

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **A GENÉTICA NA DOENÇA CARDIOVASCULAR**

Trabalho submetido por  
**Lucia YingYing Li**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**novembro de 2023**



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **A GENÉTICA NA DOENÇA CARDIOVASCULAR**

Trabalho submetido por  
**Lucia YingYing Li**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro**

**novembro de 2023**



## AGRADECIMENTOS

À Professora Ana Clara Ribeiro por todo o apoio, tempo dedicado e sugestões feitas ao longo destes últimos meses que foram cruciais para o desenvolvimento desta monografia.

A todos os docentes do Curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas por toda a disponibilidade e conhecimentos transmitidos ao longo destes 5 anos.

A todos os meus amigos e colegas que me acompanharam nesta viagem, principalmente à Sofia por todas as risadas e memórias partilhadas.

Aos meus pais por todo o apoio, carinho e sacrifício que fizeram para eu nunca desistir dos meus sonhos.

Ao Duarte, o meu porto de abrigo, por todo o apoio que me deu nestes últimos anos.



## RESUMO

A hipertensão é uma doença cardiovascular prevalente e multifatorial e é considerada mundialmente como um problema de saúde pública. Esta doença é encarada como um dos fatores de risco mais importantes no desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares graves, pelo que é fulcral tratar os doentes com uma terapêutica anti-hipertensiva eficaz capaz de reduzir a pressão arterial e mitigar o risco cardiovascular.

Ao longo dos anos, várias classes de fármacos têm chegado ao mercado com mecanismos de ação em vários processos fisiopatológicos da doença que são considerados bastante eficazes no tratamento e manutenção da hipertensão arterial. No entanto, a variação genética tem um papel fundamental na variabilidade interindividual que se observa na resposta aos vários anti-hipertensivos. Estas variações genéticas que existem entre os indivíduos torna-os diferentes entre si e, em consequência, podem alterar a eficácia e a toxicidade dos fármacos.

A farmacogenética é importante na avaliação da farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos nos vários processos que o fármaco sofre no organismo, principalmente na fase da metabolização.

Com esta revisão bibliográfica pretende-se apresentar e analisar algumas das variações genéticas já estudadas que revelam uma influência da resposta do organismo a certos fármacos anti-hipertensores, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, dos antagonistas dos recetores da angiotensina, dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. Esta análise é importante para demonstrar a relevância deste tema e a necessidade de existirem mais estudos para que seja possível estabelecer *guidelines* clínicas mais concisas e com maiores níveis de evidência, com a intenção de proporcionar aos doentes uma terapêutica mais personalizada, conseguindo assim melhores resultados e diminuir o risco de desenvolver doenças cardiovasculares mais graves.

**Palavras-chave:** Hipertensão Arterial, Farmacogenética, Polimorfismo, Doença Cardiovascular



## **ABSTRACT**

Hypertension is a prevalent and multifactorial cardiovascular disease and is considered a public health problem worldwide. This disease is considered one of the most important risk factors in the development of other serious cardiovascular diseases, which is why it is crucial to treat patients with effective antihypertensive therapy capable of reducing blood pressure and mitigating cardiovascular risk.

Over the years, several classes of medications have reached the market with mechanisms of action on various pathophysiological processes of the disease that are considered quite effective in the treatment and maintenance of hypertension. However, genetic variation plays a fundamental role in the interindividual variability observed in the response to various antihypertensive drugs. These genetic variations that exist between individuals make them different from each other and, as a result, can alter the effectiveness and toxicity of drugs.

Pharmacogenetics is important in evaluating the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in the various processes that the drug undergoes in the body, mainly in the metabolization phase.

This bibliographic review aims to present and analyze some of the genetic variations already studied that reveal an influence on the body's response to certain antihypertensive drugs such as angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, diuretics, and calcium channel blockers. This review is important to demonstrate the relevance of this topic and the need for more studies to be possible to establish more concise clinical guidelines with higher levels of evidence, with the intention of providing patients with a more personalized therapy, thus achieving better results and reduce the risk of developing more serious cardiovascular diseases.

**Keywords:** Hypertension, Pharmacogenetics, Polymorphism, Cardiovascular Disease



## Índice Geral

<b>Índice de Figuras .....</b>	<b>7</b>
<b>Índice de Tabelas .....</b>	<b>9</b>
<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>11</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>15</b>
<b>2. Farmacogenética.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Hipertensão Arterial .....</b>	<b>19</b>
3.1. Classificação da Hipertensão Arterial .....	20
3.1.1. Hipertensão Essencial.....	20
3.1.2. Hipertensão Secundária.....	20
3.2. Risco Cardiovascular .....	21
3.3. Fisiopatologia da pressão arterial .....	22
3.3.1. Regulação da homeostase do sódio .....	23
3.3.2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA) .....	24
3.3.3. Peptídeos natriuréticos .....	25
3.3.4. Endotélio .....	26
3.3.5. Sistema nervoso simpático (SNS) .....	27
3.4. Fatores de Risco.....	28
3.4.1. Fatores de Risco Modificáveis .....	28
3.4.2. Fatores de Risco Não Modificáveis.....	30
<b>4. Diagnóstico da Doença .....</b>	<b>33</b>
4.1. Como medir a pressão arterial .....	33
4.2. Hipertensão da bata branca.....	34
4.3. Hipertensão mascarada .....	35
<b>5. Tratamento da Hipertensão Arterial.....</b>	<b>37</b>
5.1. Medidas Não-Farmacológicas .....	38
5.2. Medidas Farmacológicas .....	40

5.2.1.	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina.....	42
5.2.2.	Antagonistas dos Recetores da Angiotensina.....	43
5.2.3.	Bloqueadores dos Canais de Cálcio .....	45
5.2.4.	Diuréticos tiazídicos .....	46
<b>6.</b>	<b>Hipertensão Resistente .....</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>Genes Envolvidos na Resposta dos Fármacos.....</b>	<b>51</b>
7.1.	Influência dos Polimorfismos na Metabolização dos Fármacos .....	52
7.2.	Polimorfismos Associados aos Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina.....	54
7.3.	Polimorfismos Associados aos Antagonistas dos Recetores da Angiotensina	57
7.4.	Polimorfismos Associados aos Bloqueadores dos Canais de Cálcio .....	60
7.5.	Polimorfismos Associados aos Diuréticos Tiazídicos.....	62
<b>8.</b>	<b>Conclusão .....</b>	<b>65</b>
<b>9.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>67</b>

## **Índice de Figuras**

<b>Figura 1</b> - Tabela SCORE para regiões com risco moderado, incluindo Portugal (Tokgozoglul & Torp-Pedersen, 2021).....	22
<b>Figura 2</b> – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (Fountain et al., 2023). .....	24
<b>Figura 3</b> - Locais de expressão dos vários tipos de péptidos natriuréticos e as suas estruturas (Potter et al., 2009).....	26
<b>Figura 4</b> - Posição correta e recomendações para uma medição correta da pressão arterial (G. Stergiou et al., 2021). .....	34
<b>Figura 5</b> - Algoritmo terapêutico para doentes com hipertensão mão complicada (European Society of Cardiology, 2018).....	42
<b>Figura 6</b> - Efeito dos polimorfismos na resposta terapêutica a um fármaco (Ahmed et al., 2016).....	52
<b>Figura 7</b> - Mecanismos de ação dos IECA afetados pela PKC $\alpha$ (Luizon et al., 2018) .	56



## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1</b> - Classificação dos graus da hipertensão arterial (European Society of Cardiology, 2018).....	19
---	----



## Lista de Abreviaturas

<b>4A1</b>	Sulfotransferase
<b>aa</b>	Aminoácido
<b>ABC</b>	<i>ATP-Binding Cassette</i>
<b>ACE</b>	Enzima conversora da angiotensina
<b>ACE2</b>	Enzima conversora da angiotensina 2
<b>AGT</b>	Angiotensinogénio
<b>AngI</b>	Angiotensina I
<b>AngII</b>	Angiotensina II
<b>Ang-(1-7)</b>	Angiotensina-(1-7)
<b>ANP</b>	Peptídeo natriurético atrial
<b>ARA</b>	Antagonistas do recetor da angiotensina
<b>AT1</b>	Recetor do tipo I da angiotensina II
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>BCC</b>	Bloqueadores dos canais de cálcio
<b>BNP</b>	Peptídeo natriurético tipo B
<b>CNP</b>	Peptídeo natriurético tipo C
<b>CYP450</b>	Citocromo P450
<b>DASH</b>	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
<b>DM</b>	<i>Diabetes Mellitus</i>
<b>DM2</b>	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>DRC</b>	Doença renal crónica

<b>EAM</b>	Enfarte agudo do miocárdio
<b>eNOS</b>	Sintase do óxido nítrico endotelial
<b>ESC</b>	Sociedade Europeia de Cardiologia
<b>ET-1</b>	Endotelina 1
<b>GST</b>	Glutationa S-Transferase
<b>GWAS</b>	<i>Genome-wide association studies</i>
<b>HBB</b>	Hipertensão da bata branca
<b>HMGCS</b>	Sintases da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA
<b>HTA</b>	Hipertensão arterial
<b>IECA</b>	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>iNOS</b>	Sintase do óxido nítrico indutível
<b>INSA</b>	Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge
<b>nNOS</b>	Sintase do óxido nítrico neuronal
<b>NO</b>	Óxido Nítrico
<b>NOS</b>	Sintase do óxido nítrico
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PAD</b>	Pressão Arterial Diastólica
<b>PAM</b>	Pressão Arterial Média
<b>PAS</b>	Pressão Arterial Sistólica
<b>PRC<math>\alpha</math></b>	Proteína Quinase C-alfa
<b>RAA</b>	Renina-Angiotensina-Aldosterona
<b>RCV</b>	Risco Cardiovascular
<b>SCORE</b>	Systematic Coronary Risk Evaluation
<b>SLC</b>	Transportadores <i>Solute Carrier</i>

*Lista de Abreviaturas*

<b>SNS</b>	Sistema Nervoso Simpático
<b>TFG</b>	Taxa de Filtração Glomerular
<b>UGT</b>	Uridina 5'-difosfogluconosiltransferase



## 1. Introdução

Globalmente, as doenças cardiovasculares são umas das principais causas de mortalidade e morbidade. Segundo dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2019, 17,9 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares, representando quase um terço do total de mortes. (World Health Organization, 2021b)

Em Portugal, segundo o Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge (INSA), as doenças cérebro-cardiovasculares são a principal causa de mortalidade, representando um total de cerca de 31,9% de mortes. (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2019). A hipertensão arterial tem sido considerada como um fator de risco *major* para o desenvolvimento das várias doenças cardiovasculares, sendo considerada como a doença com maior proporção da mortalidade e morbidade cardiovascular (Hering & Narkiewicz, 2013).

A hipertensão arterial é um problema de saúde pública mundial, a primeira causa de morte e incapacidade. Em Portugal quase um terço da população encontra-se diagnosticada com este problema (Banegas & Gijón-Conde, 2017; Dinis et al., 2017).

Assim, é importante tratar os doentes que se encontram com a pressão arterial elevada, podendo ser controlada com medidas não farmacológicas, que incluem mudanças no estilo de vida, e medidas farmacológicas como a introdução de fármacos anti-hipertensivos. Estas intervenções têm mostrado ser eficazes na diminuição da pressão arterial e, conseqüentemente, na diminuição do risco cardiovascular (Noone et al., 2018).

O tratamento farmacológico é feito com várias classes de fármacos onde se incluem os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), os antagonistas do recetor da angiotensina (ARA), os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e os diuréticos tiazídicos (European Society of Cardiology, 2018).

Apesar de existirem disponíveis toda esta variedade terapêutica que é eficaz para o tratamento da hipertensão, apenas metade dos doentes hipertensos encontram-se controlados, o que traduz para cerca de 7,5-9,4 milhões de mortes anuais associadas à hipertensão (Banegas & Gijón-Conde, 2017; Noone et al., 2018). Fatores como a falta de adesão terapêutica, a falta de adesão às medidas não farmacológicas e a variabilidade interindividual são algumas das razões pelas quais uma grande percentagem de doentes hipertensos não se encontra com valores de pressão arterial controlados (Cunningham & Chapman, 2019; J. A. Johnson, 2012).

A variabilidade interindividual pode resultar em diferenças genéticas que cada indivíduo apresenta e que podem afetar a forma como o fármaco se comporta no organismo. A farmacogenética tem assim um papel importante no estudo da farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, podendo ser uma ferramenta fundamental para aumentar a eficácia terapêutica dos indivíduos hipertensos e minimizar os efeitos adversos associados aos vários fármacos (Fontana et al., 2015; Rahman et al., 2021).

Pela importância que a hipertensão arterial representa nas doenças cardiovasculares e na saúde pública, direcionamos esta revisão bibliográfica para esse tema.

Deste modo, esta revisão bibliográfica tem como principais objetivos:

- Caracterizar a hipertensão arterial, especificando os seus mecanismos fisiopatológicos;
- Apresentar as medidas não farmacológicas e medidas farmacológicas importantes na gestão da hipertensão arterial;
- Pesquisar e analisar os vários polimorfismos associados a cada classe terapêutica.

Metodologicamente recorreu-se a artigos científicos, revisões de literatura e bases de dados com informação entre os anos de 2007 e 2023, sendo que foi dado um maior destaque aos artigos mais recentes.

Utilizou-se o programa *Mendeley Desktop*, na versão 1.62.1. para a organização das várias referências bibliográficas.

## 2. Farmacogenética

O genoma humano é composto por mais de 3 mil milhões de pares de bases de ácido desoxirribonucleico (DNA) e que foi mapeado pela primeira vez pelo *Human Genome Project* (Brittain et al., 2017). O termo “farmacogenética” caracteriza-se como o estudo do efeito dos polimorfismos genéticos na resposta terapêutica e os seus efeitos adversos e foi introduzido pela primeira vez há mais de 50 anos (Fontana et al., 2015; Weinshilboum & Wang, 2017).

Os termos “farmacogenética” e “farmacogenómica” são habitualmente usados com significados semelhantes. No entanto, a farmacogenética refere-se ao efeito causado por um marcador genético no organismo e a farmacogenómica é referida num contexto mais amplo, onde se avalia a influencia da variabilidade do genoma em modificar a resposta de um fármaco no indivíduo (Bishop, 2018).

Ao longo dos anos, vários estudos reportaram que a genética e mutações contribuíam para a variação interindividual na resposta aos fármacos, onde a farmacocinética, que inclui a absorção, a distribuição, a metabolização e a excreção do fármaco, era a principal associação e mostrava que estas várias fases influenciavam a concentração do fármaco (Weinshilboum & Wang, 2017). Esta alteração da concentração tem uma grande influência na dose necessária, eficácia terapêutica, prevalência de efeitos adversos e risco de reações de hipersensibilidade (Bishop, 2018).

As alterações genéticas acontecem de várias formas, sendo que a mais prevalente é a partir de polimorfismos. O polimorfismo define-se como uma variação a nível do genoma e que existe no mínimo em 1% da população. A aplicação à farmacogenética refere-se à possibilidade dos vários alelos que influenciam as interações entre o fármaco e o organismo. É importante referir que dentro dos polimorfismos, os *single nucleotide polymorphisms* (SNP) são os mais comuns, representando 90% da variabilidade genética do genoma (Jose et al., 2013).

A farmacogenética pode ser uma ferramenta útil no tratamento da hipertensão, uma vez que ajuda a ajustar a terapêutica de acordo com o genoma de cada indivíduo. A hipertensão, por ser uma doença complexa e multifatorial, pode significar que os indivíduos respondam de maneira diferente ao tratamento anti-hipertensivo, pelo que testes genéticos podem ajudar na seleção dos fármacos mais eficazes e bem tolerados para um indivíduo, reduzindo o processo do “*trial and error*” que acontece frequentemente no tratamento da hipertensão.

Ao estudar a farmacogenética, será possível entender o processo de metabolização dos fármacos em diferentes populações, uma vez que, devido a alterações genéticas, certos indivíduos podem apresentar uma metabolização mais rápida que o normal, resultando em níveis sub-terapêuticos, ou metabolização mais lenta, levando a um acúmulo de substância ativa que se pode traduzir em níveis tóxicos no organismo. Desta forma, com este tipo de abordagem, será possível reduzir os efeitos adversos dos fármacos, otimizando a dosagem necessária para atingir o efeito terapêutico.

### 3. Hipertensão Arterial

A pressão arterial é a pressão exercida pelo sangue que circula nas artérias. A pressão arterial é medida a partir de dois valores: a pressão sistólica (PAS), que permite a leitura da pressão na artéria quando o coração contrai, e a pressão diastólica (PAD), que representa o valor da pressão na artéria quando o coração se encontra em repouso (Centers for Disease Control and Prevention, 2021). Os valores de pressão sistólica e diastólica normais devem ser inferiores a 120/80 mmHg, respetivamente. (American Heart Association, 2023).

A hipertensão arterial (HTA) é caracterizada como uma doença crónica onde os valores da pressão arterial apresentam valores iguais ou superiores a 140/90mmHg de pressão sistólica e diastólica, respetivamente (PAS/PAD). (Sistema Nacional de Saúde, 2022). De acordo com os valores apresentados, a hipertensão arterial pode ser classificada em vários graus, tal como a Tabela 1 apresenta (European Society of Cardiology, 2018).

**Tabela 1** - Classificação dos graus da hipertensão arterial (European Society of Cardiology, 2018)

<b>Pressão arterial - Grau</b>	<b>Pressão sistólica (PAS) (mmHg)</b>	<b>e/ou</b>	<b>Pressão diastólica (PAD) (mmHg)</b>
<b>Ótima</b>	< 120	e	< 80
<b>Normal</b>	120 - 129	e/ou	80 - 84
<b>Normal elevada</b>	130 - 139	e/ou	85 - 89
<b>Hipertensão – grau 1</b>	140 - 159	e/ou	90 - 99
<b>Hipertensão – grau 2</b>	169 - 179	e/ou	100 - 109
<b>Hipertensão – grau 3</b>	≥ 180	e/ou	≥ 110
<b>Hipertensão sistólica isolada</b>	≥ 140	e	< 90

A hipertensão arterial é uma das doenças cardiovasculares mais comuns e um fator de risco importante para a doença arterial coronária e acidentes cerebrovasculares que levam a um aumento da morbilidade, mortalidade e dos custos em saúde. (Oliveira-Paula et al., 2019).

Dados publicados pela Organização Mundial da Saúde, revelam que 1,28 mil milhões de pessoas com idades compreendidas entre os 30 e os 79 anos têm hipertensão arterial, sendo que apenas 42% destes indivíduos estão diagnosticados e sob terapêutica efetiva (World Health Organization, 2023a).

### 3.1. Classificação da Hipertensão Arterial

Em relação à classificação desta doença relativamente à sua etiologia, esta pode ser categorizada como hipertensão primária ou essencial quando é idiopática, ou hipertensão secundária quando advém de uma outra condição médica, como por exemplo a doença renal crónica. (Schwinghammer et al., 2021).

#### 3.1.1. Hipertensão Essencial

A hipertensão essencial representa a grande maioria dos casos e, apesar de ainda não se saber especificamente a sua etiologia, sabe-se que é influenciada por um conjunto de fatores genéticos, epigenéticos, ambientais e de estilo de vida como o excesso de peso, a obesidade, o sedentarismo e o consumo excessivo de álcool e sal. (Ahn & Gupta, 2018). As diferentes etiologias possíveis são o resultado da interação entre componentes genéticos e ambientais, levando a alterações biológicas e podendo resultar na hipertensão. Atualmente, vários estudos de associação genómica ampla (GWAS, do inglês *genome-wide association studies*) identificaram variantes genéticas em comum nas populações com hipertensão arterial (Arif et al., 2019).

Um estudo recente com 1 milhão de indivíduos identificou 535 novos *loci* que estão associados a características da pressão arterial (Evangelou et al., 2018). No entanto, é importante realçar que a hipertensão é uma doença poligénica, pelo que um tratamento-alvo num único gene é ainda impossível (Arif et al., 2019).

#### 3.1.2. Hipertensão Secundária

Na hipertensão secundária, como já referido anteriormente, o aumento da pressão arterial deriva de uma causa detetável, pelo que, potencialmente tratável. Este tipo de hipertensão ocorre apenas entre 5-10% de todos os indivíduos hipertensos (Dinis et al., 2017). Em indivíduos que apresentam hipertensão resistente, isto é, pessoas que apresentam uma pressão arterial elevada apesar de estarem sob terapêutica, incluindo diuréticos, a prevalência de condições secundárias é superior à dos indivíduos que apresentam a pressão arterial controlada (Rimoldi et al., 2014).

É importante realçar que para chegar a um diagnóstico de hipertensão arterial secundária é necessária uma vasta variedade de rastreios que são bastante dispendiosos (Rimoldi et al., 2014). Deste modo, é importante saber quais os indivíduos que devem ser rastreados. A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) determinou certas características

que podem levantar suspeitas de um diagnóstico de hipertensão secundária e que, desse modo, devem ser rastreados. Algumas das características incluem:

- Pessoas com idade inferior a 40 anos com hipertensão arterial de grau 2 ou hipertensão que tenha começado na infância independentemente do grau;
- Doentes com pressão arterial normal e que apresentem um agravamento da pressão arterial num curto espaço de tempo;
- Hipertensão resistente;
- Hipertensão arterial severa – grau 3;
- Características bioquímicas ou clínicas sugestivas de haver hipertensão de causa endócrina;
- Existência de lesão de órgãos-alvo mediada pela HTA;
- Características clínicas que sugiram apneia obstrutiva do sono (European Society of Cardiology, 2018; Rossi et al., 2020).

### 3.2. Risco Cardiovascular

A hipertensão arterial é conhecida como sendo um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares como acidente vascular cerebral (AVC), enfarte agudo do miocárdio (EAM) e insuficiência cardíaca, estando normalmente associada a outros fatores como diabetes, obesidade, dislipidemia, sedentarismo, entre outros (SNS24, 2023; Van Oort et al., 2020).

O risco cardiovascular (RCV) pode ser calculado a partir de vários sistemas que permitem avaliar o risco de vir a ter a um episódio cardiovascular *major* em 10 anos e é normalmente apresentado a partir de tabelas. A ESC recomenda o uso da tabela SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), uma vez que é concebida de acordo com dados europeus. O SCORE tem em consideração vários fatores como a idade, género, hábitos tabágicos, colesterol total e pressão arterial sistólica (European Society of Cardiology, 2018).

As tabelas SCORE são elaboradas tendo em conta os vários dados estatísticos e são separadas em quatro tipos que se diferenciam consoante o risco de cada país. Portugal encontra-se na região de risco moderado, regendo-se pela figura apresentada de seguida (Figura 1) (Tokgozoglu & Torp-Pedersen, 2021).

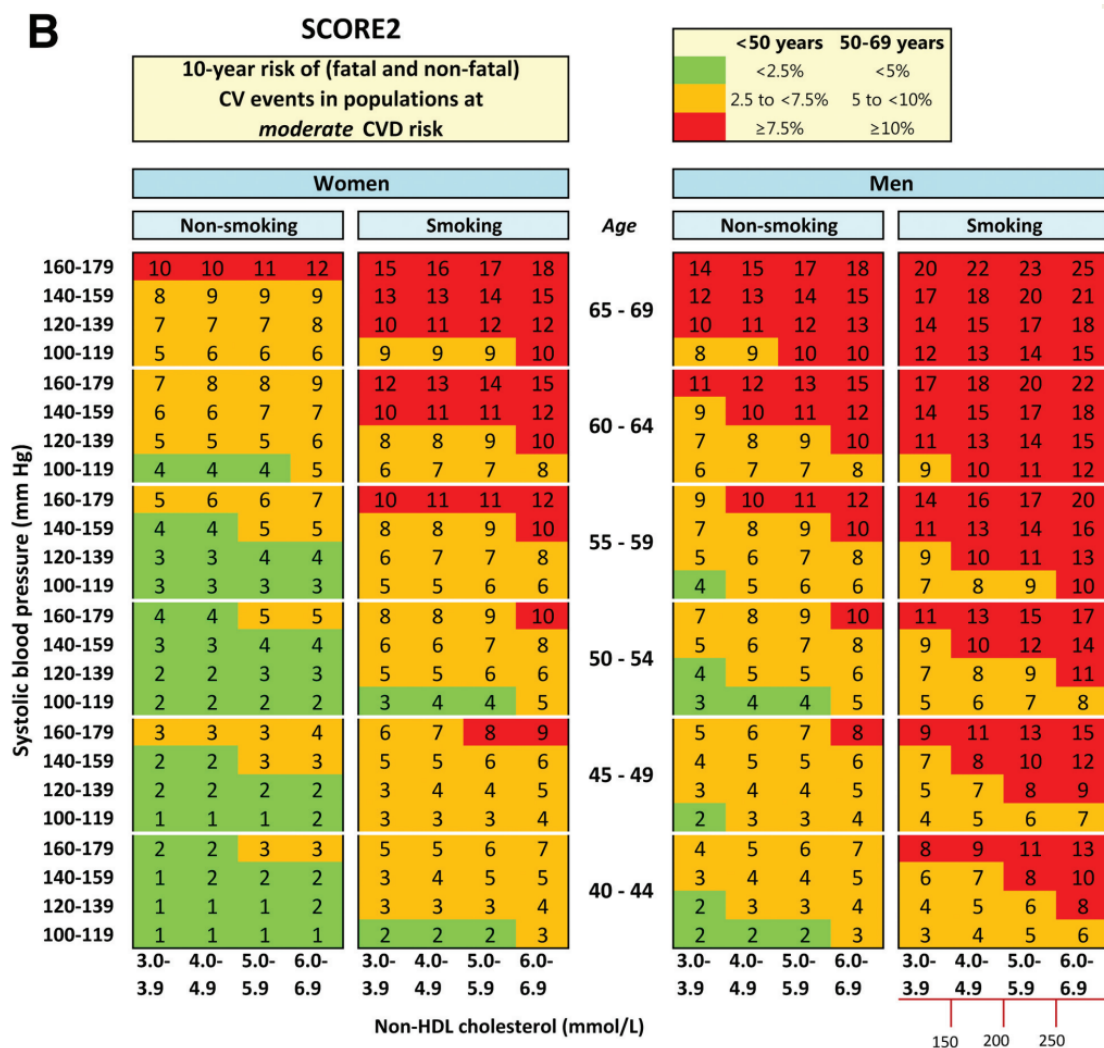


Figura 1 - Tabela SCORE para regiões com risco moderado, incluindo Portugal (Tokgozoglú & Torp-Pedersen, 2021)

É importante que as pessoas com hipertensão arterial sejam diagnosticadas e que estejam sob terapêutica eficaz para reduzir o risco de eventos cardiovasculares que representam uma grande parte da mortalidade global.

### 3.3. Fisiopatologia da pressão arterial

Como já mencionado anteriormente, a pressão arterial (PA) é o resultado da pressão do sangue exercida nas artérias do organismo, sendo calculada pelo produto entre o débito cardíaco e a resistência periférica total, sendo que o débito cardíaco é calculado a partir do produto entre o volume sistólico e a frequência cardíaca (Magder, 2018).

A regulação dos níveis normais de pressão arterial no organismo é um processo complexo que depende da interação entre os diferentes elementos integrados no sistema neuro-humoral, que incluem: o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), os

peptídeos natriuréticos e endotélio, o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema imunitário. (Bakris & Sorrentino, 2018). Assim, um desequilíbrio ou falha em qualquer um destes componentes do sistema neuro-humoral pode resultar diretamente ou indiretamente num aumento da média da PA, na variabilidade da PA ou ambos, ao longo do tempo. Estas alterações podem resultar em danos nos órgãos-alvo, como por exemplo o rim e no aumento do risco cardiovascular. (Oparil et al., 2018).

Os processos fisiopatológicos responsáveis pela hipertensão são intrincados e influenciados pela genética. A hipertensão essencial é influenciada e por vários tipos de genes, sendo que algumas variantes alélicas estão relacionadas a um maior risco de desenvolver hipertensão, já que frequentemente existem em famílias com história de hipertensão. A combinação desta predisposição genética aliada a diversos fatores ambientais como o elevado consumo de sódio, má qualidade do sono, apneia do sono, consumo excessivo de álcool e stress contribuem para o desenvolvimento da hipertensão (Gangwisch, 2014).

A probabilidade de desenvolver hipertensão aumenta com a idade devido ao endurecimento progressivo das artérias causado pelas alterações de colagénio a nível vascular e aumento de aterosclerose que se caracteriza pela presença de ateromas, que são placas que resultam da acumulação de partículas de lípidos nas artérias (Mikael et al., 2017).

### **3.3.1. Regulação da homeostase do sódio**

O sódio é um mineral essencial e nutriente fundamental para o bom funcionamento do sistema cardiovascular que pode ser encontrado maioritariamente no sal e que é composto por 40% de sódio e 60% de cloro (Y. Patel & Joseph, 2020). De acordo com as recomendações da OMS e das *guidelines* da ESC, a ingestão diária de sal deve ser inferior a 5g por dia em adultos, o equivalente a 2g de sódio por dia (World Health Organization, 2020) (European Society of Cardiology, 2018). Deste modo, um excesso de ingestão de sódio ou sal pode levar a comorbilidades como a hipertensão, insuficiência cardíaca, DRC, enfarte agudo do miocárdio, doenças cardiovasculares e, como consequência, o aumento da mortalidade (Y. Patel & Joseph, 2020).

O sódio tem como principal papel na manutenção do sistema cardiovascular a regulação do volume de sangue. Assim, quando existe um aumento de sódio no organismo, existe um aumento de volume, aumentando consequentemente a pressão arterial. Em pessoas normotensas, quando isto ocorre, o organismo é capaz de manter a

pressão arterial constante a partir de vários mecanismos hemodinâmicos, diminuindo a resistência vascular renal e aumentando a produção de óxido nítrico no endotélio que vai atuar como vasodilatador, permitindo que exista uma diminuição da pressão exercida nas paredes vasculares (Y. Patel & Joseph, 2020).

No entanto, existem pessoas que, devido a fatores genéticos e ambientais, são sensíveis ao sal, isto é, existe um aumento acentuado da pressão arterial (de pelo menos 10mmHg) poucas horas após a ingestão de uma dose superior a 5g de sódio. Esta sensibilidade deve-se a uma cadeia de eventos moleculares e biomoleculares que aumentam o stress oxidativo, diminuindo a quantidade de óxido nítrico, reduzindo assim a vasodilatação endotélio-dependente (Feng et al., 2017). Assim, o consumo crónico excessivo de sal é um fator de risco conhecido no desenvolvimento da sensibilidade do sal, tendo como resultado a hipertensão.

### 3.3.2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA)

O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA) é um sistema hormonal importante envolvido na regulação da pressão arterial e homeostase dos líquidos biológicos a partir dos rins. Este sistema envolve uma série de reações entre várias hormonas e enzimas (Fuster et al., 2017). Tal como o nome indica, as principais hormonas envolvidas neste sistema são a renina, a angiotensina e a aldosterona, que são responsáveis por aumentar a PA como resposta a uma diminuição da pressão sanguínea renal (Fountain et al., 2023).

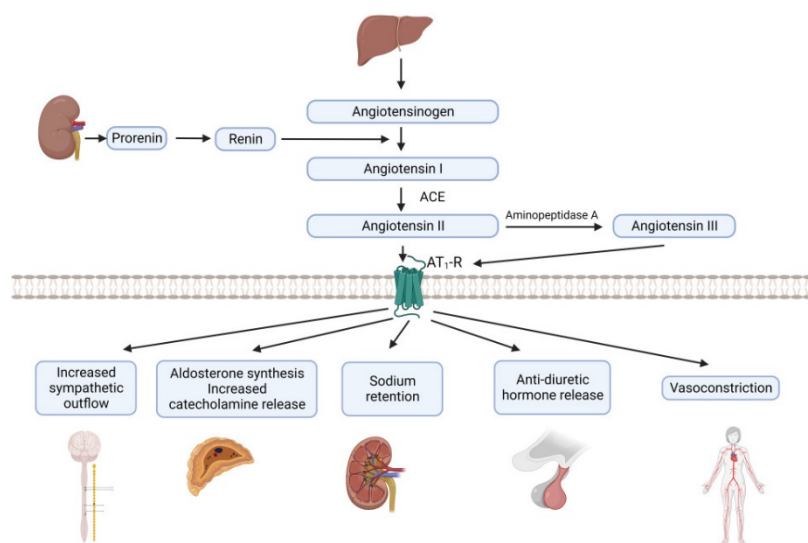


Figura 2 – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (Fountain et al., 2023).

O sistema RAA é ativado quando existe uma diminuição da pressão de perfusão renal, indicativo de baixa pressão arterial, baixo volume sanguíneo ou baixa concentração de sódio no sangue (S. Patel et al., 2017). Ao receber estes estímulos, as células justaglomerulares presentes no rim libertam prorenina que é transformada em renina por enzimas (Fountain et al., 2023). O angiotensinogénio, uma hormona primariamente sintetizada e secretada pelo fígado, é clivada pela renina, formando-se a angiotensina I (AngI) (Melmed et al., 2020). A enzima conversora da angiotensina (ACE) tem como função converter a Angiotensina I em Angiotensina II (AngII) que tem sido comprovada como um fator importante no papel fisiopatológico do sistema RAA na hipertensão (Fountain et al., 2023).

A AngII tem um papel vasoconstritor pelo que ajuda na manutenção da PA em situações onde exista uma diminuição repentina do volume sanguíneo ou uma diminuição da concentração de sódio (aumentando a reabsorção de sódio nos rins) ou quando existem problemas circulatórios, como no caso de insuficiência cardíaca. Esta hormona tem uma função igualmente essencial na libertação de aldosterona das glândulas adrenais, que ajudam a aumentar a pressão arterial (Bakris & Sorrentino, 2018; Fuster et al., 2017).

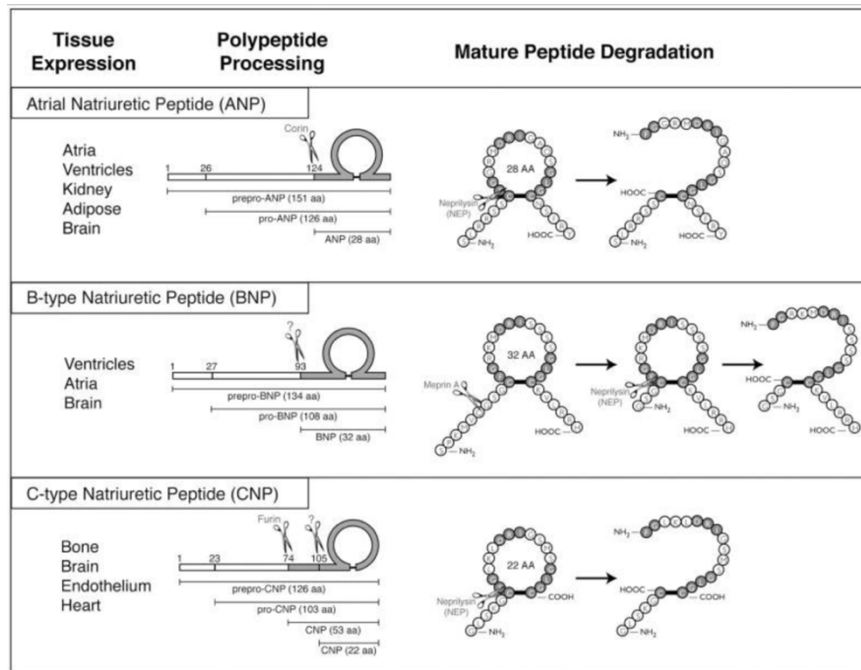
De modo a tornar a AngII numa hormona mais favorável, a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) tem como principal papel converter a AngII, uma potente vasoconstritora, em Angiotensina-(1-7) [Ang-(1-7)], uma hormona que induz a vasodilatação sistémica e regional, diurese e natriurese que são mecanismos fundamentais para diminuir a pressão. Assim, a ACE2 tem um papel fundamental na fisiopatologia da hipertensão (Varagic et al., 2014).

Este sistema produz também uma hormona muito importante, a aldosterona, um mineralocorticoide, que tem como principais ações: regular a reabsorção de sódio nos rins, aumentar a excreção de potássio e controlar o volume intravascular, isto é, apresenta várias funções importantes na regulação da pressão arterial (Ji et al., 2015). Deste modo, uma desregulação da produção e libertação desta hormona pode significar um aumento da pressão arterial.

### **3.3.3. Peptídeos natriuréticos**

O grupo de peptídeos natriuréticos é composto por três peptídeos: peptídeo natriurético atrial (ANP), peptídeo natriurético tipo-B (BNP) e peptídeo natriurético tipo-C (CNP), sendo que o ANP e o BNP são secretados por células musculares cardíacas

(Nakagawa et al., 2019). Estes dois peptídeos têm um papel fundamental na sensibilidade ao sal e hipertensão, uma vez que apresentam propriedades vasodilatadoras e natriuréticas (excreção do sódio a partir dos rins) (Kerkelä et al., 2015; Oparil et al., 2018). A figura 3 mostra os vários locais onde os diferentes péptidos natriuréticos são expressos, as suas estruturas e a suas degradações.



**Figura 3** - Locais de expressão dos vários tipos de péptidos natriuréticos e as suas estruturas (Potter et al., 2009)

Os peptídeos natriuréticos são secretados como pró-hormonas, isto é, necessitam de ser clivados para ficarem biologicamente ativos. O ANP é principalmente secretado pelo miocárdio atrial, guardado na sua forma de proANP e clivado por uma serina protease denominada Corin. Assim, uma deficiência da atividade da enzima Corin tem sido associada ao desenvolvimento de hipertensão (Armaly et al., 2013; Schlueter et al., 2014).

### 3.3.4. Endotélio

O endotélio é representado pelas células endoteliais vasculares que formam uma camada que reveste o interior de todos os vasos sanguíneos desde o coração até aos capilares mais pequenos. Estas células apresentam diversas funções como a regulação da pressão arterial a partir de vários mecanismos (Rajendran et al., 2013).

As células endoteliais produzem várias substâncias como o óxido nítrico (NO) que é essencial na regulação da PA, promovendo a vasodilatação endotélio-dependente, isto é, vasodilatação causada pela libertação de substâncias libertadas pelas células endoteliais (Oparil et al., 2018). O NO é sintetizado por um grupo de enzimas denominadas por sintases do óxido nítrico (NOS) que incluem o NOS endotelial (eNOS), NOS indutível (iNOS) e NOS neuronal (nNOS) (Fuster et al., 2017). Deste modo, uma diminuição ou inibição destas enzimas a longo prazo está associada a hipertensão (Fuster et al., 2017; Oparil et al., 2018).

Para além da produção de NO, as células do endotélio secretam outras substâncias que ajudam a regular a tensão vascular, como vasodilatadores, incluindo prostaciclina, fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio e vasoconstritores como a endotelina 1 (ET-1), e prostanoídes como o tromboxano A2 e prostaglandina A2. (Kohan & Barton, 2014; Oparil et al., 2018).

Deste modo, uma disfunção endotelial é um fator de risco para a hipertensão devido às várias substâncias que as células endoteliais produzem que são vasoreguladoras.

### **3.3.5. Sistema nervoso simpático (SNS)**

O sistema nervoso simpático está encarregue de manter a homeostase durante as atividades diárias do indivíduo e tem um papel importante no controlo da PA (Bakris & Sorrentino, 2018; Scott-Solomon et al., 2021). As fibras do SNS encontram-se presentes em vários locais da vascularização do sistema cardiovascular, permitindo que seja possível um aumento da PA rapidamente a partir dos seus efeitos vasoconstritores e aumentando o débito cardíaco, isto é aumentando a frequência cardíaca (efeito cronotrópico) e aumentando a força de contração cardíaca (efeito inotrópico) (Bakris & Sorrentino, 2018).

A ativação do sistema nervoso simpático aprimorado tem sido demonstrado como o cerne da fisiopatologia da hipertensão e as suas consequências cardiovasculares são reconhecidas (Hering & Narkiewicz, 2013).

A regulação das funções cardiovasculares pelo SNS é realizada a partir de mecanismos centrais e periféricos que incluem barorreceptores carótidos e aórticos, receptores cardiopulmonares sensíveis ao volume, quimiorreceptores e metaborreceptores (Seravalle et al., 2014).

A ativação do sistema nervoso simpático na hipertensão decorre então destes mecanismos periféricos desequilibrados ou de um aumento do fluxo simpático no sistema nervoso central. A disfunção dos barorreceptores tem sido demonstrada tanto em indivíduos com hipertensão como em pessoas com história familiar de hipertensão, mas que apresentam valores normais de pressão arterial. No caso dos receptores cardiopulmonares, existe um aumento do controlo do SNS nos doentes hipertensos quando comparado com pessoas com PA normal. Nos quimiorreceptores arteriais, uma sensibilidade potenciada tem sido um mecanismo associado a uma maior ativação simpática (Hering & Narkiewicz, 2013).

### **3.4. Fatores de Risco**

A hipertensão arterial é uma doença que não costuma apresentar muitos sintomas pelo que é importante existirem leituras frequentes da pressão arterial e o controlo dos fatores de risco. Um fator de risco é definido como uma condição que a longo prazo aumenta o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (Bourbon et al., 2016). Estes fatores de risco podem ser divididos em dois grupos: fatores de risco modificáveis e fatores de risco não modificáveis (Bourbon et al., 2016; World Health Organization, 2023a).

No grupo dos fatores de risco modificáveis inclui-se: dieta pouco equilibrada, sedentarismo, obesidade, consumo de álcool, tabagismo e diabetes (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b; World Health Organization, 2023a).

No grupo de fatores de risco não modificáveis inclui-se: história familiar e genética de hipertensão, idade, sexo, populações (Centers for Disease Control and Prevention, 2023b; World Health Organization, 2023a).

#### **3.4.1. Fatores de Risco Modificáveis**

Os fatores de risco modificáveis são caracterizados como condições que podem ser alteradas, alterando o estilo de vida (Francula-Zaninovic & Nola, 2018).

- Hábitos alimentares

Uma dieta pouco equilibrada como o consumo excessivo de sal, uma baixa ingestão de frutas e vegetais e uma dieta rica em gorduras saturadas e gorduras trans tem

sido demonstrada como um fator de risco importante no desenvolvimento da hipertensão (World Health Organization, 2023a).

Atualmente, as *guidelines* que apresentam os ensaios clínicos mais concisos em relação à gestão nutricional da hipertensão são a DASH – *Dietary Approaches to Stop Hypertension* e a DASH-Sodium (Samadian et al., 2016; Schwingshackl et al., 2017). Um estudo realizado há mais de 20 anos comprovou o efeito da dieta DASH e consistia num ensaio clínico controlado onde foram testados o efeito de três dietas diferentes na pressão arterial. Foi concluído que a dieta que era rica em frutas, vegetais e laticínios com baixo teor de gordura (dieta DASH) mostrou uma redução da pressão diastólica e sistólica de 3mmHg e 5,5mmHg, respetivamente, em comparação com o grupo controlo e dietas de frutas e vegetais (Appel, 2017; Schwingshackl et al., 2017).

- Obesidade

A obesidade é caracterizada como uma acumulação excessiva de gordura que apresenta riscos para a saúde do indivíduo. O índice de massa corporal (IMC) é uma ferramenta simples que permite classificar indivíduos, sendo que um indivíduo com IMC igual ou superior a 25 kg/m<sup>2</sup> é considerado um indivíduo com excesso de peso e um indivíduo com IMC igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup> é considerado um indivíduo obeso (World Health Organization, 2021a).

Estatisticamente, o número de pessoas com excesso de peso ou obesos continua a aumentar globalmente com o número de pessoas com excesso de peso a ultrapassarem os 2 mil milhões de pessoas, representando cerca de 30% da população total (Caballero, 2019).

A obesidade é um fator de risco conhecido para várias doenças não comunicáveis entre as quais as doenças cardiovasculares. Este fator de risco está associado a uma diminuição da esperança de vida entre 5-20 anos, dependendo da severidade e comorbilidades associadas (Blüher, 2019). Este fator de risco é evitável com uma melhoria do estilo de vida, incluindo o consumo de alimentos saudáveis e o exercício físico frequente (World Health Organization, 2021a).

- Sedentarismo

Um terço da população com idade igual ou superior a 15 anos não apresenta níveis de atividade física suficientes, o que contribui para uma mortalidade de cerca de 3,2 milhões de pessoas todos os anos (J. H. Park et al., 2020). Estudos mostram que

comportamentos sedentários aumentam a pressão arterial em adultos com hipertensão, aumentando o risco de doença cardiovascular (K. Zhang et al., 2022).

Um episódio de atividade física é capaz de diminuir a pressão arterial, denominada hipotensão pós-exercício. Assim, o exercício físico contínuo é uma estratégia na diminuição da pressão arterial (Samadian et al., 2016).

- Consumo de álcool

Vários estudos têm demonstrado que o consumo de álcool é um dos fatores de risco mais importantes para a hipertensão em várias regiões geográficas. O aumento da pressão arterial é dependente da quantidade de álcool consumida e existe um aumento da atividade do sistema nervoso simpático (Schutte et al., 2021). Está demonstrado que indivíduos que bebem moderadamente a muito apresentam uma pressão arterial superior e têm um maior risco de vir a ter hipertensão (Puddey et al., 2019).

- Tabagismo

O tabagismo é uma das maiores ameaças de saúde pública da atualidade, somando mais de 8 milhões de mortes por ano globalmente (World Health Organization, 2023b). Fumar de uma forma crônica causa hipertensão, uma vez que a nicotina atua como um agonista adrenérgico, havendo a libertação da vasopressina, uma hormona antidiurética que promove a vasoconstrição (Cuzzo et al., 2023; Samadian et al., 2016).

- Diabetes Mellitus

Pessoas com Diabetes Mellitus (DM) têm maior probabilidade de ter hipertensão, sendo que 50-80% das pessoas com DM2 apresentam valores altos de pressão arterial. Por ser mais comum na DM2, existem teorias que ligam a resistência à insulina com o desenvolvimento de hipertensão (Jia & Sowers, 2021).

A combinação de hipertensão com DM pode levar a problemas cardiovasculares mais graves, como um EAM ou AVC (Jia & Sowers, 2021).

### **3.4.2. Fatores de Risco Não Modificáveis**

- Genética e história familiar

Estudos com gêmeos e famílias mostram que a hipertensão tem uma componente hereditária moderada, sendo que contribui entre 30 e 50% para a variabilidade interindividual da pressão arterial (Ehret & Caulfield, 2013; Hiltunen et al., 2015). A hipertensão é considerada uma doença com natureza poligénica, isto é, envolve dois ou

mais genes, o que significa que não existe apenas um *locus* envolvido na fisiopatologia desta doença, mas sim vários. Estudos de associação genômica ampla demonstram que existem mais de 40 *loci* genéticos envolvidos na hipertensão. Apesar de já terem sido identificados bastantes, conclui-se que contribuem pouco para a variabilidade da pressão arterial com apenas 2% (Hiltunen et al., 2015).

- Idade

A idade avançada tem sido considerada já há bastante tempo como um fator de risco essencial no aumento da pressão arterial devido às mudanças estruturais e funcionais que o sistema vascular sofre com o tempo, tornando-se muito importante nas doenças cardiovasculares (Xu et al., 2017). Estas mudanças fisiológicas incluem um aumento da pressão sanguínea sistólica e uma diminuição da resposta de mudanças bruscas hemodinâmicas (J. N. Singh et al., 2022).

- Sexo

A prevalência de hipertensão entre homens e mulheres ainda é significativa, uma vez que 50% dos homens apresentam hipertensão arterial em contrapartida com os 44% das mulheres que têm esta patologia (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a).

No entanto, um aumento de 10mmHg na pressão arterial sistólica aumenta o risco cardiovascular em 15% nos homens e 25% nas mulheres (Connelly et al., 2022).

- Populações

Apesar da hipertensão arterial afetar todo o tipo de pessoas, existem certas populações onde a sua prevalência é mais elevada. A prevalência nos indivíduos negros (56%) é maior do que em outras populações, nomeadamente caucasianos (48%), asiáticos (46%) ou hispânicos (39%) (Centers for Disease Control and Prevention, 2023a). Apesar dos mecanismos ainda não serem conhecidos, sabe-se que as funções microvasculares e macrovasculares dos diferentes grupos são um fator crucial para esta diferença de prevalência (Brothers et al., 2019).



## **4. Diagnóstico da Doença**

Tal como já referido, a hipertensão arterial é uma doença que normalmente não apresenta sintomas, pelo que o seu diagnóstico é principalmente feito a partir de rastreios ou quando surge a oportunidade de medir a tensão arterial. Deste modo, é importante todos os adultos terem as suas medições registadas e fazer regularmente medições. Segundo a ESC, a frequência das medições deve variar de acordo com os resultados obtidos. Assim, indivíduos com valores ótimos de tensão arterial (< 120/80 mmHg) devem medir novamente num período não superior a 5 anos; indivíduos com valores normais (120-129/80-84 mmHg) devem fazer medições de 3 em 3 anos, no máximo; e indivíduos com valores altos (130-139/85-89 mmHg) devem ser monitorizados anualmente, uma vez que existe uma maior probabilidade de progressão da doença quando comparado com um doente com valores de tensão arterial normais (European Society of Cardiology, 2018)

Este diagnóstico não deve ser feito com base num único valor obtido, uma vez que podem existir variações nas medições consoante vários fatores como a alimentação, o stress, o exercício físico e a medicação (Sociedade Portuguesa da Hipertensão, 2023).

A decisão de começar o tratamento para a hipertensão arterial deve ter por base medições realizadas no consultório e, quando necessário, o controlo da pressão arterial em ambulatório deve ser também usado como fator de decisão. Todavia, existe uma percentagem considerável de indivíduos com hipertensão da bata branca ou hipertensão não controlada mascarada que podem estar sem diagnóstico, sem tratamento ou subtratados (Williams et al., 2018).

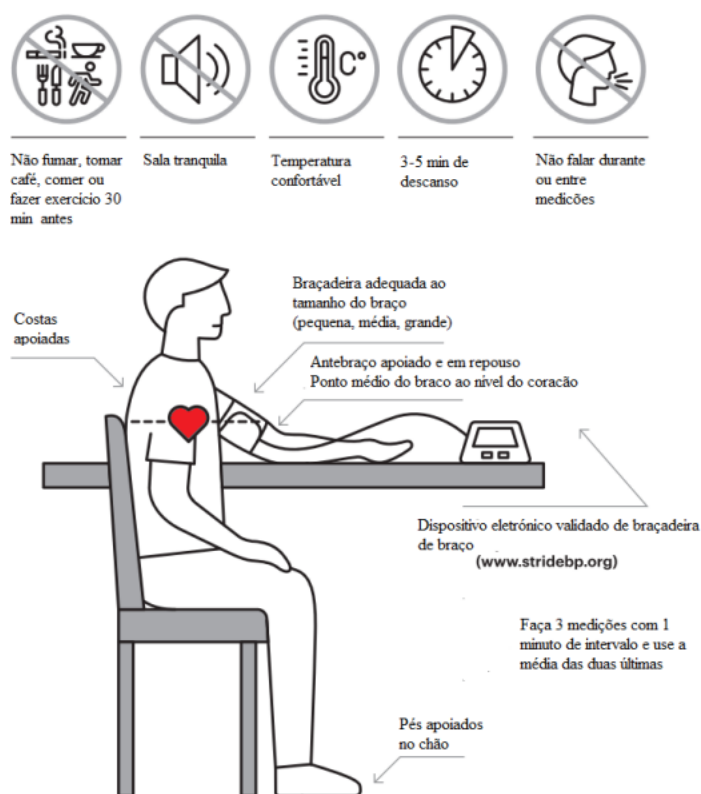
### **4.1. Como medir a pressão arterial**

A medição da pressão arterial para diagnosticar a HTA a um indivíduo é normalmente o método mais usado, uma vez que é a abordagem mais amplamente estudada e com a evidência mais sólida (G. S. Stergiou et al., 2021).

O dispositivo usado deve ser eletrónico com braçadeira e capaz de fazer leituras múltiplas. A braçadeira deve ter um tamanho de acordo com o braço do indivíduo (G. Stergiou et al., 2021).

A figura 4 demonstra a posição correta que os indivíduos devem estar no momento da medição, onde é possível verificar que o corpo deve estar ereto e apoiado nas costas

da cadeira, os pés devem estar assentes no chão. O antebraço usado para a medição da pressão arterial normalmente é o braço esquerdo e este deve se encontrar repousado e apoiado ao nível do coração. A sala da medição deve ser tranquila e estar a uma temperatura confortável para não influenciar os valores. O indivíduo deve abster-se de fumar, consumir café, ingerir alimentos ou participar em atividades físicas 30 minutos antes da medição. Desde o momento em que se senta e a medição, deve existir um momento de descanso (3-5 minutos) para que o indivíduo possa descansar. O indivíduo deve estar em silêncio durante e entre as medições (G. Stergiou et al., 2021).



**Figura 4** - Posição e recomendações para uma medição correta da pressão arterial (G. Stergiou et al., 2021).

## 4.2. Hipertensão da bata branca

A hipertensão da bata branca (HBB) é um termo definido quando um indivíduo simultaneamente apresenta valores de pressão arterial elevados durante consultas com profissionais de saúde, principalmente médicos ( $\geq 140/90$  mmHg) e valores normais de pressão arterial em ambulatório ( $\leq 130-135/85$  mmHg) (Faria et al., 2019; Sipahioglu, 2014). A prevalência varia de acordo com os estudos, no entanto, a HBB pode chegar a

30-40% dos doentes com tensão arterial elevada e é mais elevada em doentes com idade mais avançada, mulheres e não-fumadores (European Society of Cardiology, 2018).

Este termo tem sido alvo de vários estudos ao longo dos anos, uma vez que é uma definição controversa em relação à sua importância clínica. No entanto, tem sido cada vez mais demonstrado que a HBB tem sido associada a um maior risco cardiovascular e doenças cardiovasculares fatais, pelo que se concluiu que é clinicamente significativa (Mancia et al., 2021).

Deste modo, é recomendado que pessoas que tenham HBB devam ter o risco cardiovascular bem avaliado e a pesquisa de danos nos órgãos alvo. Nos doentes com um risco cardiovascular elevado deve-se considerar introduzir medidas não farmacológicas para tentar diminuir. A medição da pressão arterial em consultório e fora deste, em ambulatório ou em casa, deve ser frequente, sendo que não deve ultrapassar os dois anos entre cada medição (Briasoulis et al., 2016; Huang et al., 2017; Mancia, 2017).

Em relação à introdução da terapêutica farmacológica em doentes com HBB, não existem ainda estudos suficientes. Sabe-se que a terapêutica anti-hipertensiva tem sido efetiva em diminuir os valores de pressão arterial em consultório, no entanto, não existe uma diminuição na pressão arterial em ambulatório (Mancia et al., 2014). Todavia, uma terapêutica anti-hipertensiva não deve ser descartada completamente e pode ser considerada em indivíduos com HBB que apresentem um risco alto cardiovascular, como as pessoas com lesão de órgãos-alvo mediada pela HTA, um padrão incerto de valores fora do consultório (valores normais em ambulatório, mas não em casa ou vice-versa) e valores altos persistentes em várias consultas (European Society of Cardiology, 2018).

### **4.3. Hipertensão mascarada**

Como mencionado anteriormente, a hipertensão deve ser diagnosticada a partir de várias medições. No entanto, 15% dos pacientes com valores normais de pressão arterial em consultório apresentam valores de pressão arterial elevados fora do consultório (Anstey et al., 2019; European Society of Cardiology, 2018). A hipertensão mascarada é um fator de risco importante para a doença cardiovascular subclínica e, comparativamente com um doente normotenso, apresenta um risco duas vezes superior de vir a ter um AVC ou EAM (Anstey et al., 2019).

A prevalência deste tipo de hipertensão é maior em pessoas jovens, fumadores, consumidores de álcool, pessoas com ansiedade, pessoas com altos níveis de atividade

física e indivíduos com valores de PA perto da hipertensão (130-139/80-89 mmHg) (European Society of Cardiology, 2018).

O grande desafio deste tipo de doentes é o diagnóstico, uma vez que a maior parte dos programas de rastreio são realizados com valores de pressão arterial recolhidos em consultório e nestes indivíduos esses valores são normais. Este tipo de hipertensão tem sido associado a uma progressão da hipertensão, um aumento de risco de desenvolver DM2 e lesão de órgãos-alvo mediada pela HTA (European Society of Cardiology, 2018; Fagard et al., 2007; Thakkar et al., 2020).

Tal como nas pessoas com HBB, os indivíduos com hipertensão mascarada devem ter uma avaliação do risco cardiovascular correta e precisa e monitorizada frequentemente. Deve ser aconselhado melhorar fatores do estilo de vida que possam influenciar o aumento da pressão arterial, apresentando as várias medidas não farmacológicas discutidas no capítulo seguinte. Apesar de ainda não existirem muitos estudos em relação à introdução de medicamentos neste tipo de pessoas, isto pode ser considerado em doentes que apresentem um risco cardiovascular alto e um prognóstico de efeitos adversos devido à elevada pressão arterial fora do consultório (Banegas et al., 2018; European Society of Cardiology, 2018; Mancia & Verdecchia, 2015).

## **5. Tratamento da Hipertensão Arterial**

Após determinado o diagnóstico de hipertensão arterial é importante definir os passos a seguir, sendo que existem duas estratégias bem definidas: medidas não farmacológicas e medidas farmacológicas. As medidas não farmacológicas têm um papel importante na diminuição dos valores da pressão arterial, contudo a grande maioria dos doentes hipertensos necessitam de terapêutica farmacológica (European Society of Cardiology, 2018).

O início da terapêutica e a manutenção dos valores da pressão arterial são muito importantes para prevenir risco de doença cardiovascular, bem como que surjam complicações como: hipertrofia ventricular esquerda, doença cardíaca isquémica, insuficiência renal, retinopatia e doença vascular periférica (Whittlesea & Hodson, 2019).

A ESC recomenda que o primeiro objetivo aquando do início da terapêutica farmacológica deve ser a diminuição dos valores da pressão arterial para  $< 140/90$  mmHg em todos os indivíduos. Se o tratamento for bem tolerado, os objetivos devem descer para  $\leq 130/80$  mmHg na maioria dos doentes. Em indivíduos com  $> 65$  anos, a pressão arterial sistólica deve estar entre os 130 e 140 mmHg e a pressão arterial diastólica inferior a 80 mmHg, sendo que a PAS não deve ser inferior a 120 mmHg (European Society of Cardiology, 2018)

Nos doentes hipertensos com diabetes, é recomendado que a PAS no consultório deve ser de 130 mmHg ou inferior, se tolerável (Patel A et al., 2007); os doentes idosos com idade superior a 65 anos devem apresentar uma PAS entre 130 e 140 mmHg (Beckett et al., 2014). Em geral, a PAS não deve ser inferior a 120 mmHg e a PAD deve ser diminuída para  $< 80$  mmHg. É necessário ter atenção à consistência dos valores da pressão arterial nas consultas, uma vez que uma grande variabilidade está associada a um aumento do risco cardiovascular e doença renal (Mancia et al., 2017).

Em doentes idosos é necessário ter atenção que a idade pode não ser proporcional ao estado funcional da pessoa, uma vez que pode variar entre ativo e independente e frágil e dependente. Deste modo, a ESC aconselha que os doentes hipertensos sob terapêutica farmacológica devem apresentar valores inferiores a 140/80 mmHg, mas com um PAS não inferior a 130 mmHg. As diminuições dos valores de pressão arterial nas pessoas mais idosas devem ser monitorizadas, uma vez que se podem traduzir num aumento do risco de efeitos adversos (European Society of Cardiology, 2018).

## 5.1. Medidas Não-Farmacológicas

Segundo as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia, indivíduos diagnosticados com hipertensão arterial de grau I devem ser inicialmente tratados com medidas não-farmacológicas e a terapêutica farmacológica deve apenas ser introduzida se a primeira abordagem não for suficiente para diminuir os valores de pressão arterial (European Society of Cardiology, 2018).

As medidas não-farmacológicas incluem mudança do estilo de vida, restrição do consumo de sódio, moderação do consumo de álcool, perda de peso e mudança da dieta (European Society of Cardiology, 2018; Verma et al., 2021).

- Restrição do consumo de sódio

No capítulo da fisiopatologia já foi desenvolvido o papel do sódio no desenvolvimento da hipertensão. O consumo excessivo de sal e uma sensibilidade a este aumenta a pressão arterial, devendo-se a vários mecanismos moleculares e biomoleculares.

A restrição do consumo de sódio tem sido estudada e mostra evidência forte e consistente na redução da pressão arterial (Verma et al., 2021). Um estudo realizado por He F. et al. demonstra que uma redução de consumo de sal para 4,4g/dia a longo prazo mostra resultados significativos na diminuição da pressão arterial tanto em indivíduos com pressão arterial elevada como em normotensos. A meta-análise revelou que houve uma diminuição da pressão arterial de 5/3 mmHg em hipertensos e 2/1 mmHg em normotensos (He et al., 2013).

No entanto, esta diminuição da pressão arterial tem a tendência a decair devido ao facto dos indivíduos não conseguirem manter este tipo de dieta baixa em sódio (Suckling et al., 2016).

Segundo as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia, é recomendado que a quantidade diária de sal deva ser até 5g, o que equivale a 2g de sódio, na população geral e em doentes hipertensos. É importante salientar que a redução de sal na população é difícil, uma vez que 80% do consumo de sal encontra-se escondido nas comidas processadas (European Society of Cardiology, 2018).

- Consumo de álcool moderado

A associação entre o consumo de álcool e o aumento da pressão arterial é vista como reversível, já que a diminuição do consumo de álcool resulta numa diminuição da

redução da pressão sistólica e diastólica, sendo uma resposta dose-dependente (Roerecke et al., 2017).

Segundo as *guidelines* da ESC, homens com hipertensão que consomem álcool devem moderar e limitar o consumo para 14 unidades por semana e as mulheres hipertensas devem limitar para 8 unidades por semana (1 unidade equivale a 250mL de cerveja ou 125mL de vinho) (European Society of Cardiology, 2018).

- Dieta equilibrada

Uma dieta equilibrada é muito importante para a saúde cardiovascular e deve ser rica em vegetais, legumes e fruta e deve ser baixa em carne e ácidos gordos saturados – dieta DASH. A adoção deste tipo de dieta tem demonstrado que reduz a pressão arterial em doentes com e sem hipertensão. A diminuição da pressão arterial mostrou-se mais eficaz em doentes que apresentam um consumo elevado de sódio e em indivíduos jovens (C. D. Filippou et al., 2020).

A dieta mediterrânica tem sido estudada e demonstrada que está associada a uma diminuição dos eventos cardiovasculares e mortalidade (European Society of Cardiology, 2018). Esta dieta inclui fruta, legumes, vegetais, grãos integrais, azeite, peixe, marisco, laticínios com baixo teor de gordura, ovos e carne branca e uma baixa quantidade de carne vermelha e bebidas com açúcar (C. Filippou et al., 2022).

O consumo de café tem sido associado a um aumento agudo de pressão arterial, no entanto tem sido associado como um fator benéfico no risco cardiovascular (European Society of Cardiology, 2018).

- Perda de Peso

O excesso de peso e a obesidade estão relacionadas com um aumento do risco cardiovascular e mortalidade, pelo que a perda de peso é recomendada em doentes hipertensos. A perda de peso deve ter uma abordagem multidisciplinar, envolvendo exercício físico, dieta equilibrada e acompanhamento por um profissional de saúde (Hall et al., 2021).

A perda de peso tem sido associada a uma diminuição da pressão arterial, onde alguns estudos mostram que a perda de 5,1kg em média diminuiu 4,4 mmHg da pressão sistólica e 3,6mmHg da pressão diastólica (European Society of Cardiology, 2018).

- Exercício físico regular

O exercício físico regular apresenta benefícios na diminuição do risco cardiovascular e conseqüentemente na mortalidade, tendo ação tanto na prevenção como no tratamento das várias doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão (Claas & Arnett, 2016).

De acordo com algumas meta-análises, os exercícios aeróbicos, os dinâmicos e os isométricos mostram uma redução da PAS e PAD de 3,5/2,5 mmHg, 1,8/3,2 mmHg e 10,9/6,2 mmHg, respectivamente. Assim, os doentes hipertensos devem fazer pelo menos 30 minutos de exercício aeróbico de intensidade moderada-alta como caminhadas, corridas, ciclismo e natação, 5 a 7 dias por semana. Também se pode aconselhar exercícios de resistência 2 a 3 vezes por semana (European Society of Cardiology, 2018).

- Cessação tabágica

O tabagismo tem sido associado a um aumento da probabilidade de existir hipertensão mascarada que, por sua vez, é conhecida por aumentar o risco de desenvolver doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (Pierdomenico et al., 2018; D. Y. Zhang et al., 2020).

A cessação tabágica é uma das mudanças de estilo de vida mais efetivas para a prevenção de doenças cardiovasculares, pelo que deve ser apelado pelos vários profissionais de saúde aos doentes que fumam, podendo serem usadas medidas farmacológicas para aumentar a probabilidade de cessação. A combinação entre um suporte comportamental e farmacoterapia tem mostrado um aumento da probabilidade de sucesso de 70 a 100% comparativamente com apenas uma consulta comportamental (European Society of Cardiology, 2018).

## **5.2. Medidas Farmacológicas**

Quando as medidas não farmacológicas não são suficientes para a manutenção dos valores da pressão arterial, é importante considerar a introdução de uma terapêutica farmacológica, sendo importante ter em conta os valores da pressão arterial sistólica e diastólica e o risco cardiovascular global do indivíduo.

A terapêutica farmacológica tem sido demonstrada em meta-análises que é eficaz na diminuição da pressão arterial e na redução significativa do risco de doença cardiovascular em vários tipos de população. Uma redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica mostrou uma redução de 20% dos eventos cardiovasculares *major*, uma

redução de 17% da doença coronária, uma redução de 27% de acidentes vasculares cerebrais, uma redução de 28% de insuficiência cardíaca e uma redução de 13% da mortalidade em geral (Ettehad et al., 2016).

A introdução de medicamentos anti-hipertensivos deve ser feita em doentes com hipertensão de grau I que não conseguem diminuir o valor da pressão arterial apenas com as medidas não farmacológicas, em doentes com hipertensão de grau I com risco moderado e alto para desenvolver complicações nos órgãos-alvo, em doentes com hipertensão de grau II ou III em qualquer nível de risco cardiovascular, em doentes idosos com bom estado de saúde geral quando a pressão sistólica apresenta valores  $\geq 160$  mmHg e em doentes idosos com idade entre 65 e 80 anos com hipertensão de grau I (pressão sistólica entre 140 e 159 mmHg) (European Society of Cardiology, 2018).

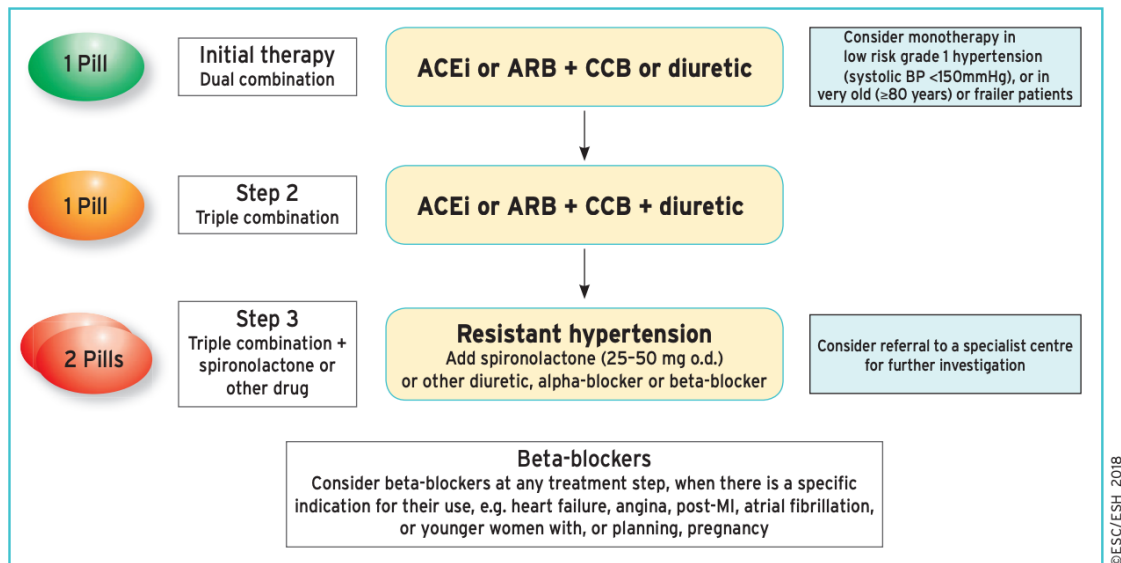
Existem várias classes terapêuticas que são usadas no tratamento da hipertensão arterial, sendo que as principais quatro classes são: os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), os bloqueadores de canais de cálcio (BCC) e os diuréticos tiazídicos (Smith et al., 2020).

As últimas *guidelines* da ESC mostram vários esquemas terapêuticos que servem como recomendações para os profissionais de saúde, onde as principais sugestões incluem:

- Início da terapêutica para a grande maioria dos doentes com dois fármacos de classes diferentes, preferencialmente um bloqueador do sistema RAA (IECA ou ARA) com um BCC ou diurético;
- Uso de fármacos em monoterapia em doentes de baixo risco com hipertensão tipo I, onde a PAD é inferior a 150mmHg, em doentes com alto risco com valores de tensão arterial normais e pessoas idosas frágeis;
- Adição de um terceiro fármaco na terapêutica (IECA/ARA + BCC + diurético) nos doentes que não respondem bem a uma terapêutica de dois fármacos;
- Adição da espironolactona em doentes que apresentem hipertensão arterial resistente;
- Uso de outros grupos terapêuticos para o controlo da hipertensão em situações onde a pressão arterial não está controlada com o uso de fármacos já mencionados (European Society of Cardiology, 2018).

O esquema a seguir mostra o algoritmo para o tratamento da hipertensão arterial sem complicações que representa a maioria dos casos e que também é adequada em

doentes com lesão de órgãos-alvo mediada pela HTA, doença cerebrovascular, diabetes e doença arterial periférica.



**Figura 5** - Algoritmo terapêutico para doentes com hipertensão mão complicada (European Society of Cardiology, 2018)

### 5.2.1. Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

Tal como discutido no capítulo 3.3.2., o sistema RAA é um importante mecanismo que está envolvido na regulação da pressão arterial. No entanto, quando existe uma hiperatividade deste sistema, o indivíduo fica com um maior risco de vir a ter hipertensão. Deste modo, é importante a interrupção do sistema RAA de modo a conseguir diminuir os valores da tensão arterial.

Os efeitos deste sistema são mediados pela enzima de conversão da angiotensina que cliva a angiotensina I em angiotensina II. É esta última que estimula os vários recetores presentes nos vasos sanguíneos, rins e sistema nervoso central resultando numa vasoconstrição e um aumento da reabsorção de sódio (Sparks et al., 2014). Tal como o nome indica, os IECA vão inibir a enzima que converte a AngI em AngII, bloqueando a sua função nos vários recetores do organismo.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina estão dentro do grupo dos fármacos mais prescritos globalmente (Boboia et al., 2017) e apresentam várias indicações terapêuticas como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (INFARMED, 2022). Na hipertensão, os estudos atuais mostram que os IECA são mais efetivos em reduzir o risco cardiovascular e consequentemente a morbilidade e

mortalidade em comparação com os antagonistas dos recetores da angiotensina (Dinicolantonio et al., 2013).

Com base nos dados disponíveis no Infomed, uma plataforma da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. – Infarmed, que contém informação de todos os medicamentos de uso humano disponíveis em Portugal, atualmente estão comercializados no mercado português dez fármacos que pertencem ao grupo dos IECA: o captopril, o cilazapril, o enalapril, o fosinopril, o imidapril, o lisinopril, o perindopril, o ramipril, o trandolapril e o zofenopril.

No entanto, apesar de pertencerem todos ao mesmo grupo farmacológico, estes apresentam diferenças entre a sua eficácia em melhorar o risco cardiovascular. O ramipril e o perindopril aparentam ter uma eficácia terapêutica superior quando comparada com os outros IECA disponíveis no mercado (Dinicolantonio et al., 2013).

Os IECA são bastante bem tolerados, sendo que o efeito adverso mais frequente é a tosse seca onde a população mais afetada é a asiática, sendo que nesta população é 2,5 vezes mais prevalente do que em indivíduos caucasianos. Outro efeito adverso, que apesar de ser menos comum também se manifesta, é o angioedema caracterizada pelo inchaço que envolve a mucosa, submucosa e tecido subcutâneo da pele. O angioedema é mais prevalente nos indivíduos negros e pode ser fatal (Kesh & Bernstein, 2022; Messerli et al., 2018).

### **5.2.2. Antagonistas dos Recetores da Angiotensina**

Os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) foram introduzidos no mercado nos anos 90 e têm ação no mesmo sistema que os IECA. No entanto, os ARA bloqueiam os recetores tipo I da angiotensina II (AT1) ao ligarem-se a estes, impedindo a ligação da angiotensina II (Taylor et al., 2011; Zaiken et al., 2013). Os recetores AT1 encontram-se presentes por todo o organismo, como, por exemplo, nos vasos sanguíneos, cérebro, coração, rins, glândula adrenal e nervos (Abraham et al., 2015). Deste modo, a AngII não exerce a sua ação, resultando numa inibição da vasoconstrição e secreção de aldosterona, pelo que consequentemente representa uma terapêutica efetiva no tratamento da hipertensão, doença cardiovascular e doença renal (Zaiken et al., 2013).

Com base nos dados disponíveis no Infomed, atualmente estão comercializados no mercado português oito fármacos que pertencem ao grupo dos ARA: o azilsartan

medoxomil, o candesartan, o eprosartan, o irbesartan, o losartan, o olmesartan, o telmisartan e o valsartan.

Os ARA têm demonstrado que têm uma eficácia equivalente aos outros grupos farmacológicos na diminuição da tensão arterial e alguns, quando comparados com os IECA, têm mostrados os mesmos benefícios nos resultados cardiovasculares em indivíduos com diabetes, insuficiência cardíaca e doentes que tiveram um EAM, com a vantagem de existir uma menor ocorrência de tosse (Zaiken et al., 2013).

Tal como nos IECA, existem diferenças na eficácia de cada fármaco mesmo pertencendo todos ao mesmo grupo terapêutico. Estudos mostram que o candesartan (numa dose diária de 16 e 32 mg/dia) apresenta uma maior eficácia em reduzir a tensão arterial que o losartan (numa dose diária de 50 e 100 mg/dia) mesmo em doses mais baixas. O olmesartan (numa dose diária de 20 mg/dia) também apresentou melhores resultados na pressão arterial sistólica quando comparada com o valsartan (numa dose diária de 80 mg/dia) e o losartan (numa dose diária de 50 mg/dia) e um resultado semelhante ao do irbesartan (numa dose diária de 150 mg/dia) (Abraham et al., 2015).

Uma meta-análise realizada por Makani H. et al., onde foram envolvidos 33 estudos clínicos aleatórios, mostrou que não existe nenhuma vantagem quando se usa simultaneamente dois fármacos que apresentam ação no sistema RAA, não conseguindo melhorar os resultados tanto na mortalidade geral como na mortalidade cardiovascular quando comparada com monoterapia. Apesar da terapia dupla ter estado associada a uma redução de internamentos hospitalares devido a insuficiências cardíacas, também mostrou que existe um aumento dos efeitos adversos como a hipercalemia, hipotensão e aumento do risco de insuficiência renal, o que levou a um aumento da interrupção da terapêutica associada aos efeitos adversos quando comparada com a monoterapia (Makani et al., 2013).

Os ARA têm demonstrado perfis de segurança muito bons tanto em monoterapia como em combinação com outros fármacos anti-hipertensivos. Quando estudado, a tolerância dos ARA mostrou-se semelhante ao grupo de placebo e superior ao grupo dos IECA, sendo que comparando com o grupo placebo, os ARA mostraram um maior risco de disfunção renal, hipotensão e hipercalemia. Deste modo, os ARA têm sido considerados o grupo farmacológico com melhor tolerância em relação aos outros anti-hipertensivos e são uma opção para doentes que não tolerem os IECA (Abraham et al., 2015).

Assim, em monoterapia ou em combinação com outros fármacos, os ARA são usados como primeira linha para o tratamento da HTA mesmo em doentes com outras comorbilidades como diabetes e insuficiência cardíaca (Zaiken et al., 2013).

### **5.2.3. Bloqueadores dos Canais de Cálcio**

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são um grupo farmacológico muito utilizado no tratamento das doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão (Lo et al., 2021). Os BCC são capazes de reduzir a pressão arterial em doentes hipertensos e estudos mostram que são eficazes em todas as populações, idade e consumo de sódio (Elliott & Ram, 2011).

Esta classe terapêutica tem como objetivo diminuir a pressão arterial, atrasando o fluxo do cálcio através de canais iônicos específicos que se encontram presentes nas células dos vasos sanguíneos e coração (Lo et al., 2021). Os canais de cálcio estão divididos em diferentes tipos, sendo que a classe dos BCC se liga ao canal tipo L. Quando este movimento do cálcio é inibido, as células do músculo liso relaxam, existindo vasodilatação e, conseqüentemente, uma diminuição da pressão arterial e existe também uma redução da contratilidade reduzida no músculo cardíaco. Nos rins, os BCC aumentam o fluxo sanguíneo renal ao dilatarem as arteríolas aferentes e ao aumentarem a pressão da filtração glomerular, causando natriurese, isto é, a excreção do sódio pela urina (Elliott & Ram, 2011).

Farmacologicamente, os bloqueadores dos canais de cálcio estão divididos em três subclasses: as dihidropiridinas que incluem a amlodipina, felodipina e nifedipina, as fenilalquilaminas como o verapamil, e as benzodiazepinas como o diltiazem. Apesar de todos estes fármacos se ligarem ao mesmo tipo de canais de cálcio, estas três subclasses podem ser distinguidas de acordo com o local onde se vão ligar, isto é, as dihidropiridinas apresentam uma maior afinidade para o sistema vascular e as não-dihidropiridinas apresentam uma maior seletividade para o miocárdio (Elliott & Ram, 2011; Ferrari, 1997). Estudos demonstram que quando comparados, as dihidropiridinas apresentam melhores resultados, principalmente a amlodipina, do que as não dihidropiridinas, pelo que os fármacos do primeiro grupo são mais usados no tratamento de primeira linha na hipertensão (European Society of Cardiology, 2018).

Como já mencionado em capítulos anteriores, a hipertensão atinge vários órgãos, incluindo os rins, pelo que a HTA é uma das causas mais comuns da doença renal. Sabe-

se também que os indivíduos hipertensos com DM2 apresentam um maior risco de desenvolver insuficiência renal e uma progressão mais rápida (Leoncini et al., 2010).

Os efeitos adversos principais das dihidropiridinas incluem edema, cefaleias, taquicardia, náuseas e erupções cutâneas. Os BCC também apresentam algumas interações com outros fármacos importantes como, por exemplo, o verapamil e diltiazem aumentam os níveis séricos de digoxina e, por serem metabolizados pelo CYP3A4, devem ser monitorizados quando existe um uso concomitante de fármacos que sejam inibidores ou indutores desta enzima, uma vez que podem causar um aumento ou diminuição destes BCC no plasma, podendo chegar a níveis tóxicos ou perda de efeito, respetivamente (Elliott & Ram, 2011).

Esta classe de fármacos pode ser usada em monoterapia ou em combinação com outros fármacos. No entanto, foi mostrado que a combinação de um BCC com um IECA é particularmente efetiva, uma vez que os seus mecanismos se complementam, resultando numa diminuição eficaz da pressão arterial com a vantagem de não causar tantos efeitos adversos como seria de esperar se fossem instituídos em monoterapia (Ferri et al., 2022).

#### **5.2.4. Diuréticos tiazídicos**

Os diuréticos estão incluídos no grupo dos fármacos mais prescritos e são uma classe de fármacos que têm como principal ação o aumento da excreção de água e eletrólitos nos rins, o que aumenta a produção de urina, pelo que são usados para o tratamento do edema, insuficiência cardíaca e hipertensão (Kehrenberg & Bachmann, 2022; Tamargo et al., 2014). A eficácia desta classe tem sido comprovada em várias meta-análises na prevenção da morbidade e mortalidade de todos os tipos de problemas cardiovasculares (Thomopoulos et al., 2015).

Os diuréticos são normalmente bem tolerados, principalmente em doses baixas, e podem ser uma boa escolha como terapêutica inicial, mesmo nos mais idosos. No entanto, doses mais altas de diuréticos devem ser evitadas, sobretudo em doentes com outras comorbilidades como diabetes, gota e disfunção erétil (Mishra, 2016).

Esta classe pode ser dividida em cinco subclasses: diuréticos tiazídicos, diuréticos poupadores de potássio, diuréticos da ansa, diuréticos osmóticos e antagonistas da aldosterona (Kehrenberg & Bachmann, 2022). Dentro destas subclasses, os diuréticos tiazídicos são os mais prescritos para o tratamento da hipertensão. No entanto, os fármacos das outras subclasses também podem ser vantajosos em circunstâncias

específicas (Blowey, 2016). No caso dos doentes hipertensos com uma taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida ( $< 45$  mL/min), os diuréticos tiazídicos e análogos são pouco eficazes e perdem a sua eficácia quando a TFG é  $< 30$  mL/min, pelo que devem ser introduzidos outra classe de diuréticos, como os da ansa (European Society of Cardiology, 2018).

A subclasse dos diuréticos tiazídicos começou a ser comercializada em 1957 e pode ser dividida em dois grupos de acordo com a sua estrutura química: os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, e os análogos tiazídicos, como a clorotalidona, a indapamida e a metolazona (Tamargo et al., 2014). A hidroclorotiazida é o fármaco mais usado do grupo dos análogos tiazídicos, sendo que pode ser usada em monoterapia ou em combinação com um fármaco poupador de potássio e tem demonstrado resultados positivos na diminuição da pressão arterial (European Society of Cardiology, 2018; Sica et al., 2011). Os efeitos adversos mais comuns são dose-dependente e incluem alterações metabólicas do perfil lipídico, eletrólito, ácido úrico e carboidratos (Mishra, 2016).

A clorotalidona e a indapamida têm demonstrado ações benéficas cardiovasculares e são mais potentes em comparação com a hidroclorotiazida na diminuição da pressão arterial, com uma duração de ação mais prolongada e não demonstrando maior prevalência de efeitos adversos (Roush et al., 2015). Estudos que comparam a efetividade entre os diuréticos tiazídicos e os seus análogos, concluíram que uma dose baixa de um análogo tiazídico apresenta maior evidência na diminuição de eventos cardiovasculares em relação a um diurético tiazídico de baixa dose (Engberink et al., 2015).

Os diuréticos tiazídicos e os seus análogos têm a capacidade de reduzir o potássio sérico e apresentam um perfil de efeitos adversos menos favorável quando comparado com os inibidores do sistema RAA (IECA e ARA), o que pode justificar o aumento das taxas de descontinuação desta classe de fármacos no tratamento da hipertensão (Thomopoulos et al., 2015).



## 6. Hipertensão Resistente

A hipertensão resistente é um termo utilizado quando os indivíduos permanecem com valores elevados de PA apesar de estarem sob terapêutica farmacológica (Lamirault et al., 2019). A definição atual inclui todos os indivíduos que apresentam valores de PA acima dos objetivos, apesar de estarem sob terapêutica farmacológica com três ou mais fármacos em doses otimizadas e um deles deve ser um diurético (Oliveras & De La Sierra, 2014). A prevalência da hipertensão resistente é ainda pouco clara devido ao uso do termo em situações em que não se aplicam, como é o caso da pseudo-hipertensão resistente e certas causas de hipertensão secundária (European Society of Cardiology, 2018).

Estudos demonstram que uma certa parte dos indivíduos que aparentavam ter hipertensão resistente, de acordo com as *guidelines* de 2007 da ESC, apresentam na verdade valores normais de PA em ambulatório (Lamirault et al., 2019).

Galletti & Barbato mostraram que vários doentes caracterizados como hipertensos resistentes não seguiam as recomendações de implementação de medidas não farmacológicas, como o consumo diário de sódio, e/ou não tomavam os medicamentos todos (Galletti & Barbato, 2016).

De acordo com vários estudos realizados ao longo do tempo, chegou-se à conclusão de que os doentes que estavam classificados como hipertensos resistentes não correspondiam à definição de serem resistentes à terapêutica anti-hipertensiva (Lamirault et al., 2019).

No entanto, é importante identificar os doentes que realmente apresentam hipertensão resistente, uma vez que estão associados a um pior prognóstico cardiovascular, com um aumento do risco de doença renal crônica e de enfarte agudo do miocárdio. Deste modo, entender a genética deste tipo de doentes é crucial para que possa ser possível implementar estratégias de diagnóstico e de terapêutica personalizadas e que não sejam por tentativa-erro como acontece na maioria dos casos (Teixeira et al., 2018).

No capítulo seguinte, vão ser abordados vários polimorfismos identificados que influenciam a resposta aos vários grupos farmacológicos usados no tratamento da hipertensão. É importante a sua identificação para que haja a implementação de uma terapêutica ajustada às necessidades de cada indivíduo com o objetivo de otimizar a resposta com a menor ocorrência de efeitos adversos desnecessários.



## **7. Genes Envolvidos na Resposta aos Fármacos**

Apesar das medidas farmacológicas serem muito eficazes na manutenção dos valores da pressão arterial, a variabilidade genética que cada indivíduo apresenta pode modificar a resposta aos diferentes fármacos, tanto que, apesar de haver uma grande percentagem de indivíduos sob terapêutica, menos de 50% dos doentes encontram-se com valores controlados (Cunningham & Chapman, 2019; Rysz et al., 2020). A variabilidade genética interindividual é uma das razões para uma resposta fora do normal aos anti-hipertensivos (J. A. Johnson, 2012).

Nas últimas décadas, com o aumento dos estudos feitos sobre a farmacogenética e a farmacogenómica, os GWAS têm sido capazes de identificar polimorfismos de nucleótido único – SNPs que estão associados com a regulação da pressão arterial e com a farmacocinética dos fármacos usados para o tratamento da hipertensão, tanto associados ao efeito dos medicamentos como os seus efeitos adversos (Fontana et al., 2015; Rahman et al., 2021; Rysz et al., 2020). Atualmente, existem 147 SNPs identificados que estão associados à pressão arterial (Cabrera et al., 2015). Os SNPs são considerados as variações mais frequentes que acontecem no genoma humano e são caracterizados como a presença de dois ou mais alelos que são diferentes dos existentes na população geral (Fontana et al., 2015).

Os genes que foram identificados com potenciais mutações codificam proteínas que apresentam várias ações tais como proteínas de canal, transportadores de fármacos, enzimas de metabolização e proteínas envolvidas na regulação da PA (Rahman et al., 2021). Deste modo, a genética tem capacidade de fornecer mais informações para um possível diagnóstico ou para entender melhor a fisiopatologia de uma certa doença (Cunningham & Chapman, 2019). A farmacogenética tem demonstrado ser uma ótima ferramenta para uma abordagem mais personalizada, tendo em conta o genótipo de cada indivíduo e sendo possível a seleção dos fármacos mais apropriados com a dose certa para maximizar os benefícios do fármaco e ao mesmo tempo diminuir os efeitos adversos (Fontana et al., 2015).

No entanto, é importante referir que devido à natureza multigénica e multifatorial dos fenótipos das respostas dos fármacos, é necessário existirem mais estudos para que as recomendações sejam fidedignas (Rysz et al., 2020).

## 7.1. Influência dos Polimorfismos na Metabolização dos Fármacos

A farmacocinética é o estudo da ação do organismo sob um fármaco administrado que é composta por quatro fases essenciais: a absorção (A), a distribuição (D), a metabolização (M) e a excreção (E) (Fan & De Lannoy, 2014).

Os fármacos, por serem considerados xenobióticos, isto é, compostos estranhos para o organismo, passam por vários processos para reduzir a sua toxicidade e facilitar a sua excreção, como é o caso de converter compostos lipofílicos em produtos hidrófilos para facilitar a sua eliminação (Almazroo et al., 2017; Susa et al., 2023). Os processos envolvidos modificam a estrutura química dos fármacos em metabolitos que podem ser caracterizados como ativos, inativos ou tóxicos (Susa et al., 2023).

A maioria dos fármacos é metabolizado no fígado, onde existem enzimas que têm como função a degradação metabólica com o objetivo de inativar os fármacos, geralmente. A família do citocromo P450 (CYP450) representa 90% das enzimas envolvidas nas reações enzimáticas que ocorrem, sendo principalmente oxidases, redutases e hidrolases (Almazroo et al., 2017; Zhao et al., 2021). Os polimorfismos presentes nos vários genes envolvidos na expressão destas proteínas podem ser responsáveis pelas variações interindividuais na eficácia terapêutica que os fármacos apresentam. (Zhao et al., 2021). Deste modo, a farmacogenética, ao estudar os vários genes envolvidos nestes processos, pode ser capaz de prever a eficácia e/ou toxicidade de um fármaco de acordo com o genoma individual e direcionar o tratamento para algo mais individualizado.

A partir do conhecimento genético e dos polimorfismos, principalmente nas enzimas metabolizadoras, é possível determinar o tipo de metabolismo que um indivíduo pode apresentar quando é exposto a um fármaco. A figura 6 mostra como é que estas variações genéticas podem afetar a resposta farmacológica (Ahmed et al., 2016).

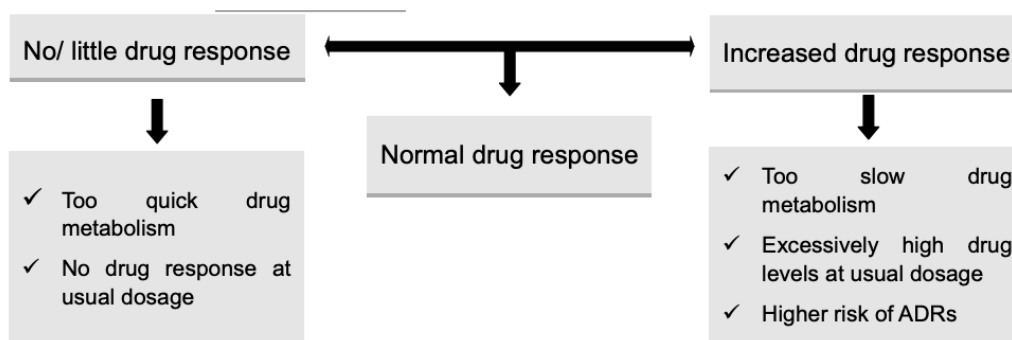


Figura 6 - Efeito dos polimorfismos na resposta terapêutica a um fármaco (Ahmed et al., 2016)

Assim, de acordo com o genótipo que a pessoa apresenta, é possível dividir os tipos de metabolizadores em 5 categorias diferentes, dependendo das cópias dos alelos genéticos herdados. Os alelos selvagens são caracterizados como aqueles que não sofreram nenhuma variação genética e são os mais comuns na população. No caso de um indivíduo herdar um alelo variante, a resposta normal ao fármaco vai ser alterada e a sua atividade pode diminuir ou aumentar, consoante o polimorfismo presente.

- Metabolizadores normais ou extensos: este tipo de genótipo engloba a maioria da população, onde geneticamente os indivíduos apresentam dois alelos selvagens no gene; a metabolização dos fármacos é considerada normal, pelo que a dose padronizada apresenta eficácia;
- Metabolizadores lentos: este tipo de genótipo abrange cerca de 15% da população mundial e geneticamente os indivíduos apresentam dois alelos que têm um polimorfismo que provoca uma redução de atividade ou até inatividade da enzima, pelo que a taxa de metabolização diminui, aumentando a concentração de substância ativa no organismo e aumentando assim os efeitos adversos; a dose padronizada nestes doentes pode não funcionar como esperado, pelo que deve ser sugerido uma redução da dose ou então a troca para outro fármaco;
- Metabolizadores intermédios: este tipo de genótipo pode afetar a metabolização dos fármacos, tendo um efeito semelhante a um metabolizador lento, porém não ser de forma tão pronunciada, uma vez que apresentam uma cópia do gene inativa ou duas cópias parcialmente ativas; da mesma forma, para diminuir o risco de ter efeitos adversos, uma diminuição da dose pode ser necessária, tendo em conta que isso pode causar uma diminuição do efeito terapêutico;
- Metabolizadores rápidos/ultrarrápidos: este tipo de genótipo apresenta uma taxa de metabolização superior à maioria da população, uma vez que apresentam alelos variantes no gene, fazendo com que o fármaco possa não ter tempo suficiente para fazer o efeito terapêutico desejado, pelo que será necessário pensar em aumentar a dose padronizada para ter o mesmo efeito (Silvado, 2008; Stein et al., 2020).

O processo da metabolização é composto por várias fases que têm como objetivo final a excreção do composto do organismo. Na fase I, os fármacos são principalmente metabolizados pela família CYP450 que a partir de processos oxidativos, redutores ou hidrolíticos, levam geralmente à perda da função farmacológica e aumentam parcialmente a solubilidade da molécula para facilitar a sua excreção nos rins e/ou fígado (Almazroo

et al., 2017). Tal como já mencionado anteriormente, a expressão e a atividade das enzimas variam consideravelmente entre populações, pelo que a variabilidade genética tem um papel importante na eficácia terapêutica (Zhao et al., 2021). Existem vários alelos variantes envolvidos nos polimorfismos dos genes do CYP que variam de acordo com as várias populações (Sadee et al., 2011).

Após a fase I estar concluída, o fármaco ou os seus metabolitos são conjugados com compostos hidrofílicos com a ajuda de enzimas transferases, tornando as moléculas bastante polares que facilitam a sua excreção na urina ou nas fezes (Almazroo et al., 2017). As principais enzimas transferases na fase II incluem a uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferase (UGT), a sulfotransferase (4A1) e a glutationa s-transferase (GST) (Zhao et al., 2021). Tal como acontece na fase I da metabolização, polimorfismos identificados nos genes que codificam estas proteínas podem significar uma maior ou menor metabolização dos compostos, podendo resultar em perdas de eficácia ou aumento dos efeitos adversos.

A fase III foca-se principalmente nas proteínas transmembranares que são responsáveis pelo transporte de moléculas grandes ou ionizadas para dentro e para fora das células. Existem duas principais famílias responsáveis por isso: os transportadores *ATP-binding cassette* (ABC) e os transportadores *solute carrier* (SLC), sendo que as proteínas ABC dependem da energia (ATP) para conseguirem transportar as moléculas enquanto que as SLC permitem a passagem de certos compostos acoplando à molécula um outro soluto ou um ião. Para além destas duas famílias, existem outras que se encontram distribuídas por todo o organismo, como é o caso dos transportadores hepáticos de efluxo (MDR1/ABCB1) e as bombas de exportação do sal biliar (BSEP/ABCB11) (Almazroo et al., 2017).

Nos próximos subcapítulos vão ser analisados vários polimorfismos identificados em diferentes populações e que podem representar alterações importantes na farmacogenética do tratamento da hipertensão arterial, uma vez que afetam maioritariamente a metabolização dos fármacos.

## **7.2. Polimorfismos Associados aos Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina**

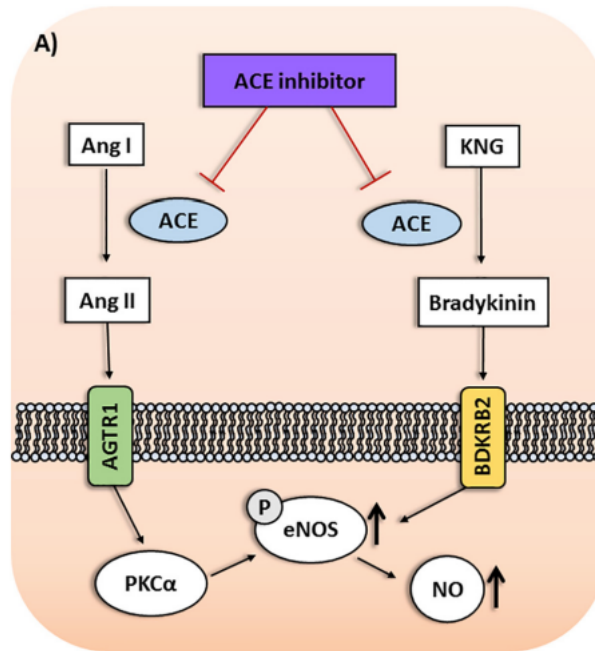
Atualmente, existem vários estudos que demonstram que existem vários polimorfismos em genes do sistema RAA que podem influenciar a genética da

fisiopatologia e a farmacogenética tanto dos IECA como dos ARA (Rysz et al., 2020). Os principais genes candidatos para uma abordagem mais genética do tratamento da hipertensão com fármacos do sistema RAA são os genes que codificam os vários componentes deste sistema (Oliveira-Paula et al., 2019).

O angiotensinogénio (AGT) encontra-se presente no fígado e é o precursor de todos os péptidos da angiotensina (Cruz-López et al., 2022). O AGT é codificado pelo gene *AGT* localizado no cromossoma 1 e este gene é um dos genes com maior significância na associação da fisiopatologia da hipertensão (Rahman et al., 2021). Su et al. mostrou, num ensaio aleatório numa população chinesa, que o SNP rs7079 apresentou uma correlação na diminuição da PAD. Este SNP é o polimorfismo na região 3' não traduzida (3'UTR) com a substituição do nucleótido C pelo nucleótido A (Su et al., 2007).

Um dos polimorfismos mais estudados nos genes envolvidos no sistema RAA é a inserção/deleção (I/D) nos alelos no intrão 16 do gene *ACE*, podendo apresentar três variantes diferentes: genótipo I/I, genótipo I/D e genótipo D/D (Lupoli et al., 2015; E. Y. Park et al., 2009). Estudos mostram que o alelo D do polimorfismo está associado a um aumento dos níveis da enzima de conversão da angiotensina em indivíduos caucasianos e asiáticos, mas não nos afro-americanos. Em relação à resposta farmacoterapêutica deste polimorfismo nos IECA, não existe consenso, uma vez que existem vários estudos que mostram que o alelo D está associado a uma melhor resposta, no entanto, outros estudos revelam que o alelo I apresenta melhores resultados (Rysz et al., 2020).

No sistema RAA, os IECA estão envolvidos na diminuição da formação da Angiotensina II, mas também se encontram implicados na vasodilatação causada pelo NO, como resultado da ativação da eNOS. Ambos os mecanismos de ação parecem ser afetados pela Proteína Quinase C-alfa (PKC $\alpha$ ) (Luizon et al., 2018).



**Figura 7** - Mecanismos de ação dos IECA afetados pela PKC $\alpha$  (Luizon et al., 2018)

O polimorfismo rs16960228, caracterizado como a substituição do alelo G um alelo A no promotor do gene *PRKCA* tem sido associado a uma alteração da resposta dos anti-hipertensivos. Oliveira-Paula et al. mostrou que os genótipos GA e AA encontram-se associados a uma menor diminuição da pressão arterial média (PAM) e da PAD; os genótipos GA+AA e o alelo A estão associados a uma pior resposta ao enalapril; o genótipo GG apresentou uma menor expressão do *PRKCA* quando comparado com os indivíduos com genótipo GA+AA. Tal como discutido anteriormente, os IECA podem regular a PKC $\alpha$  indiretamente, auxiliando na vasodilatação e diminuição da pressão arterial, pelo que o genótipo GG, que reduz a expressão do *PRKCA*, pode aumentar a resposta dos fármacos que aumentam a PKC $\alpha$  como é o caso dos IECA (Oliveira-Paula et al., 2017).

Os IECA apresentam várias funções, sendo que uma delas está associada ao aumento da biodisponibilidade do NO, pelo que polimorfismos nos genes *eNOS* e receptor B2 da bradiquinina (*BDKRB2*) podem afetar a resposta dos IECA, como o enalapril. O estudo de Silva et al. concluiu que os genótipos TC/CC e o alelo C do polimorfismo -786T/C do *eNOS* (substituição do alelo T<sup>-786</sup> por um alelo C no promotor do gene) está presente mais frequentemente em indivíduos que responderam bem quando comparado com indivíduos que responderam mal à terapêutica. No caso do *BDKRB2*, o estudo revela que o genótipo TT do polimorfismo -58C/T (substituição do alelo C<sup>-58</sup> por um alelo T no promotor do gene) está associada a uma pior resposta ao enalapril. Uma análise gene-

gene mostrou que os doentes com o genótipo CC do polimorfismo -58C/T do *BDKRB2* estavam associados a uma melhor ou pior resposta anti-hipertensiva de acordo com o genótipo que apresentavam no polimorfismo -786T/C do *eNOS* (Silva et al., 2013).

Oliveira-Paula et al. mostrou numa análise conjunta entre o *PRKCA*, o *BDKRB2*, e o *eNOS*, onde é possível verificar que a relação entre eles é estatisticamente relevante quando se está na presença do genótipo GG do polimorfismo rs16960228 do *BDKRB2* (Oliveira-Paula et al., 2017). Com esta análise, é possível associá-la com o facto da PKC $\alpha$  aumentar a transcrição do *eNOS* que está responsável pela regulação do eNOS, promovendo um aumento da produção de NO e consequentemente existe vasodilatação (Oliveira-Paula et al., 2017; Rysz et al., 2020).

Os estudos acima discutidos mostram que já existem polimorfismos identificados que podem ter um papel significativo na resposta dos vários IECA, principalmente o enalapril, um dos fármacos mais prescritos dentro desta classe. O polimorfismo I/D no gene *ACE* foi um dos primeiros a ser identificado e estudado e tem mostrado estar associado a um aumento dos níveis da enzima de conversão da angiotensina em vários estudos.

### **7.3. Polimorfismos Associados aos Antagonistas dos Recetores da Angiotensina**

Os ARA, por atuarem no mesmo eixo que os IECA, apresentam muitas semelhanças nos seus mecanismos de ação, sendo um deles a vasodilatação devido à produção de NO, mediada pela eNOS, pelo que já existem vários estudos que mostram a relevância genética que a eNOS tem na resposta dos inibidores do sistema RAA, isto é os IECA e os ARA (Ismail et al., 2010; Oliveira-Paula et al., 2019; Rysz et al., 2020).

Mason et al. avaliou, para vários ARA como losartan, olmesartan, telmisartan e valsartan, o efeito destes na função do eNOS. O estudo mostrou que entre os ARA, o olmesartan foi o fármaco que apresentou um maior aumento de NO libertado, apesar de todos terem aumentado a quantidade de NO libertada. O olmesartan mostrou também ser o fármaco com melhores resultados nas células endoteliais homocigóticas para o alelo C, correspondendo ao polimorfismo -786T/C do gene *eNOS*, podendo então concluir que os doentes hipertensos que possuem o alelo C poderão apresentar melhor resposta ao enalapril e olmesartan (Mason et al., 2012).

Em Hiltunen et al., foram usados dados do estudo GENRES que determinaram que o losartan está associado à resposta da PA quando o polimorfismo rs4953045 no cromossoma 2 se encontra presente e o polimorfismo rs12814605 no cromossoma 12 está associado à resposta da PAD no losartan e no candesartan, segundo os dados dos seus estudos, SOPHIA e GERA II, respetivamente (Hiltunen et al., 2015).

Frau et al. realizaram um GWAS onde conseguiram concluir que existe uma associação entre o gene *CAMK1D* e o polimorfismo rs10752271 (substituição do alelo G pelo alelo A). Este gene tem como papel codificar a proteína quinase-dependente de cálcio/calmodulina 1D, que faz parte a síntese da aldosterona, hormona muito importante na regulação da pressão arterial. Os doentes com este polimorfismo, isto é, com o genótipo AG ou GG, responderam melhor ao losartan (Frau et al., 2014).

Com os dados do estudo GERA, Turner et al. analisaram e conseguiram identificar mais alguns polimorfismos que intervêm na resposta ao candesartan. No cromossoma 11, o SNP rs3758785, que sofre a substituição do alelo A por um alelo G, no gene do recetor acoplado à proteína G 83 (*GPR83*) mostrou que no genótipo GG a probabilidade de vir a ter uma boa resposta ao candesartan aumentava 16 vezes quando comparada com o genótipo AA, sendo que a média da PAS/PAD foi 13,7/10,5 mmHg melhor no genótipo GG em comparação com o genótipo AA. No entanto, esta associação perdeu alguma significância estatisticamente quando houve um ajuste do rs11020821. A associação do candesartan com a resposta da PA mostrou a maior significância estatística quando avaliada com o polimorfismo rs11020821 que se encontra perto do gene fucosiltransferase 4 (*FUT4*). O polimorfismo rs11649420 (substituição do alelo A pelo alelo G) do gene que codifica para a subunidade  $\gamma$  do canal de sódio sensível à amilorida (*SCNN1G*) mostrou-se relevante principalmente nos doentes caucasianos e o genótipo GG apresentava uma probabilidade de apresentar uma boa resposta ao candesartan três vezes maior quando comparada com o grupo dos genótipos AA+AG. Em relação à média da PAS/PAD, a resposta da pressão arterial foi 7,0/5,5 mmHg melhor no genótipo GG em relação ao grupo AA+AG (Turner et al., 2012). Os SNPs que se encontram presentes no gene *SCNN1G* foram associados com maior evidência à pressão arterial. No entanto, esses mesmo SNPs quando analisados com o hidroclorotiazida mostraram um resultado oposto, que pode ser explicado pelo mecanismo de reabsorção de sódio com o objetivo de tentar manter o volume nas artérias e prevenir que haja uma diminuição brusca da pressão arterial após a ação do candesartan no sistema RAA (Rysz et al., 2020; Turner et al., 2012).

O gene responsável pela codificação da aldosterona sintase apresenta um papel importante na regulação da produção de aldosterona, hormona com um papel importante na pressão arterial, pelo que polimorfismos associados a este gene podem modificar a resposta a certos anti-hipertensivos. Ji et al. mostraram que doentes hipertensos com o polimorfismo -344T/C (substituição do alelo T<sup>-344</sup> por um alelo C no promotor do gene) no gene *CYP11B2* foram tratados com valsartan e os resultados mostraram que os indivíduos com o alelo C apresentavam uma diminuição mais significativa da PAS/PAD quando comparada com indivíduos sem o alelo C depois de quatro semanas sob terapêutica. Concluíram assim que o polimorfismo pode apresentar alguma influência na resposta do valsartan devido à diferença na quantidade de aldosterona sintase, que por sua vez influencia a quantidade de aldosterona produzida. Isto é, os doentes que apresentavam o alelo C tinham níveis mais elevados de aldosterona, pelo que na presença do fármaco apresentaram uma maior diminuição da síntese de aldosterona comparativamente com os outros indivíduos, usando as mesmas doses de valsartan. (Ji et al., 2015). No entanto, existem outros estudos que concluem o contrário, afirmando que o alelo T é que está atribuído à diminuição da pressão arterial, não havendo consenso sobre este polimorfismo (Ji et al., 2015; Rysz et al., 2020).

No estudo de GENRES realizado por Hiltunen et al., foi possível identificar um polimorfismo (rs3814995) no gene *NPHSI* localizado no cromossoma 19 que apresenta influência na resposta do losartan. O gene *NPHSI* está encarregue de codificar para a nefrina, uma proteína estrutural importante nos podócitos glomerulares, células que revestem a camada externa da membrana basal glomerular (Hiltunen et al., 2015; Podgórski et al., 2019). O SNP rs3814995 devido a uma mutação *missense*, isto é, a substituição de um aminoácido por outro, neste caso do ácido glutâmico (Glu) pela lisina (Lys) (p.Glu117Lys). A presença deste SNP foi associada a uma resposta nos valores da PAS e da PAD quando sob terapêutica com losartan (Ji et al., 2015).

No caso dos antagonistas dos recetores da angiotensina, o candesartan e o losartan foram os fármacos que apresentam mais estudos associados a polimorfismos, sendo que o losartan foi alvo de três estudos (GENRES, GERA II e SOPHIA) onde se concluiu que o polimorfismo rs3814995 no gene *NPHSI* estava associado a uma resposta nos valores de PAS e PAD quando sob terapêutica com esse fármaco. O candesartan teve como principal alvo as populações dos afro-americanos e caucasianos, afetando os genes *SCNN1G* e *GPR83*.

## 7.4. Polimorfismos Associados aos Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Atualmente existem vários estudos que mostram que existem vários SNPs que apresentam uma potencial associação aos vários canais onde os bloqueadores de cálcio atuam como é o caso dos canais de cálcio dependentes de voltagem  $\alpha 1C$  (*CACNA1C*),  $\alpha 1D$  (*CACNA1D*) e  $\beta 2$  (*CACNB2*), canais de potássio dependentes de voltagem e cálcio de alta condutância  $\beta 1$  (*KCNMB1*) e canais de potássio ERG (*KCNH2*). Estes polimorfismos podem afetar e modificar a resposta anti-hipertensiva desta classe terapêutica e aumentar o risco cardiovascular, aumentando o risco de resultados negativos cardiovasculares (Oliveira-Paula et al., 2019). Além dos polimorfismos acima mencionados, modificações nos genes que codificam para os recetores adrenérgicos  $\beta 1$  (*ADRB1*), a família das E3 ligases de ubiquitina do domínio HECT (*Homologous to E6-Associated Protein (E6AP) C-Terminus*) e o membro 1 da ATP-binding cassette da subfamília B (*ABCB1*) também estão associados na regulação da pressão arterial e na resposta aos anti-hipertensivos (R. Johnson et al., 2019).

O estudo INVEST foi realizado com o intuito de avaliar os resultados na morbidade e mortalidade nos doentes hipertensos medicados com verapamil onde foi concluído que este era igualmente efetivo quando comparado com um  $\beta$ -bloqueador, uma classe de fármacos também usada no tratamento da hipertensão, mas não de primeira linha. Posteriormente, foi realizado um outro estudo, INVEST-GENES, onde um grupo de indivíduos do primeiro estudo foi submetido a uma genotipagem. Um dos genes que se mostrou relevante foi o *KCNMB1*, o gene que codifica para os canais de potássio dependentes de voltagem e cálcio de alta condutância  $\beta 1$ . O estudo verificou que uma diminuição da proteína está associada a uma diminuição da sensibilidade ao cálcio, a um aumento da PA e a hipertrofia cardíaca. Os polimorfismos identificados foram o rs11739136 e o rs2301149, sendo que o primeiro é caracterizado por conduzir a uma substituição de um aminoácido (aa) por outro, que neste caso é do ácido glutâmico (Glu) pelo aa lisina (Lys) (Glu65Lys), e o segundo é uma substituição do aa valina pelo aa leucina (Val110Leu). Em relação ao polimorfismo rs11739136, os indivíduos que apresentavam no seu genótipo a informação para o aa Lys65 conseguiram chegar às metas estabelecidas de PA mais rapidamente do que os indivíduos que apresentavam no genótipo Glu65. No caso do polimorfismo rs2301149, os indivíduos com o aa Leu110 mostram uma diminuição do risco de enfarte do miocárdio não-fatal quando estavam sob

terapêutica com verapamil comparativamente com os doentes tratados com atenolol (Eadon et al., 2018).

A amlodipina, um bloqueador dos canais de cálcio da classe das dihidropiridinas, é maioritariamente metabolizado no fígado pela família de enzimas do citocromo P450 3A4/5 e que ficam na sua forma inativa em metabolitos de piridina (M9). Os genes *CYP3A4* e *CYP3A5* têm uma grande capacidade de mutação, pelo que já foram associados a uma variação da resposta deste fármaco, sendo que polimorfismos do gene *CYP3A4* têm sido associados a uma variação da PA em indivíduos afro-americanos e polimorfismos do *CYP3A5* têm sido associados mais em indivíduos coreanos e chineses (R. Johnson et al., 2019).

Bhatnagar et al. analisaram um conjunto de polimorfismos nesta família, sendo eles o *CYP3A4* -392A/G (substituição do alelo A<sup>-392</sup> pelo alelo G no promotor do gene), o *CYP3A4* 16090T/C (substituição do alelo T<sup>16090</sup> pelo alelo C no promotor do gene) e o *CYP3A5* 6986A/G (substituição do alelo A<sup>6986</sup> pelo alelo G no promotor do gene). Em relação ao polimorfismo *CYP3A4* -392A/G, rs2740574, os resultados demonstraram que as mulheres com o genótipo A/A e A/G apresentavam três vezes mais probabilidade de alcançar a PAM de 107 mmHg, ou seja, as mulheres que apresentam o alelo A estão mais suscetíveis de responder ao tratamento com amlodipina, pelo que as portadoras do alelo G metabolizam mais rapidamente a amlodipina, não dando tempo suficiente para este fazer o seu efeito terapêutico no organismo. Assim, existem alguns estudos que apontam que as pessoas portadoras do alelo G necessitam de uma dose mais elevada de amlodipina. No mesmo estudo, foi também concluído que os homens apresentavam níveis mais elevados da glicoproteína-P (duas a três vezes superiores às mulheres), um transportador que está presente em vários fármacos e que tem um papel importante no efluxo dos fármacos. Devido a esse facto, as concentrações intracelulares da amlodipina, que é mediada pela glicoproteína-P, podem ser superiores nas mulheres (Bhatnagar et al., 2010).

Em relação aos bloqueadores dos canais de cálcio, o verapamil e a amlodipina foram os fármacos que se destacaram mais em relação a polimorfismos, sendo que os polimorfismos identificados na amlodipina correspondem maioritariamente a enzimas da fase I da metabolização da família dos CYP450.

## 7.5. Polimorfismos Associados aos Diuréticos Tiazídicos

Os diuréticos apresentam várias classes e mecanismos de ação, sendo que os mais utilizados para o tratamento da hipertensão são os que pertencem à classe dos diuréticos tiazídicos e derivados dos tiazídicos, principalmente a hidroclorotiazida (Oliveira-Paula et al., 2019). No entanto, a sua eficácia quando usada em monoterapia pode diminuir devido a variações interindividuais, podendo contribuir para um aumento da mortalidade dos indivíduos que não tenham a hipertensão controlada (R. Johnson et al., 2019; Lund & Ernst, 2012).

S. Singh et al. associaram os SNPs presentes nos genes que codificam naas sintases da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMGCS) aumentam os níveis de glucose em doentes que estavam sob tratamento com clorotalidona e hidroclorotiazida, principalmente em doentes caucasianos e afro-americanos (S. Singh et al., 2018).

Em Choi et al., foi realizada uma meta-análise de dados publicados anteriormente para avaliar a associação entre os polimorfismos I/D do gene *ACE* e Gly460Trp do gene *ADD1* com a resposta terapêutica da hidroclorotiazida. Como já mencionado anteriormente, o gene *ACE* codifica para a enzima responsável na conversão da AngI em AngII e o polimorfismo I/D identificado neste gene causa variações na PA, dependendo do genótipo do indivíduo. Nesta meta-análise, foram comparados os três genótipos possíveis, II com ID, II com DD e ID com DD, sendo que foi observado que, quando comparado os dois genótipos homozigóticos (II com DD), o genótipo DD mostra uma maior redução da resposta à hidroclorotiazida, o que sugere que este polimorfismo no gene *ACE* é um fator importante em prever a variação interindividual da hidroclorotiazida. Em relação ao gene *ADD1* este é um gene que codifica a proteína aducina- $\alpha$  que faz parte de uma família de proteínas composta por três subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) com o papel de induzirem a reabsorção de sódio. A partir do polimorfismo Gly460Trp foram comparados os genótipos possíveis, GlyGly com GlyTrp, GlyGly com TrpTrp e GlyTrp com TrpTrp, e foi possível verificar que os indivíduos que tinham pelo menos um alelo Trp apresentavam uma maior diminuição da PA quando comparada com o genótipo GlyGly, pelo que mostra que este polimorfismo tem também um papel importante na resposta interindividual da hidroclorotiazida (Choi et al., 2013).

Um outro estudo, realizado por Duarte et al., mostrou associações entre um haplótipo composto por três SNPs que se encontram na proximidade de várias proteínas como a lisozima (*LYZ*), a YEATS no substrato 4 (*YEATS4*) e o recetor 2 de crescimento

de fibroblastos (*FRS2*) (rs317689 (A), rs315135 (T) e rs7297610 (C)) no cromossoma 12 e a resposta à hidroclorotiazida em doentes afro-americanos. O haplótipo ATC mostrou-se associado a uma boa resposta à hidroclorotiazida, enquanto que os haplótipos ACT e ATT foram associados a uma menor resposta da PA. De entre os três SNPs associados ao haplótipo, o polimorfismo rs7297610 foi o que mostrou uma associação mais forte. Este polimorfismo mostrou uma diferença na resposta à hidroclorotiazida onde foi demonstrada uma diferença de 3,4 mmHg de PAS e 2,5 mmHg de PAD quando comparando a PA em doentes com genótipo CC e genótipos com o alelo T (Duarte et al., 2013).

Uma outra meta-análise realizada com indivíduos hipertensos caucasianos com o intuito de avaliar a resposta terapêutica da hidroclorotiazida, mostrou que existe uma correlação forte entre o gene que codifica para a enzima 3- $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase (*HSD3B1*) e a resposta da PA. Esta enzima tem um papel fundamental na síntese de esteroides hormonais como é o caso da aldosterona. O genótipo CC do polimorfismo rs6203 do gene *HSD3B1* foi associado a valores mais elevados de PA e à hipertensão (Salvi et al., 2017).

Um estudo realizado na população sueca mostrou que existem SNPs no gene *NEDD4L* que podem afetar a habilidade da proteína codificada de reduzir a expressão dos canais de sódio epiteliais, como é o caso do polimorfismo rs4149601 (substituição do alelo G por um alelo A) que foi associado a uma diminuição da PA em doentes tratados com hidroclorotiazida e um beta-bloqueador (atenolol). Assim, doentes caucasianos que tinham um alelo G e que estavam a ser tratados com hidroclorotiazida apresentaram uma maior redução dos valores da PAS e da PAD quando comparados com os indivíduos que apresentavam um genótipo monozigótico de AA (McDonough et al., 2013).

No estudo de Turner et al., o polimorfismo rs16960228 (substituição do alelo G por um alelo A no promotor do gene) presente na proteína quinase C- $\alpha$  e codificada pelo gene *PRKCA*, mostrou que indivíduos com o alelo A apresentavam valores de PA melhores quando comparados com indivíduos com o genótipo GG. Esta diferença pode-se dever ao facto dos indivíduos com o alelo A apresentarem uma maior expressão basal da *PRKCA* (Turner et al., 2013).

Num estudo denominado PEAR, três SNPs foram associados a uma resposta da hidroclorotiazida em monoterapia em doentes caucasianos, o rs1458038 caracterizado pela substituição do alelo T pelo alelo C (gene do fator 5 de crescimento de fibroblastos – *FGF5*), rs3184504 caracterizado pela substituição do alelo C pelo alelo T (gene que

codifica um membro da família SH2B adaptador de proteínas – *SH2B3*) e rs45551053 caracterizado pela substituição do alelo A pelo alelo G (gene de fator precoce das células B – *EBF1*), sendo que o polimorfismo rs1458038 foi associado a um aumento da PA, aumentando o risco de vir a desenvolver hipertensão arterial (R. Johnson et al., 2019).

Nos diuréticos tiazídicos, a hidroclorotiazida, por ser o fármaco mais usado desta classe, foi a que teve mais estudos de polimorfismos, sendo que o polimorfismo identificado nos IECA (polimorfismo I/D no gene *ACE*) também foi associado a uma alteração da resposta de hidroclorotiazida.

## 8. Conclusão

A hipertensão arterial é um fator de risco importante para as doenças cardiovasculares e está associada a um aumento da morbidade e mortalidade. Deste modo, é importante existir um diagnóstico e submeter o indivíduo a uma terapêutica que tenha como principal objetivo normalizar os valores da pressão arterial.

O rastreio e o diagnóstico dos doentes hipertensos é o primeiro passo para a prevenção de possíveis eventos cérebro-cardiovasculares *major* pelo que, indivíduos que se encontrem em certos parâmetros de risco como a idade devem ser acompanhados e monitorizados frequentemente.

Na maioria das vezes, as medidas não farmacológicas não são suficientes para manter os valores da pressão arterial pelo que são sempre combinadas com medidas farmacológicas.

A terapêutica farmacológica para esta doença crónica é composta por um vasto número de fármacos que são eficazes, sendo que a primeira linha é constituída pelas classes terapêuticas mencionadas nesta revisão bibliográfica. No entanto, a variabilidade interindividual que existe entre as populações e os indivíduos pode fazer com que existam alterações genéticas que modifiquem a metabolização dos fármacos, alguns capazes de aumentar a metabolização, diminuindo a eficácia, e alguns que diminuem a metabolização, aumentando a toxicidade e os efeitos adversos associados ao fármaco. A farmacogenética é importante para avaliar esses aspetos com o intuito de aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade.

Esta revisão bibliográfica pretendeu apresentar alguns dos polimorfismos já estudados nas principais classes terapêuticas usadas na hipertensão, onde é possível verificar que existem vários fármacos que têm a sua resposta modificada devido a variações genéticas como é o caso do enalapril, do losartan, do candesartan, do verapamil, da amlodipina e da hidroclorotiazida. Em relação aos genes identificados, o gene *ACE*, um dos primeiros a ser estudado, apresentou polimorfismos que apresentavam relevância na resposta tanto dos IECA como também da hidroclorotiazida.

Os polimorfismos apresentados afetam, na sua maioria, a fase III da metabolização que são um passo importante para o transporte dos fármacos tanto para o interior das células (para fazerem a sua ação) como para o exterior para depois serem transportadas para serem metabolizadas no fígado.

O estudo da farmacogenética e a pesquisa de polimorfismos nos doentes hipertensos pode ser um benefício para aumentar o número de pessoas controladas, uma vez que, atualmente, um grande número de hipertensos não se encontra com valores aceitáveis. No entanto, existem ainda muitos estudos de polimorfismos que não conseguiram replicar estudos mais antigos, gerando ainda alguma discordância na comunidade científica. Deste modo, é importante continuar a haver a investigação de polimorfismos potencialmente importantes para existirem conclusões mais fortes e fidedignas para posteriormente se poderem aplicar na altura da prescrição e monitorização da terapêutica, controlando assim melhor a hipertensão para evitar outras doenças cardiovasculares mais graves.

## 9. Bibliografía

- Abraham, H. M. A., White, C. M., & White, W. B. (2015). The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. Em *Drug Safety* (Vol. 38, Número 1, pp. 33–54). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0239-7>
- Ahmed, S., Zhou, Z., Zhou, J., & Chen, S. Q. (2016). Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. Em *Genomics, Proteomics and Bioinformatics* (Vol. 14, Número 5, pp. 298–313). Beijing Genomics Institute. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.008>
- Ahn, S. Y., & Gupta, C. (2018). Genetic programming of hypertension. Em *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 5). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00285>
- Almazroo, O. A., Miah, M. K., & Venkataramanan, R. (2017). Drug Metabolism in the Liver. Em *Clinics in Liver Disease* (Vol. 21, Número 1, pp. 1–20). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001>
- American Heart Association. (2023). *Understanding Blood Pressure Readings*. AHA. <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>
- Anstey, D. E., Moise, N., Kronish, I., & Abdalla, M. (2019). Masked Hypertension: Whom and How to Screen? Em *Current Hypertension Reports* (Vol. 21, Número 4). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0931-1>
- Appel, L. J. (2017). The Effects of Dietary Factors on Blood Pressure. Em *Cardiology Clinics* (Vol. 35, Número 2, pp. 197–212). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.12.002>
- Arif, M., Sadayappan, S., Becker, R. C., Martin, L. J., & Urbina, E. M. (2019). Epigenetic modification: a regulatory mechanism in essential hypertension. Em *Hypertension Research* (Vol. 42, Número 8, pp. 1099–1113). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0248-0>
- Armaly, Z., Assady, S., & Abassi, Z. (2013). Corin: A new player in the regulation of salt-water balance and blood pressure. Em *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* (Vol. 22, Número 6, pp. 713–722). <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000435609.35789.32>

- Bakris, G. L., & Sorrentino, M. J. (2018). Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease. *Elsevier*.
- Banegas, J. R., & Gijón-Conde, T. (2017). Epidemiology of hypertension. *Hipertension y Riesgo Vascular*, 34, 2–4. [https://doi.org/10.1016/S1889-1837\(18\)30066-7](https://doi.org/10.1016/S1889-1837(18)30066-7)
- Banegas, J. R., Ruilope, L. M., de la Sierra, A., Vinyoles, E., Gorostidi, M., de la Cruz, J. J., Ruiz-Hurtado, G., Segura, J., Rodríguez-Artalejo, F., & Williams, B. (2018). Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *New England Journal of Medicine*, 378(16), 1509–1520. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1712231>
- Beckett, N., Peters, R., Leonetti, G., Duggan, J., Fagard, R., Thijs, L., Narkiewicz, K., McCormack, T., Banya, W., Fletcher, A., & Bulpitt, C. (2014). Subgroup and per-protocol analyses from the hypertension in the very elderly trial. *Journal of Hypertension*, 32(7), 1478–1487. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000195>
- Bhatnagar, V., Garcia, E. P., O'Connor, D. T., Brophy, V. H., Alcaraz, J., Richard, E., Bakris, G. L., Middleton, J. P., Norris, K. C., Wright, J., Hiremath, L., Contreras, G., Appel, L. J., & Lipkowitz, M. S. (2010). CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease and the AASK study investigators. *American Journal of Nephrology*, 31(2), 95–103. <https://doi.org/10.1159/000258688>
- Bishop, J. R. (2018). Pharmacogenetics. Em *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 147, pp. 59–73). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00006-3>
- Blowey, D. L. (2016). Diuretics in the treatment of hypertension. *Pediatric Nephrology*, 31(12), 2223–2233. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3334-4>
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Em *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 15, Número 5, pp. 288–298). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Boboia, A., Grigorescu, M. R., & Turcu-Știolică, A. (2017). Marketing research on the angiotensin-converting enzyme inhibitors antihypertensive medicines. *Clujul Medical*, 90(1), 86–92. <https://doi.org/10.15386/cjmed-665>
- Bourbon, M., Miranda, N., Vicente, A. M., & Rato, Q. (2016). Sabe como Prevenir? - Doenças Cardiovasculares. Em *Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge*.
- Briasoulis, A., Androulakis, E., Palla, M., Papageorgiou, N., & Tousoulis, D. (2016). White-coat hypertension and cardiovascular events: A meta-analysis. Em *Journal of*

- Hypertension* (Vol. 34, Número 4, pp. 593–599). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000832>
- Brittain, H. K., Scott, A. R., & Thomas, E. (2017). The rise of the genome and personalised medicine. Em *Clinical Medicine* (Vol. 17, Número 6).
- Brothers, R. M., Fadel, P. J., & Keller, D. M. (2019). Racial disparities in cardiovascular disease risk: mechanisms of vascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.
- Caballero, B. (2019). Humans against Obesity: Who Will Win? *Advances in Nutrition*, 10, S4–S9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
- Cabrera, C. P., Ng, F. L., Warren, H. R., Barnes, M. R., Munroe, P. B., & Caulfield, M. J. (2015). Exploring hypertension genome-wide association studies findings and impact on pathophysiology, pathways, and pharmacogenetics. Em *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine* (Vol. 7, Número 2, pp. 73–90). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1290>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021, Maio 18). *High Blood Pressure Symptoms and Causes*. CDC. <https://www.cdc.gov/bloodpressure/about.htm#:~:text=Blood%20pressure%20is%20measured%20using,your%20heart%20rests%20between%20beats>.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023a). Facts About Hypertension. CDC. <https://www.cdc.gov/bloodpressure/facts.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023b). *Know Your Risk for High Blood Pressure*. CDC. [https://www.cdc.gov/bloodpressure/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/bloodpressure/risk_factors.htm)
- Choi, H. D., Suh, J. H., Lee, J. Y., Bae, S. K., Kang, H. E., Lee, M. G., & Shin, W. G. (2013). Effects of ACE and ADD1 gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochloro-thiazide: A meta-analysis. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 51(9), 718–724. <https://doi.org/10.5414/CP201899>
- Claas, S. A., & Arnett, D. K. (2016). The Role of Healthy Lifestyle in the Primordial Prevention of Cardiovascular Disease. Em *Current Cardiology Reports* (Vol. 18, Número 6). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0728-7>
- Connelly, P. J., Currie, G., & Delles, C. (2022). Sex Differences in the Prevalence, Outcomes and Management of Hypertension. Em *Current Hypertension Reports* (Vol. 24, Número 6, pp. 185–192). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01183-8>

- Cruz-López, E. O., Ye, D., Wu, C., Lu, H. S., Uijl, E., Colafella, K. M. M., & Jan Danser, A. H. (2022). Angiotensinogen Suppression: A New Tool to Treat Cardiovascular and Renal Disease. Em *Hypertension* (Vol. 79, Número 10, pp. 2115–2126). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18731>
- Cunningham, P. N., & Chapman, A. B. (2019). The future of pharmacogenetics in the treatment of hypertension. Em *Pharmacogenomics* (Vol. 20, Número 3, pp. 129–132). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0191>
- Cuzzo, B., Padala, S. A., & Lappin, S. L. (2023, Janeiro). *Physiology, Vasopressin*. StatPearls.
- Dinicolantonio, J. J., Lavie, C. J., & O’Keefe, J. H. (2013). Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. Em *Postgraduate medicine* (Vol. 125, Número 4, pp. 154–168). <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.07.2687>
- Dinis, P. G., Cachulo, M. C., Fernandes, A., Paiva, L., & Gonçalves, L. (2017). Secondary arterial hypertension: Uncertainties in diagnosis. *Acta Medica Portuguesa*, 30(6), 493–496. <https://doi.org/10.20344/amp.8007>
- Duarte, J. D., Turner, S. T., Tran, B., Chapman, A. B., Bailey, K. R., Gong, Y., Gums, J. G., Langae, T. Y., Beitelshees, A. L., Cooper-Dehoff, R. M., Boerwinkle, E., & Johnson, J. A. (2013). Association of chromosome 12 locus with antihypertensive response to hydrochlorothiazide may involve differential YEATS4 expression. *Pharmacogenomics Journal*, 13(3), 257–263. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.4>
- Eadon, M. T., Kanuri, S. H., & Chapman, A. B. (2018). Pharmacogenomic studies of hypertension: Paving the way for personalized antihypertensive treatment. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 3(1), 33–47. <https://doi.org/10.1080/23808993.2018.1420419>
- Ehret, G. B., & Caulfield, M. J. (2013). Genes for blood pressure: An opportunity to understand hypertension. Em *European Heart Journal* (Vol. 34, Número 13, pp. 951–961). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs455>
- Elliott, W. J., & Ram, C. V. S. (2011). Calcium channel blockers. Em *Journal of Clinical Hypertension* (Vol. 13, Número 9, pp. 687–689). <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00513.x>
- Engberink, R. H. G. O., Frenkel, W. J., Van Den Bogaard, B., Brewster, L. M., Vogt, L., & Van Den Born, B. J. H. (2015). Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics

- on cardiovascular events and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 65(5), 1033–1040. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122>
- Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., & Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957–967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- European Society of Cardiology. (2018). *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*.
- Evangelou, E., Warren, H. R., Mosen-Ansorena, D., Mifsud, B., Pazoki, R., Gao, H., Ntritsos, G., Dimou, N., Cabrera, C. P., Karaman, I., Ng, F. L., Evangelou, M., Witkowska, K., Tzani, E., Hellwege, J. N., Giri, A., Velez Edwards, D. R., Sun, Y. V., Cho, K., ... Caulfield, M. J. (2018). Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nature Genetics*, 50(10), 1412–1425. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0205-x>
- Fagard, R. H., Ronique, V., Cornelissen, A., & Fagard, R. (2007). Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. Em *Journal of Hypertension* (Vol. 25). Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)
- Fan, J., & De Lannoy, I. A. M. (2014). Pharmacokinetics. Em *Biochemical Pharmacology* (Vol. 87, Número 1, pp. 93–120). <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.09.007>
- Faria, J., Mesquita-Bastos, J., Bertoquini, S., Silva, J., Barbosa, L., & Polónia, J. (2019). Long-Term cardiovascular risk of white-coat hypertension with normal night-Time blood pressure values. *Blood Pressure Monitoring*, 24(2), 59–66. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000364>
- Feng, W., Dell'Italia, L. J., & Sanders, P. W. (2017). *Novel Paradigms of Salt and Hypertension*.
- Ferrari, R. (1997). Major differences among the three classes of calcium antagonists. Em *European Heart Journal* (Vol. 18). [https://academic.oup.com/eurheartj/article/18/suppl\\_A/56/513649](https://academic.oup.com/eurheartj/article/18/suppl_A/56/513649)
- Ferri, N., Corsini, A., & Pontremoli, R. (2022). *Antihypertensive treatment with calcium channel blockers and renal protection: focus on lercanidipine and lercanidipine/enalapril*. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/S\\_-Lercan-](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/S_-Lercan-)

- Filippou, C. D., Tsioufis, C. P., Thomopoulos, C. G., Mihas, C. C., Dimitriadis, K. S., Sotiropoulou, L. I., Chrysochoou, C. A., Nihoyannopoulos, P. I., & Tousoulis, D. M. (2020). Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Em *Advances in Nutrition* (Vol. 11, Número 5, pp. 1150–1160). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa041>
- Filippou, C., Tatakis, F., Polyzos, D., Manta, E., Thomopoulos, C., Nihoyannopoulos, P., Tousoulis, D., & Tsioufis, K. (2022). Overview of salt restriction in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the Mediterranean diet for blood pressure reduction. Em *Reviews in Cardiovascular Medicine* (Vol. 23, Número 1). IMR Press Limited. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2301036>
- Fontana, V., Luizon, M. R., & Sandrim, V. C. (2015). An update on the pharmacogenetics of treating hypertension. Em *Journal of Human Hypertension* (Vol. 29, Número 5, pp. 283–291). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.76>
- Fountain, J. H., Kaur, J., & Lappin, S. L. (2023). Physiology, Renin Angiotensin System. Em *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Francula-Zaninovic, S., & Nola, I. A. (2018). Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Current Cardiology Reviews*, 14(3), 153–163. <https://doi.org/10.2174/1573403x14666180222102312>
- Frau, F., Zaninello, R., Salvi, E., Ortu, M. F., Braga, D., Velayutham, D., Argiolas, G., Fresu, G., Troffa, C., Bulla, E., Bulla, P., Pitzoi, S., Piras, D. A., Glorioso, V., Chittani, M., Bernini, G., Bardini, M., Fallo, F., Malatino, L., ... Glorioso, N. (2014). Genome-wide association study identifies CAMKID variants involved in blood pressure response to losartan: The SOPHIA study. *Pharmacogenomics*, 15(13), 1643–1652. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.119>
- Fuster, V., Harrington, R. A., Narula, J., & Eapen, Z. J. (2017). CHAPTER 24: Pathophysiology of Hypertension. Em *Hurst's The Heart* (14th edition).
- Galletti, F., & Barbato, A. (2016). Prevalence and determinants of resistant hypertension in a sample of patients followed in Italian hypertension centers: Results from the MINISAL-SIIA study program. *Journal of Human Hypertension*, 30(11), 703–708. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.6>

- Gangwisch, J. E. (2014). A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. Em *American Journal of Hypertension* (Vol. 27, Número 10, pp. 1235–1242). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu071>
- Hall, M. E., Cohen, J. B., Ard, J. D., Egan, B. M., Hall, J. E., Lavie, C. J., Ma, J., Ndumele, C. E., Schauer, P. R., & Shimbo, D. (2021). Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association. Em *Hypertension* (pp. E38–E50). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000202>
- He, F. J., Li, J., & MacGregor, G. A. (2013). Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. Em *BMJ (Online)* (Vol. 346, Número 7903). <https://doi.org/10.1136/bmj.f1325>
- Hering, D., & Narkiewicz, K. (2013). Sympathetic nervous system and arterial hypertension: New perspectives, new data. Em *Kardiologia Polska* (Vol. 71, Número 5, pp. 441–446). Via Medica. <https://doi.org/10.5603/KP.2013.0089>
- Hiltunen, T. P., Donner, K. M., Sarin, A. P., Saarela, J., Ripatti, S., Chapman, A. B., Gums, J. G., Gong, Y., Cooper-DeHoff, R. M., Frau, F., Glorioso, V., Zaninello, R., Salvi, E., Glorioso, N., Boerwinkle, E., Turner, S. T., Johnson, J. A., & Kontula, K. K. (2015). Pharmacogenomics of hypertension: A genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs. *Journal of the American Heart Association*, 4(1). <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001521>
- Huang, Y., Huang, W., Mai, W., Cai, X., An, D., Liu, Z., Huang, H., Zeng, J., Hu, Y., & Xu, D. (2017). White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. Em *Journal of Hypertension* (Vol. 35, Número 4, pp. 677–688). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001226>
- INFARMED. (2022). *Resumo das Características do Medicamento - Captopril*.
- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2019). *Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa*. INSA. [https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/02/e\\_COR\\_relatorio.pdf](https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/02/e_COR_relatorio.pdf)
- Ismail, H., Mitchell, R., McFarlane, S. I., & Makaryus, A. N. (2010). Pleiotropic effects of inhibitors of the RAAS in the diabetic population: Above and beyond blood pressure lowering. Em *Current Diabetes Reports* (Vol. 10, Número 1, pp. 32–36). <https://doi.org/10.1007/s11892-009-0081-y>

- Ji, X., Qi, H., Li, D.-B., Liu, R.-K., Zheng, Y., Chen, H.-L., & Guo, J.-C. (2015). Chinese patients with essential hypertension. Em *Int J Clin Exp Med* (Vol. 8, Número 1). [www.ijcem.com/](http://www.ijcem.com/)
- Jia, G., & Sowers, J. R. (2021). Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. Em *Hypertension* (Vol. 78, Número 5, pp. 1197–1205). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981>
- Johnson, J. A. (2012). Advancing management of hypertension through pharmacogenomics. Em *Annals of Medicine* (Vol. 44, Número SUPPL. 1). <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.653399>
- Johnson, R., Dlodla, P., Mabhida, S., Benjeddou, M., Louw, J., & February, F. (2019). Pharmacogenomics of amlodipine and hydrochlorothiazide therapy and the quest for improved control of hypertension: a mini review. Em *Heart Failure Reviews* (Vol. 24, Número 3, pp. 343–357). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-09765-y>
- Jose, M., Boso, V., Rojas, L., Bea, S., Sanchez, J., Hernandez, J., Luis, J., & F., S. (2013). Practical Pharmacogenetics and Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Renal Transplantation. Em *Current Issues and Future Direction in Kidney Transplantation*. InTech. <https://doi.org/10.5772/54733>
- Kehrenberg, M. C. A., & Bachmann, H. S. (2022). Diuretics: a contemporary pharmacological classification? Em *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* (Vol. 395, Número 6, pp. 619–627). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02228-0>
- Kerkelä, R., Ulvila, J., & Magga, J. (2015). Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. Em *Journal of the American Heart Association* (Vol. 4, Número 10). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002423>
- Kesh, S., & Bernstein, J. A. (2022). Isolated angioedema: A review of classification and update on management. Em *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* (Vol. 129, Número 6, pp. 692–702). American College of Allergy, Asthma and Immunology. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.003>
- Kohan, D. E., & Barton, M. (2014). Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. Em *Kidney International* (Vol. 86, Número 5, pp. 896–904). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.143>

- Lamirault, G., Artifoni, M., Daniel, M., Barber-Chamoux, N., & Nantes University Hospital Working Group on Hypertension. (2019). Resistant Hypertension: Novel Insights. *Current Hypertension Reviews*, 16(1), 61–72. <https://doi.org/10.2174/1573402115666191011111402>
- Leoncini, G., Viazzi, F., & Pontremoli, R. (2010). Chronic kidney disease and albuminuria in arterial hypertension. Em *Current Hypertension Reports* (Vol. 12, Número 5, pp. 335–341). <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0141-3>
- Lo, Y., Lin, L. Y., & Tsai, T. F. (2021). Use of calcium channel blockers in dermatology: a narrative review. Em *Expert Review of Clinical Pharmacology* (Vol. 14, Número 4, pp. 481–489). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1894128>
- Luizon, M. R., Pereira, D. A., & Sandrim, V. C. (2018). Pharmacogenomics of hypertension and preeclampsia: Focus on gene-gene interactions. *Frontiers in Pharmacology*, 9(FEB). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00168>
- Lund, B. C., & Ernst, M. E. (2012). The comparative effectiveness of hydrochlorothiazide and chlorthalidone in an observational cohort of veterans. *Journal of Clinical Hypertension*, 14(9), 623–629. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00679.x>
- Lupoli, S., Salvi, E., Barcella, M., & Barlassina, C. (2015). Pharmacogenomics considerations in the control of hypertension. Em *Pharmacogenomics* (Vol. 16, Número 17, pp. 1951–1964). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.131>
- Magder, S. (2018). The meaning of blood pressure. Em *Critical Care* (Vol. 22, Número 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2171-1>
- Makani, H., Bangalore, S., Desouza, K. A., Shah, A., & Messerli, F. H. (2013). Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ (Online)*, 346(7896). <https://doi.org/10.1136/bmj.f360>
- Mancia, G. (2017). White-coat hypertension: Growing evidence in favour of its adverse prognostic significance. Em *Journal of Hypertension* (Vol. 35, Número 4, pp. 710–712). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001289>
- Mancia, G., Facchetti, R., Bombelli, M., Cuspidi, C., & Grassi, G. (2021). White-Coat Hypertension: Pathophysiological and Clinical Aspects: Excellence Award for Hypertension Research 2020. Em *Hypertension* (Vol. 78, Número 6, pp. 1677–

- 1688). Lippincott Williams and Wilkins.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16489>
- Mancia, G., Facchetti, R., Parati, G., & Zanchetti, A. (2014). *Effect of Long-Term Antihypertensive Treatment on White-Coat Hypertension*.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA>
- Mancia, G., Schumacher, H., Böhm, M., Redon, J., Schmieder, R. E., Verdecchia, P., Sleight, P., Teo, K., & Yusuf, S. (2017). Relative and Combined Prognostic Importance of On-Treatment Mean and Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in ONTARGET and TRANSCEND Patients. *Hypertension*, 70(5), 938–948.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09714>
- Mancia, G., & Verdecchia, P. (2015). Clinical Value of Ambulatory Blood Pressure: Evidence and Limits. Em *Circulation Research* (Vol. 116, Número 6, pp. 1034–1045). Lippincott Williams and Wilkins.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303755>
- Mason, R. P., Jacob, R. F., Kubant, R., Jacoby, A., Louka, F., Corbalan, J. J., & Malinski, T. (2012). Effects of angiotensin receptor blockers on endothelial nitric oxide release: The role of eNOS variants. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 74(1), 141–146. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04189.x>
- McDonough, C. W., Burbage, S. E., Duarte, J. D., Gong, Y., Langae, T. Y., Turner, S. T., Gums, J. G., Chapman, A. B., Bailey, K. R., Beitelshees, A. L., Boerwinkle, E., Pepine, C. J., Cooper-Dehoff, R. M., & Johnson, J. A. (2013). Association of variants in NEDD4L with blood pressure response and adverse cardiovascular outcomes in hypertensive patients treated with thiazide diuretics. *Journal of Hypertension*, 31(4), 698–704. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835e2a71>
- Melmed, S., Auchus, R. J., Goldfine, A. B., Koenig, R., Rosen, C. J., & Preceded by: Williams, R. Hardin. (2020). *Williams textbook of endocrinology* (14th edition).
- Messerli, F. H., Bangalore, S., Bavishi, C., & Rimoldi, S. F. (2018). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? Em *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 71, Número 13, pp. 1474–1482). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.058>
- Mikael, L. de R., de Paiva, A. M. G., Gomes, M. M., Sousa, A. L. L., Jardim, P. C. B. V., Vitorino, P. V. de O., Euzébio, M. B., Sousa, W. de M., & Barroso, W. K. S. (2017). Envelhecimento Vascular e Rigidez Arterial. Em *Arquivos Brasileiros de*

- Cardiologia* (Vol. 109, Número 3, pp. 253–258). Arquivos Brasileiros de Cardiologia. <https://doi.org/10.5935/abc.20170091>
- Mishra, S. (2016). Diuretics in primary hypertension – Reloaded. Em *Indian Heart Journal* (Vol. 68, Número 5, pp. 720–723). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.08.013>
- Nakagawa, Y., Nishikimi, T., & Kuwahara, K. (2019). Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. Em *Peptides* (Vol. 111, pp. 18–25). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>
- Noone, C., Dwyer, C. P., Murphy, J., Newell, J., & Molloy, G. J. (2018). Comparative effectiveness of physical activity interventions and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: Protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Systematic Reviews*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0791-9>
- Oliveira-Paula, G. H., Luizon, M. R., Lacchini, R., Fontana, V., Silva, P. S., Biagi, C., & Tanus-Santos, J. E. (2017). Gene–Gene Interactions Among PRKCA, NOS3 and BDKRB2 Polymorphisms Affect the Antihypertensive Effects of Enalapril. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 120(3), 284–291. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12682>
- Oliveira-Paula, G. H., Pereira, S. C., Tanus-Santos, J. E., & Lacchini, R. (2019). Pharmacogenomics and hypertension: Current insights. Em *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (Vol. 12, pp. 341–359). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S230201>
- Oliveras, A., & De La Sierra, A. (2014). Resistant hypertension: Patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. Em *Journal of Human Hypertension* (Vol. 28, Número 4, pp. 213–217). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.77>
- Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cífková, R., Dominiczak, A. F., Grassi, G., Jordan, J., Poulter, N. R., Rodgers, A., & Whelton, P. K. (2018). Hypertension. Em *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 4). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- Park, E. Y., Ahn, H. M., Lee, J. A., & Hong, Y. M. (2009). Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Korean hypertensive adolescents. *Heart and Vessels*, 24(3), 193–198. <https://doi.org/10.1007/s00380-008-1101-6>

- Park, J. H., Moon, J. H., Kim, H. J., Kong, M. H., & Oh, Y. H. (2020). Sedentary Lifestyle: Overview of Updated Evidence of Potential Health Risks. *Korean Journal of Family Medicine*, 41(6), 365–373. <https://doi.org/10.4082/KJFM.20.0165>
- Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, ... Williams B. (2007). Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. <https://doi.org/10.1016/S0140>
- Patel, S., Rauf, A., Khan, H., & Abu-Izneid, T. (2017). Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 94, 317–325. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>
- Patel, Y., & Joseph, J. (2020). Sodium intake and heart failure. Em *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Número 24, pp. 1–12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21249474>
- Pierdomenico, S. D., Pierdomenico, A. M., Coccina, F., Clement, D. L., De Buyzere, M. L., De Bacquer, D. A., Ben-Dov, I. Z., Vongpatanasin, W., Banegas, J. R., Ruilope, L. M., Thijs, L., & Staessen, J. A. (2018). Prognostic value of masked uncontrolled hypertension systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 72(4), 862–869. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11499>
- Podgórski, P., Konieczny, A., Lis, Ł., Witkiewicz, W., & Hruby, Z. (2019). Glomerular podocytes in diabetic renal disease. Em *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University* (Vol. 28, Número 12, pp. 1711–1715). NLM (Medline). <https://doi.org/10.17219/acem/104534>
- Potter, L. R., Yoder, A. R., Flora, D. R., Antos, L. K., & Dickey, D. M. (2009). Natriuretic peptides: Their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Em *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 191, pp. 341–366). [https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15)
- Puddey, I. B., Mori, T. A., Barden, A. E., & Beilin, L. J. (2019). Alcohol and Hypertension—New Insights and Lingering Controversies. Em *Current Hypertension Reports* (Vol. 21, Número 10). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0984-1>

- Rahman, F., Muthaiah, N., & Kumaramanickavel, G. (2021). *Current concepts and molecular mechanisms in pharmacogenetics of essential hypertension*. *Indian J Pharmacol*.
- Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., & Nishigaki, I. (2013). The vascular endothelium and human diseases. Em *International Journal of Biological Sciences* (Vol. 9, Número 10, pp. 1057–1069). Ivyspring International Publisher. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>
- Rimoldi, S. F., Scherrer, U., & Messerli, F. H. (2014). Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? Em *European Heart Journal* (Vol. 35, Número 19). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh534>
- Roerecke, M., Kaczorowski, J., Tobe, S. W., Gmel, G., Hasan, O. S. M., & Rehm, J. (2017). The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health*, 2(2), e108–e120. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30003-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30003-8)
- Rossi, G. P., Bisogni, V., Rossitto, G., Maiolino, G., Cesari, M., Zhu, R., & Seccia, T. M. (2020). Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. Em *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention* (Vol. 27, Número 6, pp. 547–560). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>
- Roush, G. C., Ernst, M. E., Kostis, J. B., Tandon, S., & Sica, D. A. (2015). Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: Antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*, 65(5), 1041–1046. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021>
- Rysz, J., Franczyk, B., Rysz-Górzyńska, M., & Gluba-Brzózka, A. (2020). Pharmacogenomics of hypertension treatment. Em *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Número 13, pp. 1–26). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21134709>
- Sadee, W., Wang, D., Papp, A. C., Pinsonneault, J. K., Smith, R. M., Moyer, R. A., & Johnson, A. D. (2011). Pharmacogenomics of the RNA world: Structural RNA polymorphisms in drug therapy. Em *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 89, Número 3, pp. 355–365). <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.314>
- Salvi, E., Wang, Z., Rizzi, F., Gong, Y., McDonough, C. W., Padmanabhan, S., Hiltunen, T. P., Lanzani, C., Zaninello, R., Chittani, M., Bailey, K. R., Sarin, A. P., Barcella, M., Melander, O., Chapman, A. B., Manunta, P., Kontula, K. K., Glorioso, N., Cusi,

- D., ... Turner, S. T. (2017). Genome-Wide and Gene-Based Meta-Analyses Identify Novel Loci Influencing Blood Pressure Response to Hydrochlorothiazide. *Hypertension*, 69(1), 51–59. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08267>
- Samadian, F., Dalili, N., & Jamalian, A. (2016). Lifestyle Modifications to Prevent and Control Hypertension. Em *Iranian Journal of Kidney Diseases* | (Vol. 10, Número 5). [www.ijkd.org](http://www.ijkd.org)
- Schlueter, N., De Sterke, A., Willmes, D. M., Spranger, J., Jordan, J., & Birkenfeld, A. L. (2014). Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. Em *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 144, Número 1, pp. 12–27). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.04.007>
- Schutte, A. E., Srinivasapura Venkateshmurthy, N., Mohan, S., & Prabhakaran, D. (2021). Hypertension in Low- and Middle-Income Countries. Em *Circulation Research* (Vol. 128, Número 7, pp. 808–826). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318729>
- Schwinghammer, T. L., DiPiro, J. T., Ellingrod, V. L., & DiPiro, C. V. (2021). Hypertension. Em *Pharmacotherapy Handbook* (11.<sup>a</sup> ed., pp. 112–128). McGraw Hill.
- Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Hoffmann, G., Knüppel, S., Iqbal, K., Andriolo, V., Bechthold, A., Schlesinger, S., & Boeing, H. (2017). Food groups and risk of hypertension: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Em *Advances in Nutrition* (Vol. 8, Número 6, pp. 793–803). American Society for Nutrition. <https://doi.org/10.3945/an.117.017178>
- Scott-Solomon, E., Boehm, E., & Kuruvilla, R. (2021). The sympathetic nervous system in development and disease. Em *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 22, Número 11, pp. 685–702). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00523-y>
- Seravalle, G., Mancia, G., & Grassi, G. (2014). Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease. Em *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention* (Vol. 21, Número 2, pp. 89–105). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40292-014-0056-1>
- Sica, D. A., Carter, B., Cushman, W., & Hamm, L. (2011). Thiazide and loop diuretics. Em *Journal of Clinical Hypertension* (Vol. 13, Número 9, pp. 639–643). <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x>

- Silva, P. S., Fontana, V., Luizon, M. R., Lacchini, R., Silva, W. A., Biagi, C., & Tanus-Santos, J. E. (2013). ENOS and BDKRB2 genotypes affect the antihypertensive responses to enalapril. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(2), 167–177. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1326-2>
- Silvado, C. (2008). Farmacogenética e Antiepilépticos (Farmacologia das drogas antiepilépticas: da teoria à prática). Em *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology J Epilepsy Clin Neurophysiol* (Vol. 14, Número 2). [www.icp.org.nz](http://www.icp.org.nz).
- Singh, J. N., Nguyen, T., Kerndt, C. C., & Dhamoon, A. S. (2022, Setembro 11). *Physiology, Blood Pressure Age Related Changes*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537297/#:~:text=Physiologic%20change%20associated%20with%20aging,respond%20to%20abrupt%20hemodynamic%20changes>.
- Singh, S., McDonough, C. W., Gong, Y., Alghamdi, W. A., Arwood, M. J., Bargal, S. A., Dumény, L., Li, W. Y., Mehanna, M., Stockard, B., Yang, G., de Oliveira, F. A., Fredette, N. C., Shahin, M. H., Bailey, K. R., Beitelshees, A. L., Boerwinkle, E., Chapman, A. B., Gums, J. G., ... Johnson, J. A. (2018). Genome wide association study identifies the HMGCS2 locus to be associated with chlorthalidone induced glucose increase in hypertensive patients. *Journal of the American Heart Association*, 7(6). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007339>
- Sipahioglu, N. T. (2014). Closer look at white-coat hypertension. *World Journal of Methodology*, 4(3), 144. <https://doi.org/10.5662/wjm.v4.i3.144>
- Sistema Nacional de Saúde. (2022, Dezembro 5). *Hipertensão arterial*. SNS. <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#o-que-e-a-hipertensao-arterial>
- Smith, D. K., Lennon, R. P., & Carlsgaard, P. B. (2020). Managing Hypertension Using Combination Therapy. *American Academy of Family Physicians*.
- SNS24. (2023, Maio 23). *Hipertensão Arterial*. SNS24. <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#quais-as-consequencias-da-hipertensao-arterial>
- Sociedade Portuguesa da Hipertensão. (2023). *Monitorização da Hipertensão Arterial*. [https://www.sphta.org.pt/pt/base8\\_detail/24/92](https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/92)

- Sparks, M. A., Crowley, S. D., Gurley, S. B., Mirosou, M., & Coffman, T. M. (2014). Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Comprehensive Physiology*, 4(3), 1201–1228. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130040>
- Stein, R., Beuren, T., Cela, L. R., & Ferrari, F. (2020). Pharmacogenomics and cardiovascular disease: Where are we and where do we go from here? Em *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Vol. 115, Número 4, pp. 690–700). Arquivos Brasileiros de Cardiologia. <https://doi.org/10.36660/abc.20200151>
- Stergiou, G., Palatini, P., Parati, G., O'Brien, E., Januszewicz, A., Lurbe, E., Persu, A., Mancia, G., & Kreutz, R. (2021). Medição Pressão Arterial em Consultório. *ESH*.
- Stergiou, G. S., Palatini, P., Parati, G., O'Brien, E., Januszewicz, A., Lurbe, E., Persu, A., Mancia, G., & Kreutz, R. (2021). 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *Journal of Hypertension*, 39(7), 1293–1302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>
- Su, X., Lee, L., Li, X., Lv, J., Hu, Y., Zhan, S., Cao, W., Mei, L., Tang, Y. M., Wang, D., Krauss, R. M., Taylor, K. D., Rotter, J. I., & Yang, H. (2007). Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation*, 115(6), 725–732. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642058>
- Suckling, R. J., He, F. J., Markandu, N. D., & Macgregor, G. A. (2016). Modest salt reduction lowers blood pressure and albumin excretion in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind trial. *Hypertension*, 67(6), 1189–1195. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06637>
- Susa, S. T., Hussain, A., & Preuss, C. V. (2023, Janeiro). *Drug Metabolism*. StatPearls [Internet].
- Tamargo, J., Segura, J., & Ruilope, L. M. (2014). Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: Thiazide and thiazide-like diuretics. Em *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (Vol. 15, Número 4, pp. 527–547). <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.879118>
- Taylor, A. A., Siragy, H., & Nesbitt, S. (2011). Angiotensin receptor blockers: Pharmacology, efficacy, and safety. Em *Journal of Clinical Hypertension* (Vol. 13, Número 9, pp. 677–686). <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00518.x>
- Teixeira, S. K., Pereira, A. C., & Krieger, J. E. (2018). Genetics of Resistant Hypertension: the Missing Heritability and Opportunities. Em *Current Hypertension*

- Reports* (Vol. 20, Número 6). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0852-4>
- Thakkar, H. V., Pope, A., & Anpalahan, M. (2020). Masked Hypertension: A Systematic Review. Em *Heart Lung and Circulation* (Vol. 29, Número 1, pp. 102–111). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.08.006>
- Thomopoulos, C., Parati, G., & Zanchetti, A. (2015). Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. effects of various classes of antihypertensive drugs - Overview and meta-analyses. *Journal of Hypertension*, 33(2), 195–211. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>
- Tokgozoglul, L., & Torp-Pedersen, C. (2021). Redefining cardiovascular risk prediction: Is the crystal ball clearer now? Em *European Heart Journal* (Vol. 42, Número 25, pp. 2468–2471). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab310>
- Turner, S. T., Bailey, K. R., Schwartz, G. L., Chapman, A. B., Chai, H. S., & Boerwinkle, E. (2012). Genomic association analysis identifies multiple loci influencing antihypertensive response to an angiotensin II receptor blocker. *Hypertension*, 59(6), 1204–1211. <https://doi.org/10.1161/HYP.0b013e31825b30f8>
- Turner, S. T., Boerwinkle, E., O’Connell, J. R., Bailey, K. R., Gong, Y., Chapman, A. B., McDonough, C. W., Beitelshes, A. L., Schwartz, G. L., Gums, J. G., Padmanabhan, S., Hiltunen, T. P., Citterio, L., Donner, K. M., Hedner, T., Lanzani, C., Melander, O., Saarela, J., Ripatti, S., ... Johnson, J. A. (2013). Genomic association analysis of common variants influencing antihypertensive response to hydrochlorothiazide. *Hypertension*, 62(2), 391–397. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00436>
- Van Oort, S., Beulens, J. W. J., Van Ballegooijen, A. J., Grobbee, D. E., & Larsson, S. C. (2020). Association of Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Behaviors with Hypertension: A Mendelian Randomization Study. *Hypertension*, 76(6), 1971–1979. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15761>
- Varagic, J., Ahmad, S., Nagata, S., & Ferrario, C. M. (2014). ACE2: Angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. Em *Current Hypertension Reports* (Vol. 16, Número 3). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0420-5>
- Verma, N., Rastogi, S., Chia, Y. C., Siddique, S., Turana, Y., Cheng, H. min, Sogunuru, G. P., Tay, J. C., Teo, B. W., Wang, T. D., Tsoi, K. K. F., & Kario, K. (2021). Non-pharmacological management of hypertension. Em *Journal of Clinical Hypertension*

- (Vol. 23, Número 7, pp. 1275–1283). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jch.14236>
- Weinshilboum, R. M., & Wang, L. (2017). Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. Em *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 92, Número 11, pp. 1711–1722). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.09.001>
- Whittlesea, C., & Hodson, K. (2019). Hypertension. Em *Clinical Pharmacy and Therapeutics* (Sixth Edition, pp. 317–334). Elsevier.
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., De Simone, G., Dominicczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Zamorano, J. L. (2018). Arterial hypertension: New concepts in diagnosis and treatment? Em *European Heart Journal* (Vol. 39, Número 33, pp. 3021–3104). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- World Health Organization. (2020, Abril 29). *Salt reduction*. OMS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction#:~:text=For%20adults%3A%20WHO%20recommends%20that,relative%20to%20those%20of%20adults.>
- World Health Organization. (2021a, Junho 9). *Obesity and overweight*. WHO. [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)
- World Health Organization. (2021b, Junho 11). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. WHO. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- World Health Organization. (2023a, Março 16). *Hypertension*. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- World Health Organization. (2023b, Julho 31). *Tobacco*. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- Xu, X., Wang, B., Ren, C., Hu, J., Greenberg, D. A., Chen, T., Xie, L., & Jin, K. (2017). Age-related impairment of vascular structure and functions. Em *Aging and Disease* (Vol. 8, Número 5, pp. 590–610). International Society on Aging and Disease. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0430>
- Zaiken, K., Hudd, T. R., & Cheng, J. W. M. (2013). A Review of the Use of Angiotensin Receptor Blockers for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Essential Hypertension Without Compelling Indications. Em *Annals of Pharmacotherapy* (Vol. 47, Número 5, pp. 686–693). <https://doi.org/10.1345/aph.1R273>

- Zhang, D. Y., Huang, J. F., Kang, Y. Y., Dou, Y., Su, Y. L., Zhang, L. J., Cheng, Y. B., Guo, Q. H., Huang, Q. F., Li, Y., & Wang, J. G. (2020). The prevalence of masked hypertension in relation to cigarette smoking in a Chinese male population. *Journal of Hypertension*, 38(6), 1056–1063. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002392>
- Zhang, K., Huang, S., Feng, D., Lang, X., Wang, Q., & Liu, Y. (2022). Sedentary Behavioral Studies of Young and Middle-Aged Adults with Hypertension in the Framework of Behavioral Epidemiology: A Scoping Review. Em *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Número 24). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416796>
- Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., & Qin, S. (2021). Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. Em *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Número 23). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms222312808>

