

**Abordagens personalizadas no tratamento da hipertensão arterial:
otimização da terapia farmacológica com base em fatores individuais**

**Personalized approaches in the treatment of arterial hypertension:
optimization of pharmacological therapy based on individual factors**

**Enfoques personalizados en el tratamiento de la hipertensión: optimización
de la terapia farmacológica basada en factores individuales**

DOI:10.34119/bjhrv7n2-463

Originals received: 03/26/2024

Acceptance for publication: 04/16/2024

Bianka Cavalcante Vieira Araujo

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: a0135cmed@gmail.com

João Vitor Ragazi dos Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS)

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: a0136cmed@gmail.com

Junia Borges Duarte

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: a0137cmed@gmail.com

Eduarda Teixeira Abreu

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: a0138cmed@gmail.com

Felipe da Cunha Rassilan

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS)

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: a0139cmed@gmail.com

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), condição crônica multifatorial, com definições de diagnóstico variadas e impactos significativos na saúde pública. Destaca-se sua prevalência global, complicações graves como doenças cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais, e os altos custos relacionados ao tratamento e complicações associadas, enfatizando a

importância da gestão eficaz da HAS para a saúde e economia. Determinar os impactos de diferentes abordagens personalizadas no tratamento da hipertensão arterial. Revisão integrativa, realizando buscas sistemáticas nas bases de dados MEDLINE e SciELO. A eficácia dos diuréticos distais à restrição dietética de sódio na hipertensão renal apresentam resultados consideráveis, assim como, os efeitos das isoflavonas de soja e o papel do GDF-15 como biomarcador na regulação da pressão arterial, conferindo benefícios em associação com o treinamento físico aeróbico em pacientes com hipertensão resistente. A associação medicamentosa de diferentes fármacos anti-hipertensivos com mecanismos de ação diferentes têm demonstrado mais eficiência do que o tratamento monoterápico. Além do mais, estratégias voltadas para tecnologias de saúde que incluem mudanças nos hábitos de vida influenciam no tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida e amilorida demonstrou eficácia semelhante ou superior a restrição dietética de sódio na regulação da pressão arterial, mesmo em pacientes com doença renal crônica e baixa taxa de filtração glomerular. Além disso, o uso de uma única pílula combinada apresentou eficiência no tratamento da hipertensão, com menor necessidade de medicamentos adicionais e melhor controle da PA ao longo do tempo. Ressalta-se a importância da seleção criteriosa de medicamentos anti-hipertensivos para prevenir eventos cardiovasculares. Enquanto os diuréticos tiazídicos incorporam eficácia na redução do risco de infarto e insuficiência cardíaca e AVC, as combinações desses medicamentos oferecem benefícios adicionais, especialmente em pacientes de alto risco. Além disso, destaca-se a relevância da diurese no controle da pressão arterial, especialmente em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC). A adesão ao tratamento deve ser incentivada lançando mão de tecnologias educativas e de monitoramento remoto, agregado a mudanças no estilo de vida antes da intervenção farmacológica em adultos jovens com baixo risco cardiovascular. Desta forma, sugere a implementação de pílulas combinadas para melhorar a adesão ao tratamento, sendo necessárias mais pesquisas sobre sua segurança e eficácia a longo prazo.

Palavras-chave: hipertensão arterial, abordagem terapêutica, terapia farmacológica, fatores individuais

ABSTRACT

Systemic arterial hypertension (SAH), a chronic multifactorial condition, with varied diagnostic definitions and significant impacts on public health. Its global prevalence, serious complications such as cardiovascular diseases and strokes, and the high costs related to treatment and associated complications stand out, emphasizing the importance of effective management of SAH for health and the economy. Determine the impacts of different personalized approaches in the treatment of arterial hypertension. Integrative review, conducting systematic searches in the MEDLINE and SciELO databases. The effectiveness of distal diuretics compared to dietary sodium restriction in renal hypertension shows considerable results, as well as the effects of soy isoflavones and the role of GDF-15 as a biomarker in blood pressure regulation, conferring benefits in association with aerobic physical training in patients with resistant hypertension. The combination of different antihypertensive drugs with different mechanisms of action has demonstrated greater efficiency than monotherapy. Moreover, strategies focused on health technologies that include lifestyle changes influence treatment. Treatment with hydrochlorothiazide and amiloride demonstrated similar or superior efficacy to dietary sodium restriction in regulating blood pressure, even in patients with chronic kidney disease and low glomerular filtration rate. Furthermore, the use of a single combined pill was effective in treating hypertension, with less need for additional medications and better BP control over time. The importance of careful selection of antihypertensive medications to prevent cardiovascular events is highlighted. While thiazide diuretics are effective in reducing the risk of heart attack, heart failure and stroke, combinations of these medications offer

additional benefits, especially in high-risk patients. Furthermore, the relevance of diuresis in controlling blood pressure stands out, especially in patients with Chronic Kidney Disease (CKD). Adherence to treatment should be encouraged using educational and remote monitoring technologies, combined with lifestyle changes before pharmacological intervention in young adults at low cardiovascular risk. Therefore, it suggests the implementation of combined pills to improve treatment adherence, with more research needed on their long-term safety and effectiveness.

Keywords: hypertension, therapeutic approach, pharmacological therapy, individual factors.

RESUMEN

La hipertensión arterial sistémica (HSA) es una afección crónica multifactorial con definiciones diagnósticas variadas e importantes repercusiones en la salud pública. Destacan su prevalencia mundial, sus graves complicaciones, como la enfermedad cardiovascular y el ictus, y los elevados costes relacionados con el tratamiento y las complicaciones asociadas, lo que subraya la importancia de una gestión eficaz de la HSA para la salud y la economía. Determinar el impacto de diferentes enfoques personalizados en el tratamiento de la HSA. Revisión integradora, realizando búsquedas sistemáticas en las bases de datos MEDLINE y SciELO. La eficacia de los diuréticos distales a la restricción dietética de sodio en la hipertensión renal muestra resultados considerables, al igual que los efectos de las isoflavonas de soja y el papel del GDF-15 como biomarcador en la regulación de la presión arterial, confiriendo beneficios en asociación con el entrenamiento físico aeróbico en pacientes con hipertensión resistente. La combinación farmacológica de diferentes fármacos antihipertensivos con diferentes mecanismos de acción ha demostrado ser más eficaz que el tratamiento en monoterapia. Además, las estrategias dirigidas a las tecnologías sanitarias que incluyen cambios en los hábitos de vida influyen en el tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida y amilorida ha demostrado una eficacia similar o superior a la restricción de sodio en la dieta para regular la presión arterial, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica y baja tasa de filtración glomerular. Además, el uso de un único comprimido combinado fue eficaz en el tratamiento de la hipertensión, con menor necesidad de medicación adicional y mejor control de la PA a lo largo del tiempo. Se subraya la importancia de seleccionar cuidadosamente los fármacos antihipertensivos para prevenir los eventos cardiovasculares. Aunque los diuréticos tiazídicos son eficaces para reducir el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca e ictus, las combinaciones de estos fármacos ofrecen beneficios adicionales, especialmente en pacientes de alto riesgo. Además, se subraya la importancia de la diuresis en el control de la presión arterial, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Debe fomentarse la adherencia al tratamiento mediante el uso de tecnologías educativas y la monitorización a distancia, combinada con cambios en el estilo de vida antes de la intervención farmacológica en adultos jóvenes con bajo riesgo cardiovascular. Se sugiere, por tanto, la aplicación de píldoras combinadas para mejorar la adherencia al tratamiento, siendo necesaria una mayor investigación sobre su seguridad y eficacia a largo plazo.

Palabras clave: hipertensión, enfoque terapéutico, terapia farmacológica, factores individuales.

1 INTRODUÇÃO COM OBJETIVO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição crônica multifatorial definida como um estado de elevação da pressão nas artérias igual ou superior a 140/80 mmHg, medida em pelo menos duas ocasiões distintas intervaladas por dias ou semanas. É importante observar que diferentes diretrizes ou sociedades médicas possuem suas próprias definições e classificações. Por exemplo, a American Heart Association (AHA) estabelece que o limiar para o diagnóstico da HAS está em 130/80 mmHg. Na presença de HAS, o endotélio está sujeito a um elevado estresse de cisalhamento e força de atrito, o que pode resultar em lesões que evoluem para disfunção endotelial, além de manifestações inflamatórias que contribuem para a aterogênese. Nessas circunstâncias, lesões em órgãos-alvo, como rins, cérebro e coração, são complicações que podem surgir. (Organização Pan-Americana da Saúde. Diretriz para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial em adultos) (Flack e Adekola, 2020).

Em relação à prevalência da HAS, a OMS, por meio do Relatório Global sobre Hipertensão, publicado em 2023, estima que a doença afeta 33% dos adultos entre 30 e 79 anos em todo o mundo. A diferença de prevalência entre os países de alto e baixo rendimento analisados varia pouco, com uma diferença de 2% a favor dos países de baixo rendimento. No entanto, a variabilidade regional é significativa, como revelado na comparação entre as prevalências dos países do Pacífico Ocidental (28%) e os países do Mediterrâneo Oriental (38%).

Em relação ao gênero, os homens (34%) mostram-se mais suscetíveis à doença do que as mulheres (32%), exceto entre os indivíduos na faixa etária de 50 a 79 anos, onde a prevalência é de 49% para ambos os sexos. É importante ressaltar que a prevalência padronizada por idade evoluiu ao longo do tempo com uma considerável estabilidade, aumentando de 32% para 33% entre 1990 e 2019. Apesar desse fato, o número de hipertensos aumentou de 650 milhões em 1990 para 1,28 bilhões em 2019. (Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: World Health Organization; 2023).

A HAS é uma condição crônica, frequentemente assintomática, mas com potencial para desencadear desfechos graves, como doença cardiovascular (DCV), doença renal crônica (DRC) e acidente vascular encefálico (AVE). Considerada um dos principais fatores de risco modificáveis para morbimortalidade em nível global, estudos observacionais demonstraram que a cada incremento de 10 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) está associado a um aumento de 45% no risco de doença cardíaca isquêmica e cerca de 65% no risco de AVE isquêmico ou hemorrágico em indivíduos com idades entre 55 e 64 anos. Estimativas indicam

que entre 7,7 e 10,4 milhões de mortes anuais são atribuíveis a níveis elevados de PA. No ano de 2015, calcula-se que 4,5 milhões de mortes em homens e 4,0 milhões de mortes em mulheres foram consequência de PAS superior ao nível ideal de 115 mmHg, com 88% destas ocorrendo em regiões de baixa e média renda. Em termos relativos, as mortes decorrentes de doença renal crônica atribuíveis à hipertensão arterial elevada aumentaram mais do que as mortes por doenças cardiovasculares. (Zhou et al , 2021) (Harrison et al , 2021).

A HAS acarreta não apenas repercussões na saúde individual, mas também implicações no sistema público de saúde, representando uma significativa drenagem de recursos governamentais, além de gerar custos adicionais para os indivíduos afetados. Esses recursos são direcionados principalmente para despesas hospitalares, aquisição de medicamentos e tratamento de possíveis complicações, como AVE ou insuficiência cardíaca. Além dos custos diretos, há também os custos indiretos decorrentes da redução da produtividade, absenteísmo e óbitos prematuros. Uma revisão sistemática publicada em 2020 revelou que, em média, os custos diretos representam uma parcela ligeiramente maior (51,5%) do total em comparação com os custos indiretos (48,5%). Ademais, a estrutura dos custos varia entre os países analisados, com os gastos hospitalares destacando-se como a principal despesa, de acordo com a média geral da análise. Conforme os achados da revisão, os custos totais relacionados à HAS nos Estados Unidos totalizaram 55,9 bilhões de dólares, enquanto os custos per capita oscilaram entre 4.871 e 11.238 USD, dependendo da adesão do paciente ao tratamento medicamentoso. (Wierzejska et al , 2020).

O principal objetivo do tratamento medicamentoso é a redução da pressão arterial, visando a proteção cardiovascular. No entanto, a adição de fármacos no tratamento soma-se à modificações no estilo de vida, para alcançar a meta pressórica adequada para o paciente. Quanto ao tratamento medicamentoso, cinco classes se destacam dentre as principais classes medicamentosas utilizadas como anti-hipertensivos, são elas: diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio , inibidores da enzima conversora de angiotensina , bloqueadores dos receptores de angiotensina II e os betabloqueadores . O esquema terapêutico a ser adotado varia, se utiliza da monoterapia, no entanto, a combinação dos fármacos é a terapia mais utilizada em pacientes hipertensos que normalmente associam-se medicamentos com mecanismos de ação distintos, visando a redução da pressão arterial para valores adequados (Cardiologia, sociedade brasileira, 2020).

A hipertensão arterial possui alta prevalência, no entanto apenas 45% dos pacientes com essa condição conseguem um controle adequado. Alguns fatores favorecem a persistência de uma pressão arterial regularmente elevada, por se tratar de uma doença crônica o uso

medicamentoso também se torna crônico, desse modo a má adesão ao tratamento é presente na maioria dos casos de pacientes que possuem essa doença. Ademais, o uso da dosagem incorreta ou ainda uma combinação farmacológica com medicamentos de baixa eficiência impedem o controle adequado da pressão arterial. Além do mais, fatores relacionados com o estilo de vida do paciente também refletem no não controle de sua pressão arterial, como o tabagismo, abuso de álcool, consumo excessivo de gordura e sódio, sobrepeso e sedentarismo. É nesse sentido que os fatores mencionados se tornam desafios de importante solução para que haja um aumento no número de pacientes com pressão arterial controlada, no que diz respeito à abordagem padrão (Unda Villafuerte et al., 2020).

A etiopatogenia da hipertensão arterial é multifatorial, resultante da interação de alguns genes e de diversos fatores ambientais que atuam de maneira conjunta para manter a pressão arterial elevada. A interação desses genes se dá de forma poligênica, ou seja, através da contribuição de diversos genes que, em conjunto, aumentam o risco da expressão do fenótipo hipertensivo, que é a chamada hipertensão primária. Em contraste, a hipertensão secundária se dá pela expressão gênica de um único gene (hipertensão monogênica), e suas principais características são disfunções associadas ao córtex adrenal e ao néfron distal. Analisando a prevalência, nota-se um índice de hipertensão primária maior em relação a hipertensão secundária, no entanto, o diagnóstico preciso é fundamental para o tratamento adequado de ambos os tipos. Além do mais, estudos em famílias indicam que o componente hereditário também está associado, apresentando uma herdabilidade que varia de 30% a 50%. Desse modo, torna-se fundamental a análise genética e hereditária no contexto do diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial (Cardiologia, sociedade brasileira, 2020).

2 METODOLOGIA (JÁ INCLUSA)

O objetivo deste trabalho foi determinar os impactos de diferentes abordagens personalizadas no tratamento da hipertensão arterial. Nesta revisão integrativa, foram realizadas buscas sistemáticas nas bases de dados MEDLINE e SciELO, utilizando descritores estratégicos para direcionar nossa investigação. Os termos-chave incluíram “arterial hypertension”, “pharmacological therapy”, “individual factors”, “systemic management” “systolic hypertension. Partindo de uma seleção de artigos criteriosa, visando incluir apenas estudos originais em língua inglesa, publicados no período entre 2019 e 2023. A escolha desse intervalo temporal garantiu a inclusão de pesquisas recentes, refletindo avanços e mudanças na

prática clínica. No entanto, optamos por excluir estudos de metanálise, visando uma análise mais aprofundada de estudos primários e evitando duplicidade de dados.

Foram obtidos 216 resultados, dos quais 18 resultados atenderam aos critérios de busca. Durante a busca, foram considerados todos os estudos relevantes que abordassem as temáticas específicas delineadas pelos descritores. A análise crítica dos artigos incluídos foi realizada por meio de revisão e síntese dos resultados, destacando as principais descobertas e suas contribuições para a compreensão das repercussões das terapias em pacientes com hipertensão. Determinando e comparando as diferenças marcantes nos impactos das terapias personalizadas, bem como de estratégias não farmacológicas, destacando suas vantagens e desvantagens. Relacionando os resultados dos estudos e suas implicações para a prática clínica.

3 RESULTADOS

O uso de fármacos na hipertensão é indicado, de forma urgente, quando o caso de hipertensão é grave, com medidas pressóricas variando de 150-160/100-110 mmHg. Nesse contexto, quanto ao tratamento medicamentoso da hipertensão arterial, a escolha do fármaco adequado torna-se uma demanda diária na vida dos profissionais da saúde. Numa população afetada, que inicia a monoterapia com diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou bloqueadores dos canais de cálcio, há uma desvantagem no uso de bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos em relação às demais classe medicamentosas e uma vantagem no uso de diuréticos tiazídicos em relação aos inibidores da enzima conversora de angiotensina. As afirmações anteriores foram baseadas resultados que mostram a eficiência de tiazídicos ou similares em relação os inibidores da enzima conversora de angiotensina em Infarto do Miocárdio (Taxa de Risco 0,84 – 95% de Intervalo de confiança entre 0,75 e 0,95), Internações por Insuficiência Cardíaca (TR 0,83 - 95% IC 0,74 – 0,95) e AVC (TR 0,83 – 95% IC 0,74-0,95). Quando a monoterapia se torna ineficaz, é necessário associá-la a outros medicamentos de primeira ou segunda linha, com mecanismos de ação diferentes, desse modo a combinação de diuréticos tiazídicos com inibidores da enzima conversora de angiotensina é a terapia mais efetiva para redução da pressão arterial em pacientes com sobrepeso. Nesse sentido, as combinações sinérgicas na maioria dos casos ocasionará um resultado benéfico, necessitando ajustes ao longo do tratamento (Gonçalves et al., 2021, Moreira Filho, 2020).

Dentre os recursos empregados para avaliação da resposta ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica, as tecnologias educativas em saúde desempenham um papel fundamental

para a adesão do paciente hipertenso ao processo terapêutico, pois corroboram no incentivo a mudanças no estilo de vida, com a implementação de hábitos mais saudáveis, seja na redução de ingestão de sódio, no baixo consumo lipídico, e ainda na diminuição do consumo alcoólico alinhados a prática regular de exercícios físicos, com o intuito de promover a prevenção de agravos oriundos dessa enfermidade, além de contribuir na construção de uma boa qualidade de vida (Santos et al., 2022).

Diante da necessidade de acompanhamento médico permanente, o uso de dispositivos para monitoramento da pressão arterial de uso remoto são de fundamental importância no que tange ao controle hipertensivo. Nesse contexto revela-se o conceito de telemonitorização, a simulação de uma consulta médica, que oferece suporte à distância para os pacientes. À medida que a ciência progride, surgem novos sistemas de telemonitorização, dentre eles se destacam os sensores, dispositivos que facilitam a medição de determinada informação relacionada ao corpo, como é o caso dos medidores digitais de pressão, o armazenamento centralizado de dados que consiste em uma base de dados que transmite ao profissional processar e analisar informações relatadas pelo paciente e ferramentas de diagnóstico integradas que consistem em informações gráficas necessárias para a tomada médica de decisão (Gonçalves, 2023).

Os diuréticos de alça, notórios por sua eficácia na modulação da homeostase de água e eletrólitos, são reconhecidos pela sua ação na porção da alça de henle do néfron, uma estrutura crucial para o processo de filtração e reabsorção de substâncias. Estes agentes farmacológicos são amplamente empregados no tratamento de estados clínicos caracterizados por sobrecarga hídrica, como a insuficiência cardíaca congestiva e a doença renal crônica em estágio avançado. Por outro lado, os diuréticos distais atuam posteriormente no tubo distal do néfron. Ainda que contribuam para a excreção de excesso de água e eletrólitos, produzem efeito reduzido em comparação aos diuréticos de alça. Conseqüentemente, pode-se inferir que estes agentes não compõem a primeira escolha em quadros de retenção hídrica severa ou em situações que demandem uma resposta diurética imediata e vigorosa. Comumente aceita-se que os diuréticos distais apresentem menor eficácia que seus congêneres de alça no contexto da doença renal crônica. No entanto, ressalta-se que a evidência científica que respalda esta percepção, até o momento restrita. (Bové DM, Visser WJ, Middel I, et al. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2020)

Outrossim, os diuréticos distais provaram ser tão eficazes quanto a limitação do consumo de sódio na dieta para baixar a pressão arterial e diminuir o volume de líquido fora das células em pacientes com estágios G3 ou G4 de doença renal crônica (DRC), desafiando a

crença de que sua eficácia é reduzida em pessoas com função renal prejudicada. Mesmo com uma taxa de filtração mais baixa nessas condições, esses medicamentos continuaram a ser efetivos, sugerindo que os pacientes com DRC ainda respondem bem ao tratamento diurético. Isso sublinha o papel significativo dos diuréticos distais no tratamento da hipertensão e no controle do volume líquido em pacientes com DRC avançada, apontando para sua capacidade de melhorar a saúde cardiovascular e a qualidade de vida nesses indivíduos, mesmo diante de funções renais comprometidas. Vinte e seis pacientes, com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) média de 39 ml/min/1,73 m², completaram os dois regimes de tratamento propostos. A limitação na ingestão de sódio diminuiu a excreção desse mineral de 160 para 64 mmol diários. Em contraste, o uso de diuréticos teve um impacto mais acentuado na redução da pressão arterial sistólica (PAS) ao longo de 24 horas (de 138 para 124 mmHg) do que a simples redução de sódio na dieta (de 134 para 129 mmHg), mostrando também uma influência mais marcante na água extracelular, na TFGe, nos níveis de renina e aldosterona no plasma. Ambas as estratégias contribuíram para uma redução parecida no peso e nos níveis de NT-proBNP. Nenhum dos métodos foi capaz de diminuir de forma significativa a albuminúria. No entanto, a aplicação de diuréticos conseguiu reduzir notavelmente a excreção de angiotensinogênio e β 2-microglobulina na urina. Apesar de taxas mais baixas de TFGe e maiores níveis plasmáticos de sulfato de indoxil estarem associados a uma menor eficácia dos diuréticos, a capacidade destes de influenciar o peso corporal e a pressão arterial não foi afetada pela diminuição da TFGe. Durante a terapia diurética, uma excreção elevada de PGE2 foi vinculada a uma redução na depuração de água livre, e quatro indivíduos apresentaram casos leves de hiponatremia. (Bové DM, Visser WJ, Middel I, et al. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2020)

Pesquisas anteriores indicaram um possível efeito benéfico das isoflavonas de soja na diminuição da pressão arterial, embora os estudos observacionais tenham mostrado resultados variados sobre essa associação. Por isso, foi realizada uma meta-análise detalhada de ensaios clínicos randomizados para avaliar o impacto do consumo de isoflavonas de soja sobre a pressão arterial sistólica e diastólica em adultos. Foram analisados 24 estudos, totalizando 1.945 participantes, e observou-se uma diminuição significativa tanto na pressão arterial sistólica quanto na pressão arterial diastólica com o uso de suplementação de isoflavonas de soja. Análises específicas mostraram que essa redução era mais acentuada em intervenções de seis meses ou mais, em pessoas que consumiram isoflavonas de soja mistas e em pacientes com síndrome metabólica ou pré-hipertensão. (Lei, L., Hui, S., Chen, Y., Yan, H., Yang, J., & Tong,

S. (2024). Effect of soy isoflavone supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition journal*, 23(1), 32.)

GDF-15, ou fator de crescimento derivado de glia 15, tem sido identificado como um biomarcador com relevância em várias condições patológicas e processos fisiológicos, incluindo o envelhecimento e a regulação da pressão arterial. Em relação ao envelhecimento, estudos demonstraram que os níveis de GDF-15 aumentam com a idade cronológica, sugerindo um papel significativo dessa proteína na progressão do processo de envelhecimento. Especificamente, o GDF-15 está associado a processos de estresse celular e disfunção mitocondrial, eventos intrínsecos ao envelhecimento celular. Aumentos na expressão de GDF-15 têm sido correlacionados com a disfunção mitocondrial, aumento do estresse oxidativo e outros eventos relacionados ao envelhecimento celular, indicando uma potencial utilidade do GDF-15 como um biomarcador de envelhecimento celular e sistêmico (Bencivenga L, Strumia M, Rolland Y, et al. Biomarkers of mitochondrial dysfunction and inflammaging in older adults and blood pressure variability. *Geroscience*. 2023)

No que diz respeito à pressão arterial, estudos têm investigado a relação entre os níveis de GDF-15 e a regulação da pressão arterial. Observou-se que os níveis elevados de GDF-15 estão associados a uma maior variabilidade da pressão arterial sistólica em idosos, sugerindo um possível papel do GDF-15 na instabilidade da pressão arterial. Embora os mecanismos exatos pelo qual o GDF-15 influencia a pressão arterial ainda necessitem de investigação mais detalhada, a associação entre níveis elevados de GDF-15 e SBPV indica uma potencial utilidade do GDF-15 como um biomarcador de risco cardiovascular e instabilidade hemodinâmica em populações idosas. Portanto, o GDF-15 emerge como um biomarcador promissor para avaliar tanto o envelhecimento quanto a regulação da pressão arterial, proporcionando percepções valiosas para compreender os processos fisiopatológicos associados a essas condições e para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico e intervenção clínica. O estudo abrangeu 1.096 indivíduos, predominantemente do sexo feminino (699 participantes, ou 63,7%), com uma faixa etária média entre 72 e 78 anos, destacando-se uma média de 75 anos. Entre as condições de saúde mais comuns estavam a doença renal crônica (DRC), presente em 194 indivíduos (17,7%), e o diabetes mellitus, em 106 pessoas (9,6%). As medições iniciais da pressão arterial sistólica e diastólica foram, em média, 135,7 mmHg e 76,0 mmHg, respectivamente. Além disso, pouco mais da metade dos participantes (553, ou 50,4%) estava recebendo tratamento com medicamentos para hipertensão. Após a exclusão de dados anômalos, os valores medianos para os biomarcadores foram de 997 pg/mL para GDF-15, 2,57 pg/mL para IL-6 e 1142 pg/mL para TNFR1. (Bencivenga L, Strumia M, Rolland Y, et al. Biomarkers of mitochondrial

dysfunction and inflammaging in older adults and blood pressure variability. *Geroscience*. 2023)

No estudo “Effect of Exercise Training on Ambulatory Blood Pressure Among Patients With Resistant Hypertension: A Randomized Clinical Trial” realizado de março de 2017 a dezembro de 2019 em Portugal, 60 pacientes entre 40 e 75 anos com hipertensão resistente foram randomizados em dois grupos: um submetido a um programa de treinamento físico aeróbico de 12 semanas e outro de cuidados habituais. Dos participantes, 53 completaram o estudo, com 26 no grupo de exercício e 27 no grupo de controle. A intervenção consistiu em três sessões semanais de 40 minutos de exercícios aeróbicos de intensidade moderada. Os resultados mostraram reduções significativas no grupo de exercício, incluindo a pressão arterial sistólica ambulatorial de 24 horas, com uma diminuição média de 7,1 mmHg ($P = 0,02$), pressão arterial diastólica ambulatorial de 24 horas, com uma diminuição média de 5,1 mm Hg ($P = 0,001$), pressão arterial sistólica diurna e diastólica, e melhorias na pressão arterial sistólica de consultório e aptidão cardiorrespiratória. O estudo concluiu que o treinamento físico aeróbico é eficaz para reduzir a pressão arterial e melhorar a aptidão cardiorrespiratória em pacientes com hipertensão resistente, sugerindo sua inclusão como terapia complementar. (Lopes S, Mesquita-Bastos J, Garcia C, et al. Effect of Exercise Training on Ambulatory Blood Pressure Among Patients With Resistant Hypertension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021)

4 DISCUSSÃO

A seleção dos medicamentos anti-hipertensivos desempenha um papel crucial no manejo da hipertensão arterial, e as diretrizes médicas frequentemente delinham opções de monoterapia inicial, como Diuréticos Tiazídicos ou similares (DTs), Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs), Bloqueadores do Receptor AT1 da Angiotensina dois (BRAs) e Bloqueadores de Canais de Cálcio (BCCs). Compreender as nuances entre essas classes é fundamental para tomar decisões clínicas informadas, especialmente considerando suas associações e impactos nos resultados clínicos. Os Diuréticos Tiazídicos são amplamente utilizados devido à sua alta biodisponibilidade oral e longa duração de ação. Eles atuam reduzindo o volume intravascular por meio do aumento da excreção renal de sódio e água, resultando na diminuição da pressão arterial pela redução do débito cardíaco. Estudos clínicos têm consistentemente demonstrado a eficácia dos DTs na redução do risco de eventos cardiovasculares adversos, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e AVC. Além

disso, eles têm demonstrado cardioproteção e apresentam menos efeitos adversos quando administrados em doses baixas.

Por outro lado, os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs) atuam inibindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II, resultando em níveis reduzidos de angiotensina II e aldosterona. Isso leva à diminuição da resistência vascular sistêmica, reduzindo a impedância à ejeção do ventrículo esquerdo, e promove natriurese, reduzindo o volume intravascular. Os IECAs também aumentam os níveis de bradicinina, causando vasodilatação. Eles têm poucos efeitos colaterais e não aumentam o risco de hipocalcemia, glicose ou lipídios. Além disso, os IECAs demonstraram eficácia em outras condições cardiovasculares, como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e no efeito anti-remodelamento cardíaco pós-infarto, além de possuírem propriedades antiateroscleróticas.

Além disso, nos resultados primários de eficácia, os Diuréticos Tiazídicos demonstraram uma maior eficácia do que os IECAs em relação ao Infarto do Miocárdio, Internações por Insuficiência Cardíaca e AVC. Por exemplo, uma Taxa de Risco (TR) de 0,84 para Infarto do Miocárdio significa que o grupo de pacientes tratados com Diuréticos Tiazídicos teve um risco 16% menor de sofrer um infarto do miocárdio em comparação com o grupo tratado com IECAs. Da mesma forma, a TR de 0,83 para Internações por Insuficiência Cardíaca indica que os pacientes tratados com Diuréticos Tiazídicos apresentaram um risco 17% menor de serem hospitalizados por insuficiência cardíaca em comparação com aqueles tratados com IECAs. Esses resultados destacam ainda mais a eficácia dos Diuréticos Tiazídicos na redução de eventos cardiovasculares adversos importantes, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e AVC, quando comparados aos Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina.

Ademais, a associação medicamentosa de diuréticos com inibidores da enzima conversora de angiotensina é benéfica no manejo da hipertensão arterial sistêmica, especialmente em pacientes com alto risco cardiovascular. Essa combinação pode resultar em benefícios cardiovasculares, como a prevenção da insuficiência cardíaca e a redução da albuminúria. Em pacientes obesos, essa associação pode superar resistências medicamentosas, alcançando melhores resultados no controle da pressão arterial. Estudos também mostraram que a inclusão de um diurético na terapia anti-hipertensiva pode ser mais eficaz na redução da pressão arterial do que a monoterapia, especialmente em pacientes resistentes. Por exemplo, no estudo PROGRESS, a combinação de perindopril (IECA) com indapamida (diurético tiazídico) demonstrou sucesso na redução da pressão arterial e do risco de acidente vascular encefálico.

Entretanto, é importante considerar os malefícios da associação medicamentosa, que incluem interações que podem afetar a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos,

levando a alterações na eficácia e toxicidade, o que pode causar morbidade, aumento dos custos hospitalares e maior tempo de internação. Fatores como idade, sexo, predisposição genética, estilo de vida e comorbidades também influenciam nesse aspecto. Erros de prescrição, especialmente em países subdesenvolvidos, podem agravar esses problemas. Além disso, o uso de diuréticos pode aumentar o risco de desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2, devido à capacidade de induzir hiperglicemia pela diminuição da secreção de insulina, reforçando a necessidade de cautela ao prescrever esses medicamentos para indivíduos pré-diabéticos e diabéticos. Por outro lado, a associação de IECAs com espironolactona pode causar hiperpotassemia, exigindo monitoramento cauteloso. Portanto, as combinações terapêuticas na hipertensão arterial sistêmica devem ser cuidadosamente avaliadas, considerando os potenciais benefícios e malefícios de cada associação. A abordagem individualizada é essencial para garantir um tratamento eficaz e seguro para cada paciente

As tecnologias educativas em saúde desempenham um papel crucial na adesão do paciente hipertenso ao tratamento, incentivando mudanças no estilo de vida e promovendo hábitos mais saudáveis. Além disso, dispositivos de monitoramento remoto, como os sistemas de telemonitorização, oferecem suporte contínuo ao paciente, permitindo uma simulação de consulta médica à distância. Essas ferramentas, incluindo medidores digitais de pressão e armazenamento centralizado de dados, facilitam o acompanhamento e a análise das informações pelo profissional de saúde. No entanto, enquanto essas tecnologias avançam, é essencial considerar a eficácia, acessibilidade e aceitação pelo paciente, além de garantir a integração adequada desses recursos no processo de cuidado para obter os melhores resultados no controle da hipertensão arterial sistêmica.

Resumo: A escolha entre diuréticos tiazídicos (DTSS) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) para o tratamento da hipertensão depende de múltiplos fatores, incluindo eficácia na redução de eventos cardiovasculares adversos. Embora os DTSS tenham demonstrado superioridade em alguns desfechos, como infarto do miocárdio e internações por insuficiência cardíaca, as combinações de DTSS com IECAs podem ser benéficas, especialmente em pacientes de alto risco. No entanto, cuidados devem ser tomados devido aos potenciais efeitos adversos e interações medicamentosas. Tecnologias educativas e de monitoramento remoto oferecem suporte significativo à adesão e ao manejo da hipertensão, mas devem ser integradas com consideração cuidadosa.

A diurese desempenha fundamental parâmetro para regular a pressão arterial, visto que controla o volume de fluidos circulantes no organismo. Em pacientes com baixos níveis de filtrado glomerular devido à Doença Renal Crônica (DRC), a diurese pode ser comprometida,

levando a uma retenção excessiva de líquidos e aumento da pressão arterial (PA). Medicamentos diuréticos são frequentemente prescritos para aumentar a diurese e reduzir o volume de fluidos, ajudando assim a controlar a pressão arterial em pacientes com DRC.

Segundo Bovée DM et al (2020), a eficácia da hidroclorotiazida e amilorida, medicamentos diuréticos distais, em pacientes com DRC, se igualam ao da restrição do consumo de sódio na redução da PA e redução do volume extracelular. Os efeitos dessas substâncias foram analisados na ausência de inibição da renina-angiotensina, e percebe-se que elas podem exercer um papel anti-hipertensivo mais forte que a redução do sódio na dieta. Dado os altos valores de sódio nos produtos alimentícios e, com isso, a dificuldade de restringi-lo na alimentação, o estudo se mostra muito proveitoso ao apresentar outra abordagem para reduzir o sódio na DRC, igualmente ou até superiormente eficaz.

Os estudos demonstraram a eficácia dos diuréticos tiazídicos combinados com a amilorida na DRC, mesmo que a Taxas de Filtração Glomerular (TFG) esteja reduzida. Outra observação feita no estudo foi que a depuração renal de diuréticos também é reduzida em DRC, devido a diversos fatores como a redução do número de néfrons e a competição pela captação peritubular através dos transportadores de ânions orgânicos (OATs), em que substâncias como toxina urêmica e indoxil sulfato competem com os diuréticos no momento da secreção para o túbulo proximal. A preservação da resposta da PA aos diuréticos, independente da TFG baixa pode ocorrer devido a redução da depuração do diurético renal que pode ter sido influenciado pela sensibilidade diurética. Além disso, os mecanismos não renais também têm efeito anti-hipertensivo, como a vasodilatação induzida por tiazida, que pode ser observada apenas quando a substância está em altas concentrações plasmáticas. Portanto, os mecanismos vasodilatadores são mais notáveis na DRC, visto que ela aumenta a concentração plasmática de diuréticos. (Bovée DM, Visser WJ, Middel I, et al. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2020)

Foi observado, ainda, que a intervenção reduz a TFG, porém isso pode não ser um indicativo de progressão da DRC, visto sua reversibilidade, dessa forma pode ser interpretado como um provável efeito hemodinâmico. Portanto, ocorre uma diminuição inicial da TFG, que posteriormente permanece constante ou aumenta em direção a níveis de pré-tratamento. Essa redução inicial se assemelha aos efeitos da enzima conversora de angiotensina (ECA) e dos inibidores da proteína de transporte sódio-glicose 2 (SGLT2), e por essas substâncias serem renoprotetoras, sugere-se que os tiazidas auxiliem na preservação da TFG na DRC, especialmente na combinação com a inibição da renina-angiotensina. Ademais, os diuréticos e a restrição de sódio não reduziram significativamente a albuminúria, diferentemente de estudos

anteriores que combinaram essas intervenções com um inibidor do sistema renina-angiotensina. (Bové DM, Visser WJ, Middel I, et al. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020)

Além disso, os diuréticos reduziram a excreção de angiotensinogênio e β 2-microglobulina, o que sugere o efeito do aumento da reabsorção tubular proximal, visto que essas proteínas são reabsorvidas no túbulo proximal. Após a restrição do sódio na dieta, observou-se um aumento da renina urinária, que reflete em mudanças na filtração glomerular ou na reabsorção, em vez da conversão de pró-renina em renina nos túbulos renais. Portanto, a diminuição do consumo de sódio não afetou a excreção fracionada de renina, enquanto os diuréticos tiazídicos a reduziram, então as mudanças no angiotensinogênio urinário e na renina refletem alterações no manuseio tubular renal, não na atividade do sistema intrarrenal renina-angiotensina. Ambos os tratamentos reduziram a pressão sistólica média, de 134mmHg para 129mmHg para a restrição de sódio e de 138mmHg para amilorida/hidroclorotiazida, portanto, o uso dos diuréticos se mostrou significativamente mais efetivo. (Bové DM, Visser WJ, Middel I, et al. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020)

A redução dietética de sódio configura um dos principais pilares não farmacológicos de manejo da hipertensão, sendo altamente recomendado pela Organização Mundial de Saúde para a redução da PA. Uma meta-análise de quatro coortes com medições urinárias de sódio e potássio em 24 horas relacionou uma maior excreção de sódio e menor de potássio com maior risco de doenças cardiovasculares (DCV). Um incremento diário de 1000 mg na excreção de sódio foi associado a um aumento de 18% do risco de DCV, enquanto um incremento de 1000 mg na excreção de potássio foi associado a diminuição de 18% no risco. Filippini et al. identificaram uma relação quase linear entre o consumo de sódio e a PA, em que uma redução de 100mmol/d de sódio é associada a diminuição de 5,43 mm de Hg na PA sistólica (SBP), o que reforça a recomendação de ingestão de sódio da American Heart Association (AHA) de <1,5 g/d. (Carey RM, Whelton PK. New wrinkles in hypertension management 2022. *Curr Opin Cardiol*. 2022)

Substitutos de sal mostraram diminuir a PA, através de um ensaio randomizado na China com participantes hipertensos e com histórico de acidente vascular cerebral (AVC) ou acima de 60 anos, em que foi atribuído ao grupo de intervenção o uso de um sal modificado composto de 75% cloreto de sódio e 25% potássio e ao grupo controle o sal regular (100% de cloreto de sódio). As taxas de AVC, principais eventos de DCV e mortalidade por todas as causas foram significativamente menores no grupo de substituição do sal em comparação com o grupo

controle. Os resultados obtidos nesse ensaio são relevantes para o estudo dos meios de controle da hipertensão, visto que uma intervenção simples, barata e prática impactou significativamente a ocorrência de DCV e ACV. (Carey RM, Whelton PK. New wrinkles in hypertension management 2022. *Curr Opin Cardiol.* 2022)

O tratamento de hipertensão em jovens adultos com baixo risco de DCV aterosclerótica (ASCVD), especialmente aqueles com hipertensão estágio 1, configura um dilema terapêutico, devido a ausência de evidências em ensaios clínicos randomizados. Como a maioria dos eventos de DCV ocorre em adultos com uma PA média < 140/90 mmHg, o controle da hipertensão estágio 1 é recomendado do ponto de vista da saúde pública. Entretanto, como ainda não foi totalmente elucidado se a intervenção farmacológica nesses casos agrega benefício para os adultos, sugere-se uma mudança de estilo de vida por 6 meses, incluindo hábitos que auxiliem na baixa da PA. Além disso, considera-se a adição de um agente anti-hipertensivo de primeira linha naqueles que não atingirem a meta de PA <130/80 mmHg ou naqueles com histórico familiar de DCV prematura ou histórico pessoal de hipertensão durante a gravidez ou parto prematuro. (Carey RM, Whelton PK. New wrinkles in hypertension management 2022. *Curr Opin Cardiol.* 2022)

A diretriz de pressão arterial da AHA e ACC sugeriu iniciar o tratamento da hipertensão com uma única pílula combinada ao invés de monoterapia, para ajudar a melhorar a adesão dos tratamentos e a inércia clínica, visto que, o aumento no número de medicamentos anti-hipertensivos, horários complexos de dosagem e o desenvolvimento de hipertensão resistente dificulta a eficácia dos tratamentos tradicionais. Um estudo randomizou adultos não tratados para receberem uma combinação dos medicamentos irbesartan, amlodipina, inapamida e bisoprolol em uma única pílula (um quarto da dose usual) ou irbesartan sozinho. Após 3 meses, menos pacientes no grupo da pílula única precisaram de medicamentos adicionais, e a pressão arterial foi menor, com taxas de controle mais altas até 1 ano de acompanhamento. Isso sugere que iniciar o tratamento com uma combinação de pílula única de baixa dose é seguro e eficaz. No entanto, essas combinações podem ser mais caras e, às vezes, incluem diuréticos de ação mais curta, enquanto os de ação mais longa seriam preferíveis. Combinações mais acessíveis com diuréticos de ação mais longa podem ajudar a implementar essas recomendações. (Carey RM, Whelton PK. New wrinkles in hypertension management 2022. *Curr Opin Cardiol.* 2022)

5 CONCLUSÃO

A seleção criteriosa de medicamentos anti-hipertensivos desempenha um papel crucial no manejo da hipertensão arterial sistêmica, visando não apenas à redução da pressão arterial, mas também à prevenção de eventos cardiovasculares adversos. Neste contexto, os Diuréticos Tiazídicos demonstraram eficácia significativa na redução do risco de infarto do miocárdio, internações por insuficiência cardíaca e AVC em comparação com os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs). Além disso, a combinação medicamentosa de diuréticos com IECAs tem mostrado benefícios adicionais no controle da pressão arterial e na prevenção de complicações cardiovasculares, especialmente em pacientes de alto risco.

No entanto, é crucial considerar os potenciais malefícios das associações medicamentosas, como interações farmacológicas e efeitos adversos, que demandam uma abordagem individualizada e monitoramento constante. A integração de tecnologias educativas em saúde, juntamente com dispositivos de monitoramento remoto, oferece suporte adicional ao paciente hipertenso, promovendo a adesão ao tratamento e facilitando o acompanhamento clínico à distância. Contudo, é fundamental garantir a eficácia, acessibilidade e aceitação dessas tecnologias, bem como sua correta integração no processo de cuidado, a fim de alcançar os melhores resultados no controle da hipertensão arterial sistêmica e na promoção da saúde cardiovascular.

Resumo : A seleção de medicamentos anti-hipertensivos é crucial para reduzir a pressão arterial e prevenir eventos cardiovasculares. Diuréticos Tiazídicos mostram eficácia superior na redução do risco de infarto, insuficiência cardíaca e AVC comparados aos IECAs. Combinações de diuréticos com IECAs oferecem benefícios adicionais, especialmente em pacientes de alto risco. Devemos considerar os efeitos adversos das combinações, exigindo uma abordagem individualizada. Tecnologias educativas e de monitoramento remoto promovem a adesão ao tratamento e são essenciais para melhorar o controle da hipertensão e a saúde cardiovascular.

Com base nos dados apresentados, conclui-se que a diurese desempenha um papel crucial na regulação da pressão arterial, especialmente em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), onde a função renal comprometida pode levar a uma retenção excessiva de líquidos e aumento da pressão arterial. O estudo destacou a eficácia dos diuréticos, como a hidroclorotiazida e a amilorida, na redução da pressão arterial e do volume extracelular em pacientes com DRC, mesmo em casos de baixos níveis de filtrado glomerular. Além disso, a redução dietética de sódio também desempenha um papel importante no manejo da hipertensão,

com evidências apontando para uma relação direta entre o consumo de sódio e a pressão arterial. A utilização de substitutos de sal contendo potássio mostrou-se eficaz na redução da pressão arterial e na prevenção de eventos cardiovasculares, fornecendo uma estratégia adicional no controle da hipertensão. Em relação ao tratamento da hipertensão em adultos jovens com baixo risco de doença cardiovascular, a abordagem individualizada, priorizando mudanças no estilo de vida antes da intervenção farmacológica, foi destacada como uma estratégia eficaz. Por fim, a implementação de uma única pílula combinada para o tratamento da hipertensão foi sugerida como uma maneira de melhorar a adesão ao tratamento e a eficácia do controle da pressão arterial. No entanto, são necessárias mais pesquisas para avaliar a segurança e eficácia dessas combinações a longo prazo. Em suma, uma abordagem multifacetada, que inclui modificações no estilo de vida, uso de medicamentos e monitoramento cuidadoso, é essencial para o manejo eficaz da hipertensão em pacientes com DRC e em populações em geral.

REFERÊNCIAS

ANGELI F, VERDECCHIA P, MASNAGHETTI S, VAUDO G, REBOLDI G. Treatment strategies for isolated systolic hypertension in elderly patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Oct;21(14):1713-1723

BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial** –. *Arq. Bras. Cardiol.*, 116(3), 516-658

BENCIVENGA L, STRUMIA M, ROLLAND Y, et al. Biomarkers of mitochondrial dysfunction and inflammaging in older adults and blood pressure variability. *Geroscience*. 2023
BOVÉE DM, VISSER WJ, MIDDEL I, DE MIK-VAN EGMOND A, GREUPINK R, MASEREEUW R, RUSSEL FGM, DANSER AHJ, ZIETSE R, HOORN EJ. **A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease**. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Mar;31(3):650-662.

CAREY RM, WHELTON PK. New wrinkles in hypertension management 2022. *Curr Opin Cardiol*. 2022 Jul 1;37(4):317-325.

GENEVA: World Health Organization; 2021. **Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults** Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

GONÇALVES, A. C. et al. Benefícios da Associação Medicamentosa de Diuréticos e Inibidores da enzima conversora de angiotensina no tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica / Benefits of Drug Association of Diuretics and Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of Systemic Arterial Hypertension. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 2, p. 5268–5280, 2021.

GONÇALVES, F. M. M. Aplicação de telemonitorização para hipertensos e diabéticos - SmartAL.

LEI, L., HUI, S., CHEN, Y., YAN, H., YANG, J., & TONG, S. (2024). Effect of soy isoflavone supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition journal*, 23(1), 32.

LOPES S, MESQUITA-BASTOS J, GARCIA C, et al. Effect of Exercise Training on Ambulatory Blood Pressure Among Patients With Resistant Hypertension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021

MOREIRA FILHO, O. **Comparação abrangente de eficácia e segurança das classes de medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha: uma análise sistemática, multinacional e em grande escala**. *Rev. bras. hipertens*, p. 141–142, 2020.

PESCATELLO LS, BUCHNER DM, JAKICIC JM, POWELL KE, KRAUS WE, BLOODGOOD B, CAMPBELL WW, DIETZ S, DIPIETRO L, GEORGE SM, MACKO RF, MCTIERNAN A, PATE RR, PIERCY KL; 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*. Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jun;51(6):1314-1323.

ROSSI GP, ROSSITTO G, MAIFREDINI C, BARCHITTA A, BETTELLA A, CERRUTI L, LATELLA R, RUZZA L, SABINI B, VIGOLO S, SECCIA TM. Modern Management of Hypertensive Emergencies. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022 Jan;29(1):33-40

SANTOS, M. I. T. DOS et al. TECNOLOGIAS EDUCATIVAS PARA ADESÃO NO TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO: REVISÃO INTEGRATIVA. *Revista Enfermagem Atual In Derme*, v. 96, n. 39, p. e-021305, 30 set. 2022.

SIEBENHOFER A, WINTERHOLER S, JEITLER K, HORVATH K, BERGHOLD A, KRENN C, SEMLITSCH T. **Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 17;1(1):CD007654

TASNIM S, TANG C, MUSINI VM, WRIGHT JM. Effect of alcohol on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 1;7(7):CD012787.

UNDA VILLAFUERTE F, LLOBERA CÀNAVES J, LORENTE MONTALVO P, MORENO SANCHO ML, OLIVER OLIVER B, BASSANTE FLORES P, ESTELA MANTOLAN A, POU BORDOY J, RODRÍGUEZ RUIZ T, REQUENA HERNÁNDEZ A, LEIVA A, TORRENT QUETGLAS M, COLL BENEJAM JM, D'AGOSTO FORTEZA P, RIGO CARRATALÀ F; AND THE MEDICHY GROUP. Effectiveness of a multifactorial intervention, consisting of self-management of antihypertensive medication, self-measurement of blood pressure, hypocaloric and low sodium diet, and physical exercise, in patients with uncontrolled hypertension taking 2 or more antihypertensive drugs: The MEDICHY study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Apr;99(17):e19769.

WANG N, RUETER P, ATKINS E, WEBSTER R, HUFFMAN M, DE SILVA A, CHOW C, PATEL A, RODGERS A. Efficacy and Safety of Low-Dose Triple and Quadruple Combination Pills vs Monotherapy, Usual Care, or Placebo for the Initial Management of Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2023 Jun 1;8(6):606-611