletivos há o propranolol ou o timolol como dois exemplos. Já o labetalol e carvedilol bloqueiam tanto os recetores β e α , alguns bloqueadores β apresentam atividade simpaticomimética, podendo atenuar a bradicardia sentida por este grupo de fármacos em geral. O acebutolol é cardioseletivo e tem atividade simpaticomimética intrínseca e o pindolol também tem atividade simpaticomimética intrínseca mas sem cardioselectividade (Tindak, Sedrak, Boltri, 2014).

Efeitos adversos e contra-indicações

Nesta classe de fármacos pode ocorrer fenómenos de bradicardia, hipotensão e disfunção erétil. Os bloqueadores β não cardioseletivos podem aumentar o nível de triglicéridos e diminuir o valor de HDL. A nível central, estes fármacos podem causar fadiga, letargia e insónia (Whalen, Finkel e Panavelil, 2012). Devido aos seus efeitos esta medicação é contra-indicada em casos de bradicardia sinusal, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica ou hipersensibilidade (Prontuário Terapêutico, 2013).

3.6.8 Guia de tratamento da HTA segundo a DGS

O tratamento farmacológico da pressão arterial é feito em primeira instância pelo uso de um único fármaco da classe dos diuréticos tiazídicos, dos modificadores do ERAA (como os ARA e iECA) ou BEC. Contudo, caso o risco cardiovascular seja elevado (quer por dificuldade de controlo da HTA quer por outros fatores de risco) recomenda-se o uso de associações de iECA ou ARA de baixo custo com diurético ou a associação de BEC com iECA ou ARA. Se mesmo assim a pressão arterial continua desregulada deve ser adicionado um diurético (para os doentes que já tomavam BEC e iECA ou ARA) ou BEC (nos casos em que o doente já tomava iECA ou ARA associado a diurético). Já os beta bloqueadores devem ser utilizados se houver insuficiência cardíaca e algumas formas de arritmia associadas à hipertensão. Em todo o caso, deve haver monitorização do doente, com medições frequentes da pressão arterial (George, 2011c).

Apesar das terapêuticas disponíveis, a prevalência da população hipertensa medicada mas não controlada ainda é relevante. Nos Estados Unidos da América, julga-se que 27% da população hipertensa e medicada continua com valores superiores a 140/90 mmHg. A fraca adesão à terapêutica é um fator, contudo outro fator de extrema importância é a ação por parte dos profissionais de saúde, que devem ser rígidos no controlo dos valores-chave de pressão arterial a obter e promover a utilização correta de medicações anti-hipertensivas e aconselhamento de outras medidas que ajudem na diminuição da pressão arterial (Hyman e Pavlik, 2002). Outras razões para o fracasso da terapêutica farmacológica da hipertensão incluem a não modificação de estilos de vida, toma de medicamentos que aumentem a pressão arterial, causas secundárias à hipertensão (incluindo apneia do sono) ou danos nos órgãos (Anish, 2010)

3.7 Medidas não-farmacológicas no combate à HTA

A HTA é uma doença crónica, pelo que o combate a esta doença deve ser em grande parte colocado na prevenção. No entanto as medidas não farmacológicas servem não só na prevenção como também são úteis no combate à elevação crónica da pressão arterial. É importante manter uma alimentação saudável, rica em vegetais e frutas, proteínas e em gorduras não saturadas de forma a prevenir a hipertensão arterial, sendo inclusive útil já em casos de hipertensão. Os efeitos desta dieta são mais evidentes em indivíduos em pré-hipertensão ou hipertensão de grau 1 (Hedayati, Elsayed e Reilly, 2011).

A diminuição do consumo diário de sal é outra medida importante no controlo da pressão arterial, estabelecendo-se um limite de cerca de 2,4 mg de sódio por dia (Anish, 2010). Também em termos alimentares, um consumo de 4,7 mg de potássio por dia e o consumo de ómega-3 são formas eficazes na diminuição da pressão arterial (Gupta e Guptha, 2010).

A obesidade é uma doença que contribui para a HTA e na verdade é considerado o fator modificável mais importante no combate à HTA. Durante a perda de peso, a pressão arterial pode decrescer rapidamente entre 8 a 10 semanas. Indivíduos obesos que tenham perdido 4 a 5 kg demonstraram ter uma redução de pressão arterial semelhante à ação do atenolol ou clortalidona (Sainani, 2003).

O exercício físico ajuda também a combater a HTA. Caminhadas de 15 minutos antes do pequeno-almoço, almoço e jantar fica sujeito a um abaixamento da pressão arterial ao longo do dia. A recomendação é que indivíduos sem complicações pratiquem exercício físico pelo menos 30 minutos por dia (Sainani, 2003).

O álcool e tabaco estão ambos associados ao aumento da pressão arterial. O tabaco é um sério fator de risco de doenças cardiovasculares, não só da HTA pelo que o seu consumo deve ser abandonado de forma a prevenir morbilidade e mortalidade derivados de problemas cardiovasculares. Já o álcool provoca um aumento da pressão arterial, verificado especialmente quando se tomam duas ou mais bebidas alcoólicas por dia. De forma a prevenir a hipertensão e os efeitos cardiovasculares consequentes o consumo de álcool deve ser diminuído e limitado a duas bebidas por dia ou menos

(neste caso sendo cada bebida equivalente a 360 ml de cerveja ou 150 ml de vinho com teor de álcool) (Gupta e Guptha, 2010). A tabela 6 mostra algumas medidas não farmacológicas e o seu efeito na diminuição da pressão arterial.

| Modificação de estilo de vida | Recomendação | Diminuição da PAS |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|
| Redução de peso | Índice de massa corporal entre os 18,5 e 24,9 | 5-20 mmHg por cada 10 kg perdidos |
| Alimentação saudável | Rica em frutos e vegetais e pobre em sal, gorduras saturadas | 8-14 mmHg |
| Redução de consumo de sódio | Consumo inferior a 2,4 g de sal por dia | 2-8 mmHg |
| Exercício físico | Exercício aeróbico, cerca de 40 minutos por dia | 4-9 mmHg |
| Consumo moderado de álcool | Até 2 bebidas por dia para os homens e 1 para as mulheres | 2-4 mmHg |

Tabela 6: Efeitos não farmacológicos de modificações do estilo de vida na redução da pressão arterial.

Adaptado de Anish, 2010.

4. Causalidade entre insônia e hipertensão

Os distúrbios de sono, como a insônia, e os seus efeitos na qualidade do sono e na sua duração têm também consequências bioquímicas que não podem ser ignoradas. Estas alterações afetam o organismo através de modificações metabólicas, imunológicas e endocrinológicas (Meng, Zheng e Hui, 2013). O aumento de pressão arterial é um conhecido fator de risco cardiovascular e esse fator é acrescido particularmente quando se verifica que a pressão arterial noturna não sofre diminuição dos seus valores diurnos (de forma geral, aos valores de pressão arterial decrescem durante o sono), aumentando a morbidade e mortalidade derivadas de eventos cardiovasculares. Na verdade, com base em estudos efetuados, a medição da pressão arterial noturna pode ser um fator de

risco mais importante que a medição da pressão arterial diurna (Calhoun e Harding, 2010).

Um estudo de meta-análise analisou a literatura disponível acerca de fenómenos de distúrbios de sono e a prevalência de HTA. O estudo conclui que doentes com menor duração de sono apresentam uma maior prevalência de hipertensão arterial; tais conclusões estendem-se também a doentes que apresentem dificuldades em adormecer ou em permanecer a dormir e ainda naqueles com despertar precoce. Neste estudo, a definição de insónia conjuga os fatores previamente e a combinação de todos estes. Os autores concluíram que a insónia é um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão, numa conclusão estatisticamente significativa. Existe ainda indícios que um sono de curta duração e os sintomas associados à insónia conseguem exercer uma relação sinérgica para o risco de desenvolver hipertensão, enquanto o sono prolongado e sem distúrbios está associado a uma menor prevalência de HTA. Os mecanismos propostos para a relação entre insónia e hipertensão encontram-se na tabela 7 (Meng, Zheng e Hui, 2013).

Mecanismos associados à HTA e influenciados por distúrbios de sono

| |
|---|
| Maior atividade simpática |
| Menor produção endógena de melatonina |
| Estimulação do eixo renina-angiotensina-aldosterona |
| Aumento de respostas pró-inflamatórias |
| Insuficiência renal |
| Disfunções endoteliais |
| Alterações do ciclo circadiano |
| Obesidade |
| Aumento de ACTH e cortisol |

Tabela 7: mecanismos que ocorrem durante fenómenos de privação de sono associados à insónia que podem ter como consequência o aumento da pressão arterial. Adaptado de Meng, Zheng e Hui, 2013 e Grandner, Chakravorty, Perlis, Oliver e Gurubhagavatula, 2014

Outro estudo de meta-análise de estudos coorte verificou também que o risco de doenças cardiovasculares é aumentado em doentes com insónia e o stresse afeta

severamente a qualidade do sono, o que pode futuramente desenvolver complicações no sistema cardiovascular. Os autores do estudo creem que esta associação é devido a alterações endócrinas, metabólicas e inflamatórias. A insônia foi identificada como fator de risco para morbidade e mortalidade devido a eventos cardiovasculares, um risco 45% superior em doentes com insônia (Sofi et al, 2014).

(Knutson, 2010) analisou alguns estudos entre a prevalência entre insônia e hipertensão e as suas conclusões foram que a fraca qualidade e tempo de sono reportados por indivíduos com insônia está associada a pressão arterial elevada ou mesmo hipertensão. A mesma autora compara também estudos que indicam que a insônia pode também ser um fator de risco para a diabetes de tipo 2 e que possivelmente a evolução para estas duas patologias tem um mecanismo associado. Outro estudo recente também revela resultados que apontam para a ligação entre insônia e a prevalência de hipertensão. Este estudo também revelou que esta associação pode ser mais forte em indivíduos de raça branca não-hispânicos, indivíduos de raça negra e hispânicos não mexicanos. Os autores lançam hipóteses sobre o mecanismo que origina HTA através de insônia, incluindo o aumento de respostas inflamatórias, aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, diminuição de leptina, aumento de grelina e menor sensibilidade à insulina. Os autores dizem também que hábitos pouco saudáveis, como dieta desequilibrada e falta de exercício físico e outros fatores de risco também têm um importante papel no desenvolvimento da HTA (Grandner, Chakravorty, Perlis, Oliver e Gurubhagavatula, 2014).

4.1 Alterações bioquímicas de fenómenos de distúrbios de sono associados à hipertensão

Obesidade

Os autores (Meng, Zheng e Hui, 2013) teorizam que a diabetes de tipo 2 e hipertensão podem estar associadas uma vez que com fenómenos de restrição de sono surgem também problemas de tolerância à insulina e aumentam o apetite através da

inibição da produção de leptina e pelo aumento da produção de grelina. Através deste processo pode-se desenvolver diabetes de tipo 2 e também obesidade, que é um fator de risco para a HTA. Este mecanismo também é proposto por (Grandner, Chakravorty, Perlis, Oliver e Gurubhagavatula, 2014).

Melatonina

A secreção de melatonina é diminuída em indivíduos com HTA e doenças coronárias. Além disso, esta hormona regula vários aspetos fisiológicos além do sono/vigília, como descrito na Figura 4 (Claustrat, Brun e Chazot, 2005). A administração de melatonina exógena mostrou na verdade ter efeitos significativos na redução da pressão arterial, como utilizada com formulações de libertação prolongada, verificando-se uma redução da PAS em 6 mmHg e da PAD em 3 mmHg. Os mecanismos propostos para o efeito na pressão arterial envolvem o poder vasodilatador e vasoconstritor da melatonina quando ligada aos recetores vasculares melatoninérgicos, assim como o seu efeito de inibição de processos do sistema nervoso simpático. Pode ainda ter também efeito na redução do processo inflamatório, por inibição da mieloperoxidase (Grossman, Laudon e Zisapel, 2011).

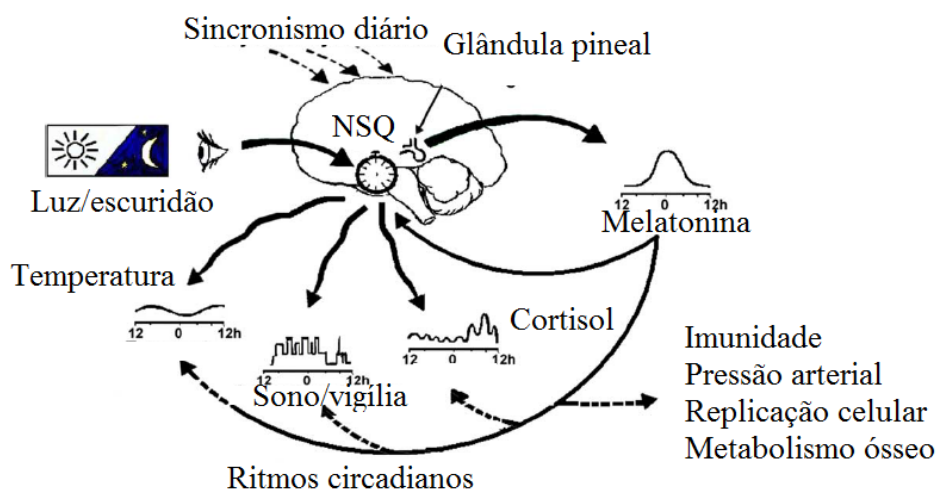


Figura 4: Ciclo circadiano. O Núcleo supraquiasmático controla a libertação de melatonina da glândula pineal. Além da regulação do ciclo sono/vigília, a melatonina possui outras funções endógenas. Adaptado de Claustrat, Brun e Chazot, 2005

ACTH e cortisol

Verifica-se um aumento da produção de ACTH e cortisol em doentes com insónia. O aumento destes mensageiros pode dever-se ao stresse do organismo em condições de sono impróprio. A produção de cortisol é também influenciada pelo ciclo circadiano pelo que alterações do ritmo normal biológico podem influenciar o nível de cortisol no plasma (Basta, Chrousos, Vela-Bueno e Vgontzas, 2007). O efeito do cortisol a nível da pressão arterial deve-se à ativação do ERAA, do seu efeito mineralocorticóide na retenção de sódio e água, inibição da produção de NO e maior sensibilidade às catecolaminas e outros vasoconstritores, incluindo a ET-1 (Singh, Kotwal e Menon, 2011).

Citoquinas

São verificáveis alterações da secreção endógena de proteínas pró-inflamatórias como a interleucina-6 e fatores de necrose tumoral em doentes com insónia. Apesar da concentração destas substâncias durante 24 horas revelam ser relativamente semelhantes em doentes com insónia e indivíduos saudáveis, em caso de insónia existem picos associados no período noturno. Estes efeitos podem afetar a pressão arterial noturna (Basta, Chrousos, Vela-Bueno e Vgontzas, 2007).

4.2 Apneia do sono obstrutiva, insónia e hipertensão

A ligação entre apneia do sono, insónia e hipertensão também pode ser delineada através de estudos.

A apneia do sono obstrutiva é uma patologia onde existe uma disrupção dos padrões de sono e capacidade respiratória dos indivíduos, causada pela obstrução parcial ou total (intermitente) das vias aéreas superiores (Huether e McCance, 2008). A apneia

do sono obstrutiva, pelo bloqueio das vias respiratórias superiores, provoca efeitos de hipoxia, hipercapnia e distúrbios de sono, podendo levar a uma súbita interrupção do sono.

Os sintomas desta doença são geralmente o excesso de sonolência diurna e ressonar. Já a população mais afetada por esta doença são as idosas, do sexo masculino ou mulheres pós-menopausa, com obesidade, com grande consumo de álcool e indivíduos com anormalidades estruturais do crânio e face. A hereditariedade genética também é outro fator de risco em consideração. No geral estima-se que 17 a 28% dos homens e entre 3-28% das mulheres sofram desta doença (Gharibeh e Mehra, 2010).

Tal como a insónia, a ASO é um distúrbio de sono. Julga-se a prevalência de insónia em doentes com apneia do sono obstrutiva esteja entre os 39 e 58% (Luyster, Buysse e Strollo Jr, 2010). As suas consequências, associadas às da insónia revelam ter um efeito acrescido na pioria da qualidade de vida, problemas relacionados com o sono (aumentando a sonolência diurna e prejudicando o tempo de sono), dificuldades laborais, distúrbios de humor e um maior impacto cognitivo (Luyster et al, 2013).

A HTA pode-se desenvolver em doentes com apneia do sono obstrutiva devido à estimulação simpática. Estima-se ainda que a prevalência de HTA em doentes com ASO é de 50% (Zhang e Si, 2012). Os fenómenos de hipoxia podem provocar um aumento da resposta simpática como forma de obter oxigénio, verificando-se um aumento das catecolaminas em doentes com apneia do sono obstrutiva em comparação com população de controlo. Estudos indicam também que o ERAA pode servir como intermediário para a HTA em doentes com ASO, uma vez que doentes com apneia do sono obstrutiva revelam ter maiores concentrações de aldosterona e angiotensina II. Outro fator é a ação inflamatória. Julga-se que na ASO, os níveis séricos de moléculas pró-inflamatórias como a IL-6, fator de necrose tumoral α e a proteína C reactiva encontram-se aumentados. Contudo, tendo em conta que a obesidade é um fator de risco tanto para a HTA e ASO e que nesta patologia existe um estado inflamatório crónico, alguns estudos não são perfeitamente claros se estes fatores derivam da ASO ou da obesidade (Phillips e O'Driscoll, 2013; Tsioufis, Thomopoulos e Stefanadis, 2008).

Contudo, apesar da associação entre ASO, HTA e insónia, um estudo coorte de 795 pessoas entre os 45 e 75 anos sem risco cardiovascular verificou que tanto indivíduos com ASO como indivíduos com ASO e insónia têm um risco cardiovascular

semelhante o que, concluiu o estudo, é indicativo que a insónia não aparenta ser um fator de risco cardiovascular acrescido em doentes com apneia do sono, contudo os autores afirmam também que são necessários mais estudos prospectivos para determinar o efeito aditivo da insónia na relação ASO-HTA (Luyster et al, 2013). A figura 5 mostra os efeitos da ASO na HTA.

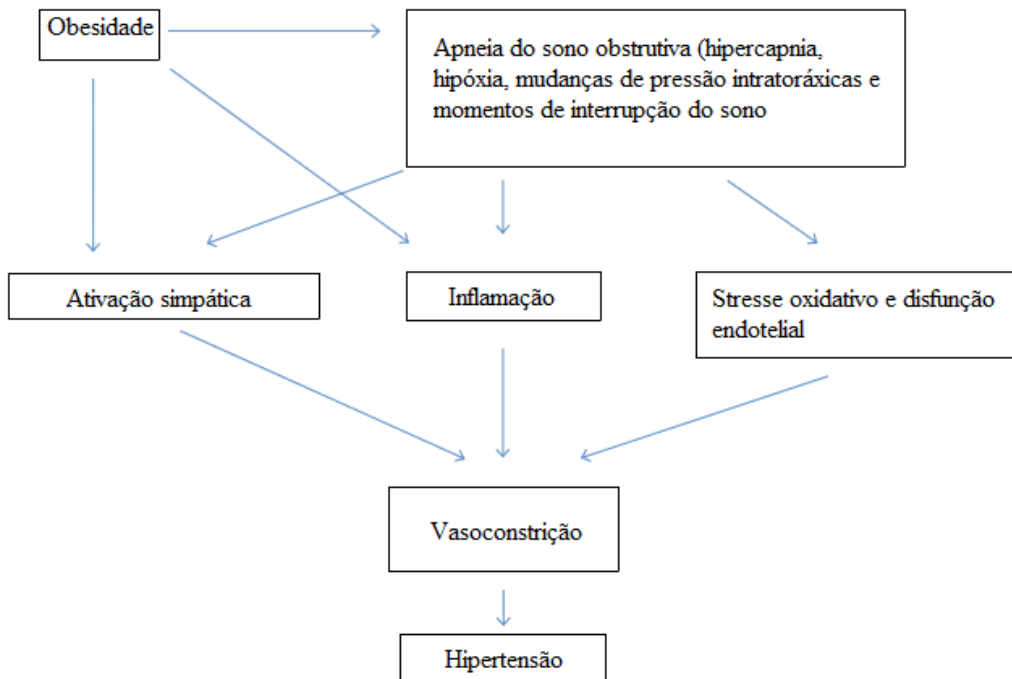


Figura 5: Efeitos da ASO de forma a contribuir para o aparecimento de HTA. Adaptado de Phillips e O'Driscoll, 2013.

4.3 Efeitos de algumas medicações no aumento da pressão arterial e insônia

Diversos fármacos podem provocar tanto insônia como hipertensão pelos seus mecanismos de ação. Outros casos também de interesse são aqueles em que a terapêutica para a hipertensão provoca insônia.

Um exemplo do primeiro grupo de casos é o dos glucocorticóides. São fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores com uso comum em casos de asma, alergias, arterite reumatóide, afecções cutâneas, entre outras. O seu efeito no aumento da pressão arterial corresponde ao mecanismo do cortisol endógeno, referido anteriormente. Contudo esta medicação tem efeitos ao nível do Sistema Nervoso Central e um desses efeitos é a insônia. O mecanismo que leva os corticosteróides a causar insônia não está esclarecido (Ciriaco et al, 2013).

A ciclosporina (indicada como terapêutica pós-transplante, arterite reumatóide, síndrome nefrótica ou psoríase) possui uma frequência de incidência de HTA elevada, podendo surgir acima de 10% da população que toma esta medicação. Já a insônia é outro efeito que pode ocorrer, estando este efeito presente entre 1% a 10% da população sujeita a esta terapêutica (RCM Ciclosporina Teva, 2012).

Como visto na Tabela3, alguns AINES podem causar insônia no entanto são também um conhecido fator para o aumento da pressão arterial pela inibição da produção de prostaglandinas, promotoras da vasodilatação (Gyamnlani e Geraci, 2007).

Também o bupropiom, usado no tratamento farmacológico da ansiedade, mostrou que na prática clínica este fármaco pode aumentar a pressão arterial até níveis considerados graves. Além disso, este fármaco pode muito frequentemente causar insônia (RCM Elontril, 2011).

Também a pseudoefedrina, usada em alguns descongestionantes nasais pode causar insônia e HTA. No caso da HTA, este fármaco consegue exercer excitabilidade do sistema nervoso simpático no entanto o seu poder de aumento de pressão arterial é limitado. Verifica-se que há um declínio do ritmo cardíaco, contudo a pressão arterial aumenta. Já a insônia é um efeito adverso particularmente reportado (Eccles, 2006).

No segundo grupo mencionado, dos fármacos anti-hipertensores que causam insónia, temos o caso da clonidina. Este fármaco, agonista dos recetores alfa 2 centrais pode causar efeitos ao nível do Sistema Nervoso Central, incluindo distúrbios de sono mas também sonolência. É também possível ocorrer o efeito oposto ao pretendido, isto é o aumento da pressão arterial por estimulação dos agonistas alfa 1, responsáveis pela vasoconstrição (RCM Catapresan, 2012).

Os bloqueadores beta usados também na HTA podem causar insónia através dos seus efeitos a nível central (Chang et al, 2013).

5. Conclusões

A insónia e hipertensão, apesar das suas particularidades distintas enquanto patologias, aparentam ter uma associação forte.

As perturbações do sono ocorrem quando o sono fisiológico é alterado. Contudo os próprios mecanismos do sono não estão completamente estabelecidos. É sabido que o organismo humano sofre alterações fisiológicas de acordo com um ritmo biológico, um ciclo circadiano, que origina alterações de concentrações de diversos mensageiros químicos endógenos ao longo do dia. É também sabido que a luz é um grande potenciador do ritmo biológico e permite um “ajuste” do controlo circadiano através duma exposição maior ou menor à luz. Estas alterações são importantes; a melatonina, como exemplo, atinge níveis mais elevados no organismo ao anoitecer e está envolvida com a regulação do sono.

O sono é um processo importante para o ser humano. É um processo ativo, com alterações próprias e com alguns mecanismos reparadores do stresse durante o período diurno. A arquitetura do sono é uma evidência clara que o processo de sono não linear nem um período de inação. O sono REM e NREM são distintos por polissonografia e é sabido que durante o sono existe uma alternância destas fases durante o sono e apesar de não serem conhecidas as especificações exatas dos processos que ocorrem nestas fases, julga-se que o sono REM esteja envolvido no processo de formação de memórias e o NREM é responsável pelo descanso geral do organismo, entre outras funções.

Sendo a insónia um distúrbio de sono com prevalência considerável na sociedade em geral é importante ter em conta os seus efeitos nefastos não só sentidos a curto prazo, como a dificuldade em adormecer, dificuldade em manter o sono e ainda um sono de curta duração ou a sintomatologia diurna como fadiga, sonolência ou irritabilidade (entre outros) mas é também importante identificar alterações metabólicas que, a longo prazo, podem desencadear fenómenos que alteram cronicamente os mecanismos fisiológicos e contribuem para o aparecimento de patologias crónicas, sendo a HTA um claro exemplo desse caso.

Um ponto importante na temática da insónia é a sua própria definição. No contexto médico-doente a insónia é definida muitas vezes pelo relato do doente, pela sintomatologia que este apresenta. Contudo, no contexto literário, as diferentes definições de insónia são rígidas e distintas entre si. Este pode ser um problema em estudos acerca desta patologia; as definições de insónia podem mudar conforme os autores, pelo que estas variações podem alterar a interpretação dos estudos (Taylor et al, 2005).

O tratamento farmacológico da insónia tem geralmente uma duração limitada. Os fármacos mais comumente utilizados são as benzodiazepinas e zolpidem embora outros fármacos como a melatonina são usadas para o tratamento de desregulações de sono, como a insónia. A medicação não sujeita a receita médica para o tratamento da insónia é a valeriana, fármaco com origem de extratos de plantas, e a doxilamina, anti-histamínico H1 com ação sedativa. O tratamento não farmacológico da insónia é também importante, especialmente tendo em conta que a norma da terapia farmacológica aconselhada para o tratamento da patologia (benzodiazepinas e zoldpidem) aconselha a sua utilização máxima de 4 semanas. É de notar que estes fármacos devem ser usados com precaução nos idosos (um grupo populacional de risco de desenvolver insónia) devido aos possíveis eventos de quedas e faturas (George, 2011a). Como tal o aconselhamento ao doente, como exemplos, acerca de não realizar exercício físico ou usar substâncias estimuladoras ou aconselhar o tratamento por restrição de sono (supervisionado, preferencialmente pelo médico e pelo registo de diário de sono do doente) pode ajudar o doente nas suas dificuldades de sono (Siebern, Suh e Nowakowski, 2012).

Em relação à hipertensão, esta é uma doença com alta prevalência em Portugal e no mundo, afetando grande parte da população idosa. A vasta maioria dos casos de hipertensão não tem uma causa conhecida associada. Existem alterações bioquímicas e simpáticas que afetam a pressão arterial e desregulação destes parâmetros pode provocar o aumento crónico da pressão arterial. O controlo da HTA num indivíduo sem outros fatores de risco cardiovasculares deve ser atingido com a redução efetiva da pressão arterial para valores inferiores a 140/90 mmHg. Existe um amplo arsenal terapêutico, inclusive dentro dos mesmos grupos terapêuticos. Existem os iECA, ARA, diuréticos, BEC e bloqueadores beta e alfa. A prática de tratamentos não farmacológicos como o exercício físico, alimentação saudável, redução do consumo de sal (entre outras)

permite um controlo maior da pressão arterial pelo que, sempre que possível, deve-se a recorrer a medidas farmacológicas e não farmacológicas para combater a HTA (Anish, 2010).

A evidência científica recente sugere que existe de facto um elo entre a insónia e hipertensão arterial. Existem uma plenitude de fenómenos que podem estar envolvidos no aumento da pressão arterial devido à insónia, contudo trata-se de hipóteses lançadas por investigadores; na verdade assim como os mecanismos do sono e da própria hipertensão primária ainda são relativamente desconhecidos até certo grau, os mecanismos de evolução da insónia para a hipertensão resultam de verificações do aumento de marcadores bioquímicos (como melatonina, cortisol, substâncias pró-inflamatórias e endoteliais) ou ao aumento da resposta simpática a longo prazo. Também não se podem excluir outras patologias como a obesidade, que aliás é um conhecido fator de risco para o desenvolvimento quer de insónia e de hipertensão. A apneia do sono obstrutiva também é outra patologia de interesse: indivíduos com esta doença têm uma prevalência considerável de insónia e hipertensão. No entanto, na associação entre apneia do sono, insónia e hipertensão, ainda não se estabeleceu que de facto o efeito da insónia agrava os riscos cardiovasculares nestes indivíduos. (Meng, Zheng e Hui, 2013; Grandner, Chakravorty, Perlis, Oliver e Gurubhagavatula, 2014; Luyster et al, 2013).

A insónia e hipertensão são também efeitos adversos de diversos fármacos, podendo ocorrer com frequências variáveis em indivíduos. Alguns exemplos listados nesta monografia foram a pseudoefedrina, a ciclosporina, alguns AINES, glucocorticoides e bupropiom. Alguns fármacos para o tratamento farmacológico da HTA podem inclusive causar insónia, incluindo os beta-bloqueadores ou bloqueadores alfa 2 centrais como a clonidina.

O elo entre insónia e hipertensão tem um importante papel no tratamento dos doentes. É importante notar que fatores como a obesidade e idade avançada são comuns a ambas as patologias, pelo que estas populações devem ter um cuidado particular na prevenção de ambas as doenças. O exercício físico é um aspeto de peso na prevenção de insónia e hipertensão pelo que deve ser uma maneira não farmacológica da prevenção e tratamento da insónia e hipertensão. O reforço das medidas não farmacológicas no dia-a-dia da população pode auxiliar ao combate destas duas patologias. Afinal, é sempre

importante referir que a HTA é não só uma doença crónica mas um sério fator de risco de morbilidade e mortalidade relacionadas com eventos cardiovasculares e a insónia tem também um impacto na produtividade laboral e de acidentes, incluindo os de veículos motorizados. Para a prevenção destes fins é importante combater as suas causas e daí que o tratamento da insónia e hipertensão deve ser interpretado como um meio de prevenção de futuras complicações patológicas. É importante o reforço de medidas não farmacológicas na população e a monitorização das patologias de insónia (através do uso de diário de sono) ou hipertensão (através de medições regulares da pressão arterial) e assegurar que a terapêutica farmacológica se adequa ao doente e se está a ser eficaz no combate a estas patologias. O acompanhamento do profissional de saúde e o esforço conjunto do doente devem ter como objetivo adotar hábitos saudáveis e ao mesmo tempo promover um aconselhamento terapêutico adequado de forma a auxiliar o doente na gestão tanto da insónia como da hipertensão.

6. Referências bibliográficas

- Acelajado, M. C. (2010). Optimal management of hypertension in elderly patients. *Integrated Blood Pressure Control*, 3, 145–53. doi:10.2147/IBPC.S6778
- Agai, T. N., Akamoto, K. S., & Unehika, K. M. (2013). Changes in Blood Pressure after the First Dose of Calcitonin Elcatonin, (December), 277–282.
- Akande, T.O., Adeleye, J.O., Kadiri, S. (2013) Insulin resistance in Nigerians with essential hypertension. *African Health Sciences* 2013; 13(3): 655 - 660
- Ali, A.K. (2011). Pharmacovigilance analysis of adverse event reports for aliskiren hemifumarate , a first-in-class direct renin inhibitor. doi: 10.2147/TCRM.S23889
- Allikmets, K. (2007). Aliskiren – an orally active renin inhibitor . Review of pharmacology , pharmacodynamics , kinetics , and clinical potential in the treatment of hypertension, 3(6), 809–815.
- Andersen, K. (2009). Renin-angiotensin-aldosterone system in the elderly: rational use of aliskiren in managing hypertension. *Clinical Interventions in Aging*, 4, 137–51.
- Anish, C. (2010). Hypertension Guidelines. *Gujarat Medical Journal*, 65(2) 27-35
- Antle, M. C., van Diepen, H. C., Deboer, T., Pedram, P., Pereira, R. R., & Meijer, J. H. (2012). Methylphenidate modifies the motion of the circadian clock. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(11), 2446–55. doi:10.1038/npp.2012.103
- Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. (2009). Treatment blood pressure targets for hypertension (Review). *The Cochrane Library Issue 3*
- Aronow, W. (2013). Resistant Hypertension. *Journal of Hypertension- Open Access*, 02(02). doi:10.4172/2167-1095.1000e109
- Aronow, W. S., Fleg, J. L., Pepine, C. J., Artinian, N. T., Bakris, G., Brown, A. S., ... Harrington, R. a. (2011). 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*, 123(21), 2434–506. doi:10.1161/CIR.0b013e31821daaf6
- Arya, S.N., Rajiv, K., Singh, R. (2013). Practical Approach to the Diagnosis and Management of Insomnia. In *The Association of Physicians of India (Ed.). Medicine Update* 519-523
- Barreras, A. e Gurk-Turner. (2003). Angiotensin II recetor blockers. *BUMC PROCEEDINGS*;16:123–126

- Basta, M., Chrousos, G.P., Bueno, A.V., Vgontzas, A.N. (2007). Chronic Insomnia and Stress System. *Sleep Med Clin.*; 2(2): 279–291
- Beevers, G., Lip, G. Y. H., & Brien, E. O. (2001). The pathophysiology of hypertension Cardiac output and peripheral resistance Renin-angiotensin system Autonomic nervous system, 322(April), 912–916.
- Berdot, S., Bertrand, M., Dartigues, J.-F., Fourrier, A., Tavernier, B., Ritchie, K., & Alpérovitch, A. (2009). Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics*, 9, 30. doi:10.1186/1471-2318-9-30
- Bheemsain, T., & Kar, S. K. (2012). An Overview of Insomnia Management. *DELHI PSYCHIATRY JOURNAL* 15(2), 294-301
- Birrer, R. B., Vemuri, S.P.. (2004). Depression in Later Life: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Am FamPhysician*;69:2375-82
- Bizari, L., Carvalho, C. De, Lopes, E. A., & Silva, L. (2003). PERSONALITY FEATURES IN A SAMPLE OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL INSOMNIA PATIENTS, *Arq Neuropsiquiatr*;61(3-A):588-590 61(February), 588–590.
- Boeve, B. (2010). REM sleep behavior disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184(1), pp.15-54.
- Bolívar, J. J. (2013). Essential Hypertension : An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology. *International Journal of Hypertension* Volume, Article ID 547809.
- Bravo, P. E., Morse, S., Borne, D. M., Aguilar, E. a, & Reisin, E. (2006). Leptin and hypertension in obesity. *Vascular Health and Risk Management*, 2(2), 163–9.
- Brick C.A., Seely D.L., Palermo T.M. (2010). Association between sleep hygiene and sleep quality in medical students. doi: 10.1080/15402001003622925.
- British Hypertension Society (2008a) Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. Consultado a 1.10.2014 no sítio <http://www.bhsoc.org/pdfs/therapeutics/Angiotensin%20Converting%20Enzyme%20%28ACE%29%20Inhibitors.pdf>
- British Hypertension Society (2008b) Calcium Channel Blockers. Consultado a 1.10.2014 no sítio <http://www.bhsoc.org/pdfs/therapeutics/Calcium%20Channel%20Blockers%20%28CCBs%29.pdf>
- British Hypertension Society (2008c) Other Diuretics. Consultado a 1.10.2014 no sítio <http://www.bhsoc.org/pdfs/therapeutics/Other%20Diuretics.pdf>

- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiological Reviews*, 92(3), 1087–187. doi:10.1152/physrev.00032.2011
- Brunton, L.L., Chabner, B.A. e Knollmann, B.C. (2012). Neurofarmacologia e Modulação da Função Cardiovascular. In *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman 12ª edição*.(169-908). AMGH
- Budhiraja R; Parthasarathy S; Budhiraja P; Habib MP; Wendel C; Quan SF. (2012) Insomnia in patients with COPD. *SLEEP*;35(3):369-375.
- Cajochen, C., Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., & Wirz-Justice, A. (2006). Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiology International*, 23(1-2), 461–74. doi:10.1080/07420520500545813
- Chokroverty, S. (2009). An Overview of Normal Sleep. In *Sleep Disorders Medicine Third edition*. (pp 5-21). Elsevier
- Chowdhuri, S., Badr, M.S. (2010) Central Sleep apnoea. *Indian J Med Res* 131, , pp 150-164
- Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*, 9(1), 11–24. doi:10.1016/j.smrv.2004.08.001
- Collier, S.R., Landram, M.J. (2012). Treatment of prehypertension: lifestyle and/or medication. *Vascular Health and Risk Management*, 8 613–619
- Dijk, D.-J. (2013). Sleep fragmentation, metabolism, and sleepiness. *Journal of Sleep Research*, 22(1), 1–2. doi:10.1111/jsr.12031
- Drenjančević-Perić, I., Jelaković, B., Lombard, J. H., Kunert, M. P., Kibel, a, & Gros, M. (2011). High-salt diet and hypertension: focus on the renin-angiotensin system. *Kidney & Blood Pressure Research*, 34(1), 1–11. doi:10.1159/000320387
- Duarte, J. and Cooper-DeHoff, R. (2010). Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 8(6), pp.793-802.
- Dufton, J. (2013). *The Pathophysiology and Pharmaceutical Treatment of Hypertension (Monografia)*. PharmCon Inc
- Eccles, R. (2007). Substitution of phenylephrine for pseudoephedrine as a nasal decongestant. An illogical way to control methamphetamine abuse. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(1), 10–4. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02833.x
- Eckert, D.J., Jordan, A.S., Merchia, P., Malhotra, A. (2007). Central Sleep Apnea. *Chest.*; 131(2): 595–607.

- Fang, X.-H., Zhang, X.-H., Yang, Q.-D., Dai, X.-Y., Su, F.-Z., Rao, M.-L., ... Li, S.-C. (2006). Subtype hypertension and risk of stroke in middle-aged and older Chinese: a 10-year follow-up study. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 37(1), 38–43. doi:10.1161/01.STR.0000195005.65998.38
- Faselis, C., Doumas, M., & Papademetriou, V. (2011a). Common secondary causes of resistant hypertension and rational for treatment. *International Journal of Hypertension*, 2011, 236239. doi:10.4061/2011/236239
- Faselis, C., Doumas, M., & Papademetriou, V. (2011b). Common secondary causes of resistant hypertension and rational for treatment. *International Journal of Hypertension*, 2011, 236239. doi:10.4061/2011/236239
- Fernando, J., Martin, V., Higashiana, É., Garcia, E., & Luizon, M. R. (2004). Prevalência e Apresentação Clínica, 83, 125–130.
- Ferrie, J. E., Kumari, M., Salo, P., Singh-Manoux, A., & Kivimäki, M. (2011). Sleep epidemiology--a rapidly growing field. *International Journal of Epidemiology*, 40(6), 1431–7. doi:10.1093/ije/dyr203
- Franklin, S. S., Larson, M. G., Khan, S. a., Wong, N. D., Leip, E. P., Kannel, W. B., & Levy, D. (2001). Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? : The Framingham Heart Study. *Circulation*, 103(9), 1245–1249. doi:10.1161/01.CIR.103.9.1245
- Franklin, S. S., Wilkinson, I. B., & McEniery, C. M. (2012). Unusual hypertensive phenotypes: what is their significance? *Hypertension*, 59(2), 173–8.
- Freire, C.M.V., Tedoldi, C.L. (2009) *Arq Bras Cardiol*; 93(6 supl.1): e110-e178, 93, 159–165.
- Fukuta H, Little WC 2008. The cardiac cycle and the physiologic basis of left ventricular contraction, ejection, relaxation, and filling. *Heart Fail Clin* 4: 1–11
- Gaziano, T., Bitton, A., Anand, S. and Weinstein, M. (2009). The global cost of nonoptimal blood pressure. *Journal of Hypertension*, 27(7), pp.1472-1477.
- George, F (2011a). Tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos. *Direção Geral de Saúde*, Norma 055/2011
- George, F (2011b). Hipertensão Arterial: definição e classificação. *Direção Geral de Saúde*, Norma 020/2011
- George, F (2011c). Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. *Direção Geral de Saúde*, Norma 026/2011
- George, F. (2012). Causas de Morte em Portugal e Desafios na Prevenção. *Acta Med Port* 25(2), 61–63.

- George, F. (2013). Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). *Direção Geral de Saúde Norma 05/2013*
- Geyer, J. D., Lichstein, K. L., Ruitter, M. E., Ward, L. C., & Dillard, S. C. (2011). Sleep Education for Paradoxical Insomnia, 9(4), 266–272. doi:10.1080/15402002.2011.607022.Sleep
- Gharibeh, T., & Mehra, R. (2010). Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and Science of Sleep*, 2, 233–55. doi:10.2147/NSS.S6844
- Gianni, M., Bosch, J., Pogue, J., Probstfield, J., Dagenais, G., Yusuf, S., & Lonn, E. (2007). Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *European Heart Journal*, 28(11), 1382–8. doi:10.1093/eurheartj/ehm017
- Golias, C., Charalabopoulos, a, Stagikas, D., Charalabopoulos, K., & Batistatou, a. (2007). The kinin system--bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system--bradykinin. *Hippokratia*, 11(3), 124–8.
- Gooley, J. J. (2008). Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 37(8), 669–76. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797560>
- Grandner, M. a, Chakravorty, S., Perlis, M. L., Oliver, L., & Gurubhagavatula, I. (2014). Habitual sleep duration associated with self-reported and objectively determined cardiometabolic risk factors. *Sleep Medicine*, 15(1), 42–50. doi:10.1016/j.sleep.2013.09.012
- Grandner, M. a, Jackson, N. J., Pak, V. M., & Gehrman, P. R. (2012). Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. *Journal of Sleep Research*, 21(4), 427–33. doi:10.1111/j.1365-2869.2011.00990.x
- Grassi, G. (2009). Phosducin - a candidate gene for stress-dependent hypertension. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(12), 3515–8. doi:10.1172/JCI41508
- Grossman, E., & Zisapel, N. (2011). Effect of melatonin on nocturnal blood pressure : meta-analysis of randomized controlled trials, 577–584.
- Guo, X., Zou, L., Zhang, X., Li, J., Zheng, L., Sun, Z., ... Sun, Y. (2010). A Meta-Analysis of the Epidemiology, Risk Factors, and Predictors of Progression, (September), 643–652.
- Gupta, R. and Lahan, V. (2011). Insomnia Associated with Depressive Disorder: Primary, Secondary, or Mixed?. *Indian J Psychol Med*, 33(2), p.123.
- Gupta, R. e Guptha, S. (2010) Strategies for initial management of hypertension. *Indian J Med Res.*; 132(5): 531–542.
- Gupta, R., & Kasliwal, R. R. (2004). Understanding Systolic Hypertension in the Elderly. *JAPI* 52, 479–485.

- Gurubhagavatula, I. (2010). Consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 131 (1), 188–195.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2011). The Circulation. In Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition. (pp296-528). Elsevier
- Gyاملani, G., & Geraci, S. A. (2007). Secondary Hypertension due to Drugs and Toxins. *Southern Medical Association*, 100, 692–699.
- Hale, L., Do, D. P., Basurto-davila, R., Heron, M., Finch, B. K., Dubowitz, T., ... Bird, C. E. (2010). doi:10.1016/j.sleep.2008.12.011.Does
- Hang, C. C., Ang, Y. K. Y., In, S. L., Heng, C. C., & In, L. L. (2013). Regular Article Risk of Insomnia Attributable to α -Blockers in Elderly Patients with Newly Diagnosed Hypertension, 28(1), 53–58. doi:10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-004
- Hansen, T. W., Kikuya, M., Thijs, L., Ohkubo, T., Richart, T., Torp-pedersen, C., ... Investigators, I. (2007). Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations : a meta-analysis of 7030 individuals Kristina Bjo, 5–7.
- Hartikainen, S., & Lönnroos, E. (2010). Systematic review: Use of sedatives and hypnotics, antidepressants and benzodiazepines in older people significantly increases their risk of falls. *Evidence-Based Medicine*, 15(2), 59. doi:10.1136/ebm1058
- Hedayati, S., Elsayed, E. and Reilly, R. (2011). Non-pharmacological aspects of blood pressure management: what are the data?. *Kidney International*, 79(10), pp.1061-1070.
- Huang, W., Ramsey, K. M., Marcheva, B., & Bass, J. (2011). Review series Circadian rhythms , sleep , and metabolism, 121(6), 2133–2141. doi:10.1172/JCI46043.rons
- Huether, s. e McCance (2012). Understanding Pathophysiology Fifth Edition. Elsevier
- Hyman, D. J. e Pavlik, V.N. (2002). Poor hypertension control: Let ' s stop blaming the patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 69 (10) 793-799
- Iqbal, R., Ahmad, Z., Malik, F., & Mahmood, S. (2012). A Statistical Analysis of Hypertension as Cardiovascular Risk Factor, 12(1), 19–22. doi:10.5829/idosi.mejsr.2012.12.1.1649
- Jacob, J., Chopra, S. and Baby, C. (2011). Neuro-endocrine regulation of blood pressure. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, doi:10.2174/1570159X11311020008
- Japundžić-Žigon, N. (2013). Vasopressin and oxytocin in control of the cardiovascular system. *Current Neuropharmacology*, 11(2), 218–30.

- Journal of the Association of Physicians of India (2013). Secondary Hypertension, *Supplement to JAPI*, 61, 24–26.
- Jung, C. M., Melanson, E. L., Frydendall, E. J., Perreault, L., Eckel, R. H., & Wright, K. P. (2011). Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *The Journal of Physiology*, 589(Pt 1), 235–44. doi:10.1113/jphysiol.2010.197517
- Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. K., & He, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365(9455), 217–23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1
- Ker, J.A. (2011). Secondary hypertension, *S Afr Fam Pract*, 53(5), 441-442
- Kim, S.-K., Bae, J.-H., Nah, D.-Y., Lee, D.-W., Hwang, T.-Y., & Lee, K.-S. (2011). Frequency and related factors of masked hypertension at a worksite in Korea. *Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Ŭihakhoe Chi*, 44(3), 131–9. doi:10.3961/jpmp.2011.44.3.131
- Kirkwood, C., Neill, J., & Breden, E. (2007). Zolpidem modi fi ed-release in insomnia, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(5), 521–526
- Knutson K.L. (2010). Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;24(5):731-43. doi: 10.1016/j.beem.2010.07.001
- Kohan DE, Rossi NF, Inscho EW, Pollock DM. (2011). Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin. *Physiological reviews*. 2011;91:1–77. doi:10.1152/physrev.00060.2009
- Lewanczuk, R. (2008). Hypertension as a chronic disease : What can be done at a regional level ?, *Can J Cardiol* 2008;24(6):483-484
- Li, Y., Staessen, J. a, Li, L.-H., Gao, P.-J., Thijs, L., Brand, E., ... Wang, J.-G. (2006). Blood pressure and urinary sodium excretion in relation to the A-1984G adrenomedullin polymorphism in a Chinese population. *Kidney International*, 69(7), 1153–8. doi:10.1038/sj.ki.5000213
- Lichstein, K. L., Stone, K. C., Donaldson, J., Nau, S. D., Soeffing, J. P., Murray, D., ... Aguillard, R. N. (n.d.). Actigraphy Validation with Insomnia.
- Lloyd-Jones, D., Adams, R. J., Brown, T. M., Carnethon, M., Dai, S., De Simone, G., ... Wylie-Rosett, J. (2010). Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121(7), e46–e215. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667
- Lundt, L. (2006). Understanding sleep and insomnia. *Adv Stud Med* 6 (10D):S1024-S1032

- Luyster, F. S., Buysse, D. J., & Strollo, P. J. (2010). Comorbid Insomnia and Obstructive Sleep Apnea: Challenges for Clinical Practice and Research. *J Clin Sleep Med*;6(2),196-204
- Luyster, F. S., Kip, K. E., Buysse, D. J., Aiyer, A. N., Reis, S. E., & Strollo, P. J. (2014). Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in comorbid insomnia and sleep apnea. *Sleep*, 37(3), 593–600. doi:10.5665/sleep.3506
- Macedo, M.E., Lima, M.J., Silva, A.O., Alcântara, P, Ramalhinho, V. e Carmona, J. (2007). *Rev Port Cardiol*, 26 (1), 21-39
- Mahfoud, Y., Talih, F., Stroom, D., & Budur, K. (2009). Sleep Disorders in Substance Abusers : How Common Are They ?. *Psychiatry (Edgemont)*;6(9):38–42
- Mai E, Buysse DJ. (2008) Insomnia: Prevalence, Impact, Pathogenesis, Differential Diagnosis, and Evaluation. *Sleep Medicine Clinics (2)* 3. 167–174.
- Malangu, N. (2012). Drugs inducing insomnia as an adverse effect. In Sahoo S., (ed.) *Can't sleep? Issues of being an insomniac*. Rijeka: Inteck: 23-36
- Mammaro, A., Carrara, S., Cavaliere, A., Ermito, S., Dinatale, A., Pappalardo, E. M., ... Pedata, R. (2009). Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Journal of Prenatal Medicine*; 3 (1): 1-5
- Marketou, M. (2012). Editorial Bradykinin in the Treatment of Arterial Hypertension: Friend or Foe?, *Hellenic J Cardiol*; 53: 91-94
- Markou, A. (2011). Neuronal Mechanisms Underlying Development of Nicotine Dependence: Implications for Novel Smoking-Cessation Treatments, (July), 4–16.
- Meng, L., Zheng, Y., & Hui, R. (2013). The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 36(11), 985–995. doi:10.1038/hr.2013.70
- Merrigan, J.M, Buysse, D.J. (2013) Insomnia. *The Journal of the American Medical Association (309)* 7. 733
- Metlaine, A., Leger, D., & Choudat, D. (2005). Socioeconomic Impact of Insomnia in Working Populations. *Industrial Health*, 43, 11–19
- Midha, T., Lalchandani, A., Nath, B., Kumari, R., & Pandey, U. (2012). Prevalence of isolated diastolic hypertension and associated risk factors among adults in Kanpur, India. *Indian Heart Journal*, 64(4), 374–9. doi:10.1016/j.ihj.2012.06.007
- Molkentin, J. D. (2003). A friend within the heart: natriuretic peptide receptor signaling. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(9), 1275–7. doi:10.1172/JCI18389
- Morin, C. M., LeBlanc, M., Daley, M., Gregoire, J. P., & Mérette, C. (2006). Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and

- determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Medicine*, 7(2), 123–30.
doi:10.1016/j.sleep.2005.08.008
- Morris C. J., Yang J. N., Scheer F. A. (2012b). The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Prog. Brain Res.* 199, 337–358
10.1016/B978-0-444-59427-3.00019-8
- Morris CJ, Aeschbach D, Scheer F. (2012a) Circadian system, sleep and endocrinology.
doi: 10.1016/j.mce.2011.09.003
- Moser, D., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Loretz, E., Boeck, M., Dorffner, G. (2009). Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. *Sleep*, 32(2), 139–49.
- Nadolski, N. (2006). Treatment of insomnia. *Adv Stud Med*, 6(10D):S1033-S1039
- National Institutes of Health (2005) NIH State-of-the-Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. *The Journal of Lifelong Learning in Psychiatry* (7) 4, 538-546
- Ng, A., & Tung, A. (2011). How Low Can It Go? Trends, Benefits, and Risks of Expanding the Definition of Hypertension, 3(September), 38–39.
- Nilsson, P. M. (2011). Target blood pressure in diabetes patients with hypertension-- what is the accumulated evidence in 2011? *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 12(8), 611–23. doi:10.1631/jzus.B1101001
- Norris, K. (2004). Hypertension treatment in African Americans : Physiology is less important than sociology, 71(9), 735–743.
- Ogedegbe G., Agyemang C., Ravenell J.E. (2010). Masked Hypertension : Evidence of the Need to Treat. *Current Hypertension Reports*. 2010;12:349–355.
doi:10.1007/s11906-010-0140-4.
- Ohayon M.M., Reynolds C.F. 3rd. (2009). Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), 10(9), 952–960. doi: 10.1016/j.sleep.2009.07.008.
- Organização Mundial de Saúde (2004). WHO technical meeting on sleep and health European Centre for Environment and Health, (January), 22–24.
- Organização Mundial de Saúde. (2010). International Classification of Diseases. Disponível em <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/F51.0> consultado em 15.8.2014
- Osorio, R., Pirraglia, E., Agüera-Ortiz, L., During, E., Sacks, H., Ayappa, I., ..., Leon, M. (2011). GREATER RISK OF ALZHEIMER'S DISEASE IN OLDER ADULTS WITH INSOMNIA. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(3), pp.559-562.

- Ottawa, T., Civic, H., Unit, G. A., Ottawa, T., & Civic, H. (2003). Non-pharmacological management of primary and secondary insomnia among older people : review of assessment tools and treatments, 19–25.
- Pandit, K., Ghosh, S., Mukhopadhyay, P. and Chowdhury, S. (2011). Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(8), p.345.
- Perry, G. S., Patil, S. P., & Presley-cantrell, L. R. (2013). Raising Awareness of Sleep as a Healthy Behavior How Much Sleep is Needed and Are We There ? Why Is Sleep a Public Health Issue ? Call to Action, *Chronic Dis.*, 10(4), 10–13.
- Peter, D. (2005). Proof of concept review Aliskiren in hypertension : evidence for its potential therapeutic value. *Core evidence*, 1(1), 13-22
- Phillips, B., & Mannino, D. M. (2007). Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 3(5), 489–94.
- Phillips, C. and O’Driscoll, (2013). Hypertension and obstructive sleep apnea. doi: 10.2147/NSS.S34841
- Pigeon, W., Pinquart, M. and Conner, K. (2012). Meta-Analysis of Sleep Disturbance and Suicidal Thoughts and Behaviors. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(09), pp.e1160-e1167.
- Pimenta, E., & Oparil, S. (2010). Prehypertension: epidemiology, consequences and treatment. *Nature Reviews. Nephrology*, 6(1), 21–30. doi:10.1038/nrneph.2009.191
- Polónia, J., Ramalhinho, V., Martins, L. e Saavedra, J. Normas sobre Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial da Sociedade Portuguesa de Hipertensão. *Revista Portuguesa de Cardiologia (6)* 25, 649-660
- Press, D. (2011). Indications for and utilization of angiotensin recetor II blockers in patients at high cardiovascular risk. *Vascular Health and Risk Management*, 7 605–622
- Prontuário Terapêutico – 11 (2013) INFARMED
- Regidor, E., Gutiérrez-Fisac, J. L., Banegas, J. R., Domínguez, V., & Rodríguez-Artalejo, F. (2006). Association of adult socioeconomic position with hypertension in older people. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 60(1), 74–80. doi:10.1136/jech.2005.038331
- Resumo das Características do Medicamento: Catapresan (2012). INFOMED. Consultado a 23.09.2014 no sítio http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1507&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento: Ciclosporina Teva (2012). INFOMED.
Consultado a 27.09.2014 no sítio
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35535&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento: Naproxeno Germed (2007). INFOMED
Consultado a 23.9.2014 no sítio
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40538&tipo_doc=rcm

Resumo das Características do Medicamento: Ultrabeta Diskus (2012). INFOMED.
Consultado em 21.9.2014 no sítio
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8841&tipo_doc=rcm

Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Circadian (2012). Agência Europeia de Medicamentos. Consultado a 28.09.2014 no sítio
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf

Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Cymerion (2014). INFOMED. Consultado a 27.09.2014 no sítio
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2279&tipo_doc=rcm

Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Dormidina (2011). INFOMED.
Consultado a 27.09.2014 no sítio
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=54577&tipo_doc=rcm

Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Elontril (2011). INFOMED. Consultado a 23.09.2014 no sítio
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41509&tipo_doc=rcm

Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Ibuprofeno Labesfal (2009). INFOMED.
Consultado a 23.09.2014 no sítio
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48815&tipo_doc=rcm

Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Lamotrigina Wynn (2012). INFOMED.
Consultado a 23.09.2014 no sítio
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43741&tipo_doc=rcm

Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Meloxicam Dortex (2009). INFOMED.
Consultado a 23.09.2014 no sítio
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45699&tipo_doc=rcm

- Resumo das Características do Medicamento: Solexa (2014). INFOMED. Consultado a 27.9.2014 no sítio http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29813&tipo_doc=rcm
- Resumo das Características do Medicamento: Topiramato Sandoz (2009). INFOMED. Consultado a 25.9.2014 no sítio http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41712&tipo_doc=rcm
- Resumo das Características do Medicamento: Venlafaxina Teva (2010). INFOMED. Consultado em 21.9.2014 no sítio http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45283&tipo_doc=rcm
- Richardson, G.S. (2005). The human circadian system in normal and disordered sleep. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66 (9), 3–9
- Ritter, J.,M., Lewis, L.D., Mant, T.G.K. e Ferro, A (2008). A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics
- Rodríguez-Colón, S. M. (2011). Insomnia Symptoms and Sleep Duration Are Associated with Impaired Cardiac Autonomic Modulation in Children. *Neuroscience & Medicine*, 02(03), 288–294. doi:10.4236/nm.2011.23037
- Roehrs, T., & Roth, T. (2012). Insomnia pharmacotherapy. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 9(4), 728–38. doi:10.1007/s13311-012-0148-3
- Roepke, S. K., Ancoli-israel, S. (2010). Sleep disorders in the elderly. *Indian Journal of Medical Research* 131, 302–310.
- Roth, T. (2007). Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 3(5 Suppl), S7–10.
- Russo, E., Ciriaco, M., Ventrice, P., Russo, G., Scicchitano, M., Mazzitello, G. and Scicchitano, F. (2013). Corticosteroid-related central nervous system side effects. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 4(5), p.94.
- Saddichha, S. (2010). Diagnosis and treatment of chronic insomnia. *Ann Indian Acad Neurol*, 13(2), p.94.
- Sahar S, Sassone-Corsi P. (2009) Metabolism and cancer: the circadian clock connection. *Nature Rev: Cancer*. 9:886–96.
- Sainani, G.S. (2003). Hypertension. *Journal of the Association of Physicians of India* 51, 1001-1006
- Sanders, D. (2012). Addressing Sleep Challenges. *Aging Well* 5(3), 22

- Sandhu, J. S., Berri, A., Gupta, D., Arya, M., Singh, R., & Sandhu, P. (2004). EDITOR'S CHOICE Essential Hypertension- Primary Prevention, 5(4), 306–309.
- Schmidt, C., Peigneux, P., & Cajochen, C. (2012). Age-related changes in sleep and circadian rhythms: impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks. *Frontiers in Neurology*, 3(July), 118. doi:10.3389/fneur.2012.00118
- Secchi, P. e Virtuoso, S. (2012). O Efeito da Valeriana no Tratamento da Insônia. *Visão Acadêmica, Curitiba*, 13 (1), 85-106
- Sherwood, L. (2010). The Blood Vessels and Blood Pressure. In *Human Physiology* (pp343-389). Brooks/Cole
- Shiekh, G. A., Ayub, T., Khan, S. N., Dar, R., & Andrabi, K. I. (2011). Reduced nitrate level in individuals with hypertension and diabetes. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 2(3), 172–6. doi:10.4103/0975-3583.85264
- Shih, P. B., & Connor, D. T. O. (2008). NIH Public Access, 51(6), 1456–1464. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090480.Hereditary
- Sidhu, K. S., & Balon, R. (2008). Watch for nonpsychotropics causing psychiatric side effects. *Current Psychiatry*, 7(4), 61-74
- Siebern, A. T., Suh, S., & Nowakowski, S. (2012). Non-pharmacological treatment of insomnia. *Neurotherapeutics : The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 9(4), 717–27. doi:10.1007/s13311-012-0142-9
- Singh, Y., Menon, A. and Kotwal, N. (2011). Endocrine hypertension - Cushing's syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(8), p.313.
- Skalski, M. (2008). The Diagnosis and Treatment of Insomnia. In Dr. Saddichha Sahoo (Ed.), *Can't Sleep? Issues of Being an Insomniac* (pp. 65-80). ISBN: 978-953-51-0261-8, InTech
- Sofi, F., Cesari, F., Casini, A., Macchi, C., Abbate, R., & Gensini, G. F. (2014). Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 21(1), 57–64. doi:10.1177/2047487312460020
- Spence, J. D. (2010). Physiologic Tailoring of Treatment in Resistant Hypertension. *Current Cardiology Reviews* 6 119–123.
- Spriggs, William H. (2009) Sleep Disorders. In *Essentials Of Polysomnography* (pp.12-34). Jones & Bartlett Learning
- Staessen, J. A., Wang, J., Bianchi, G., & Birkenhäger, W. H. (2003). Essential hypertension. *The Lancet* 361, 1629–1641.
- Stergiou, G. S., Ntineri, A., Kollias, A., Ohkubo, T., Imai, Y., & Parati, G. (2014). Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review.

- Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 37(6), 565–72. doi:10.1038/hr.2014.2
- Szelenberger, W. A. S., & Oldatos, C. O. S. (2005). Sleep disorders in psychiatric practice. *World Psychiatry* 4 (3). 186-190
- Tanira, M. O. M., & Al Balushi, K. a. (2005). Genetic variations related to hypertension: a review. *Journal of Human Hypertension*, 19(1), 7–19. doi:10.1038/sj.jhh.1001780
- Taylor, D. J., Mallory, L. J., Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Riedel, B. W., & Bush, A. J. (2007). Comorbidity of Chronic Insomnia With Medical Problems. *SLEEP* (2) 30, 213-218
- Tindall, W., Sedrak, M.M., Boltri, J.M. (2014). Patient-Centered Pharmacology. Davis Plus
- Tirunilai, P., Gunda, P. (2012). Recent Trends in Hypertension Genetics Research, Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension. In Prof. Madhu Khullar (Ed.), ISBN: 978-953-51-0282-3, InTech
- Toh, K. L. (2001). An hPer2 Phosphorylation Site Mutation in Familial Advanced Sleep Phase Syndrome. *Science*, 291(5506), 1040–1043. doi:10.1126/science.1057499
- Tsioufis C., Thomopoulos C., Stefanadis C. (2008) Obstructive sleep apnoea and hypertension: a growing clinical challenge. *Hellenic Journal of Cardiology* 49 (5), 299-302
- Uchida, S., Shioda, K., Morita, Y., Kubota, C., Ganeko, M., & Takeda, N. (2012). Exercise effects on sleep physiology. *Frontiers in Neurology*, 3(April), 48. doi:10.3389/fneur.2012.00048
- Uzun, S., Kozumplik, O., Jakovljevi, M., & Sedi, B. (2010). SIDE EFFECTS OF TREATMENT WITH BENZODIAZEPINES, 22(1), 90–93.
- Varon, J., & Marik, P. E. (2003). Clinical review: the management of hypertensive crises. *Critical Care (London, England)*, 7(5), 374–84. doi:10.1186/cc2351
- Vázquez, B.Y.S. (2011) Blood pressure and blood viscosity are not correlated in normal healthy subjects. doi: 10.2147/VHRM.S27415
- Velayos, J. L., Moleres, F. J., Irujo, A. M., Yllanes, D., & Paternain, B. (2007). Bases anatómicas del sueño Anatomical basis of sleep, 30, 7–18.
- Verberk WJ., Kessels AG., de Leeuw PW. (2008) Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension a meta-analysis. *Am J Hypertens*; 21969–975
- Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Bixler, E. O., Singareddy, R., Shaffer, M. L., Calhoun, S. L., ... Chrousos, G. P. (2012). Persistent insomnia: the role of

- objective short sleep duration and mental health. *Sleep*, 35(1), 61–8.
doi:10.5665/sleep.1586
- Videla, S., Lahjou, M., Guibord, P., Xu, Z., Tolrà, C., Encina, G., ... Sans, A. (2012). Food Effects on the Pharmacokinetics of Doxylamine Hydrogen Succinate 25mg Film-Coated Tablets. doi: 10.2165/11641640-000000000-00000
- Vyazovskiy, V. V., & Delogu, A. (2014). NREM and REM Sleep: Complementary Roles in Recovery after Wakefulness. *The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 20(3), 203–219.
doi:10.1177/1073858413518152
- Wade, A. G. (2010). The societal costs of insomnia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7, 1–18. doi:10.2147/NDT.S15123
- Wallace, E., & Fahey, T. (2011). Measuring blood pressure in primary care: identifying “white coat syndrome” and blood pressure device comparison. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 61(590), 544–5. doi:10.3399/bjgp11X593749
- Walsh JK (2004) Clinical and Socioeconomic Correlates of Insomnia. *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl 8): 13–9.
- Wang, Y. and Wang, D. (2012). Role of Substance P in Renal Injury During DOCA-Salt Hypertension. *Endocrinology*, 153(12), pp.5972-5979.
- Whalen K., Finkel, R. e Panavelil , T.A. (2012) Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology Sixth Edition. Wolters Kluwer
- Wolk, R., & Somers, V. K. (2007). Sleep and the metabolic syndrome. *Experimental Physiology*, 92(1), 67–78. doi:10.1113/expphysiol.2006.033787
- Wolkove, N., Elkholy, O., Baltzan, M., Palayew, P. (2007) Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people. *Canadian Medical Association Journal* (9) 176. 1299-1304
- Yancy, C.W. (2007). Executive Summary of the African-American Initiative. *MedGenMed.*; 9(1): 28.
- Zhang, B., & Wing, Y.-K. (2006). Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*, 29(1), 85–93.
- Zhang, W., & Si, L. (2012). Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 117(4), 370–82. doi:10.3109/03009734.2012.707253