

# Diretriz para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial em adultos

**OPAS**



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde  
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS Américas



# Diretriz para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial em adultos

**OPAS**



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde  
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS  
Américas

Versão oficial em português da obra original em Inglês  
*Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*

© Organização Mundial da Saúde, 2021  
ISBN: 978-92-4-003398-6 (versão eletrônica)

*Diretriz para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial em adultos*

ISBN: 978-92-75-72626-6 (PDF)

ISBN: 978-92-75-12626-4 (versão impressa)

© **Organização Pan-Americana da Saúde, 2022**

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível nos termos da licença Atribuição-NãoComercial-Compartilhável 3.0 OIG de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).



De acordo com os termos desta licença, esta obra pode ser copiada, redistribuída e adaptada para fins não comerciais, desde que a nova obra seja publicada com a mesma licença Creative Commons, ou equivalente, e com a referência bibliográfica adequada, como indicado abaixo. Em nenhuma circunstância deve-se dar a entender que a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) endossa uma determinada organização, produto ou serviço. O uso do logotipo da OPAS não é autorizado.

**Adaptação:** no caso de adaptação desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: “Esta é uma adaptação de uma obra original da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). As perspectivas e opiniões expressadas na adaptação são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es) da adaptação e não têm o endosso da OPAS”.

**Tradução:** no caso de tradução desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: “Esta tradução não foi elaborada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A OPAS não é responsável pelo conteúdo ou rigor desta tradução”.

**Referência bibliográfica sugerida:** Organização Pan-Americana da Saúde. Diretriz para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial em adultos. Brasília, DF: OPAS; 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.37774/9789275726266>.

**Dados da catalogação:** podem se consultar em <http://iris.paho.org>.

**Vendas, direitos e licenças:** para adquirir publicações da OPAS, contate a [sales@paho.org](mailto:sales@paho.org). Para solicitações de uso comercial e consultas sobre direitos e licenças, consulte <https://www.paho.org/en/publications/permissions-and-licensing>.

**Materiais de terceiros:** para a utilização de materiais nesta obra atribuídos a terceiros, como tabelas, figuras ou imagens, cabe ao usuário a responsabilidade de determinar a necessidade de autorização e de obtê-la devidamente do titular dos direitos autorais. O risco de indenização decorrente do uso irregular de qualquer material ou componente da autoria de terceiros recai exclusivamente sobre o usuário.

**Termo geral de isenção de responsabilidade:** As denominações utilizadas e a maneira de apresentar o material nesta publicação não manifestam nenhuma opinião por parte da OPAS com respeito ao estatuto jurídico de qualquer país, território, cidade ou *área*, ou de suas autoridades, nem tampouco à demarcação de suas fronteiras ou limites. As linhas pontilhadas e tracejadas nos mapas representam as fronteiras aproximadas para as quais pode ainda não haver acordo definitivo.

A menção a determinadas empresas ou a produtos de certos fabricantes não implica que sejam endossados ou recomendados pela OPAS em detrimento de outros de natureza semelhante não mencionados. Salvo erros ou omissões, os nomes de produtos patenteados são redigidos com a inicial maiúscula.

A OPAS adotou todas as precauções razoáveis para verificar as informações constantes desta publicação. No entanto, o material publicado está sendo distribuído sem nenhum tipo de garantia, seja expressa ou implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do material recai sobre o leitor. Em nenhum caso a OPAS será responsável por prejuízos decorrentes de sua utilização.

BRA/NMH/2022

# Sumário

Agradecimentos	v
Siglas e abreviações	vi
Resumo executivo	vii
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2 Método de elaboração da diretriz</b>	<b>3</b>
2.1 Colaboradores da diretriz	3
2.2 Estrutura analítica e PICO	3
2.3 Classificação da importância dos desfechos	4
2.4 Revisões de evidências	4
2.5 Certeza das evidências e força das recomendações	4
2.6 Decisão sobre as recomendações	6
2.7 Financiamento	6
<b>3 Recomendações</b>	<b>7</b>
3.1 Limiar de pressão arterial para início de tratamento farmacológico	7
3.2 Exames laboratoriais antes e durante o tratamento farmacológico	8
3.3 Avaliação do risco de doenças cardiovasculares como orientação para o início de medicamentos anti-hipertensivos	10
3.4 Classes farmacológicas a serem usadas como tratamento de primeira linha	11
3.5 Terapia combinada	13
3.6 Meta de pressão arterial	16
3.7 Frequência de reavaliação	17
3.8 Administração de tratamento por profissionais não médicos	19
<b>4 Circunstâncias especiais</b>	<b>21</b>
4.1 Hipertensão em situações de desastre, humanitárias e de emergência	21
4.2 COVID-19 e hipertensão	22
4.3 Gravidez e hipertensão	22
<b>5 Publicação, implementação, avaliação e lacunas de pesquisa</b>	<b>24</b>
5.1 Publicação	24
5.2 Implementação e disseminação	24
5.3 Avaliação	24
5.4 Futura atualização da diretriz	24
5.5 Lacunas de pesquisa	24
<b>6 Ferramentas de implementação</b>	<b>26</b>
6.1 Recomendações da diretriz	26
6.2 Protocolos com fármacos e doses específicos	28
<b>Referências</b>	<b>30</b>
<b>Anexo 1: Lista de colaboradores</b>	<b>36</b>
<b>Anexo 2. Gerenciamento de declarações de interesse e conflitos de interesse</b>	<b>42</b>
<b>Anexo 3: Desfechos terapêuticos relativos à hipertensão</b>	<b>43</b>
<b>Anexo 4: Perguntas PICO</b>	<b>44</b>



# Agradecimentos

A *Diretriz para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial em adultos* foi preparada pelo Departamento de Doenças Não Transmissíveis da Organização Mundial da Saúde (OMS). Contribuíram também os departamentos de HIV, Hepatite e Infecções Sexualmente Transmissíveis (HHS), Transtornos Mentais e por Uso de Substâncias (MSD) e Medicamentos e Produtos de Saúde (MHP); os escritórios regionais para a África (AFRO), Sudeste Asiático (SEARO), Europa (EURO) e Mediterrâneo Oriental (EMRO); e a Organização Pan-Americana da Saúde/Escritório Regional para as Américas (OPAS/AMRO). Esses departamentos estavam representados no Grupo Diretor da OMS para a elaboração desta diretriz.

**Responsável técnico:** Taskeen Khan.

**Membros do Grupo Diretor da OMS:** Bernadette Cappello (MHP), Neerja Chowdhury (MSD), Gampo Dorji (SEARO), Jill Farrington (EURO), Taskeen Khan (NCD), Pedro Ordunez (OPAS/AMRO), Steven Shongwe (AFRO), Slim Slama (EMRO), Cherian Varghese (NCD), Marco Vitoria (HHS), Temo Waqanivalu (NCD).

**Grupo de Desenvolvimento da Diretriz:** A OMS gostaria de agradecer aos membros do Grupo de Desenvolvimento da Diretriz (GDD) por seu compromisso, entusiasmo e experiência:

Shrish Acharya (WPRO), Akram Al-Makki (AMRO), Hind Mamoun Beheiry (EMRO), Beatriz Champagne (AMRO), Ugyen Choden (SEARO), Kenneth Connell (AMRO), Marie Therese Cooney (EURO), Donald DiPette (AMRO), Nnenna Ezeigwe (AFRO), Tom Gaziano (AMRO), Agaba Gidio (AFRO), Vilma Irazola (AMRO), Patricio Lopez Jaramillo (AMRO), Unab Khan (EMRO), Vindya Kumarapeli (SEARO), Andrew Moran (AMRO), Margaret Mswema Silwimba (AFRO), Brian Rayner (AFRO), K. Srinath Reddy (SEARO), Nizal Sarrafzadegan (EMRO), Apichard Sukonthasan (SEARO), Paul Whelton (AMRO), Jing Yu (WPRO).

**Metodologista:** M. Hassan Murad (Professor de Medicina na Mayo Clinic, Rochester, EUA).

**Equipe de Revisão Sistemática:** Reem Mustapha, Abdallah Al Alayli, Romina Brignardello, Sara Jdiaa, Veena Manja (Centro Médico da Universidade de Kansas, Kansas, EUA).

**Grupo de Revisão Externa:** A OMS agradece as contribuições das seguintes pessoas que fizeram a revisão por pares da versão preliminar da diretriz:

Mabel Aoun, Antoinette Péchère Bertschi, Jennifer Cohn, Prabhdeep Kaur, Daniel T. Lackland, Venus Mushininga, Marcelo Orias e Xin Hua Zhang.

Agradecemos o apoio técnico prestado durante todo o processo por Rebekah Thomas, da Secretaria do Comitê de Revisão de Diretrizes da OMS, e Nathan Ford, Presidente do Comitê de Revisão de Diretrizes. Agradecemos também a Alma Alic, do Departamento de *Compliance*, Gerenciamento de Risco e Ética, por seu apoio na avaliação das declarações de interesse. Sheila Nakpil, do Departamento de DNT, prestou apoio logístico.

A OMS gostaria de agradecer os comentários das pessoas com experiências vividas como hipertensas que ouvimos por meio de consultas durante a elaboração desta diretriz.

# Siglas e abreviações

ACE1	enzima conversora de angiotensina 1
ACE2	enzima conversora de angiotensina 2
BB	betabloqueador
BCC	bloqueador de canais de cálcio
BRA	bloqueador do receptor de angiotensina II
CRE	Escritório de <i>Compliance</i> , Gerenciamento de Risco e Ética da OMS
CV	cardiovascular
DAC	doença arterial coronariana
DCV	doença cardiovascular
DI	declaração de interesse
DM	diabetes mellitus
DNT	doença não transmissível
DRC	doença renal crônica
DRET	doença renal em estágio terminal
EACM	evento adverso cardiovascular maior
ECG	eletrocardiograma
GDD	Grupo de Desenvolvimento da Diretriz
GRADE	Classificação de Análises, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações
GRE	Grupo de Revisão Externa
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HVE	hipertrofia ventricular esquerda
IECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina
IM	infarto do miocárdio
LME	Lista de Medicamentos Essenciais
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAR	país de alta renda
PAS	pressão arterial sistólica
PBMR	país de baixa e média renda
PBR	país de baixa renda
PEN	pacote de intervenções essenciais da OMS contra DNT
PICO	população, intervenção, comparação, desfecho
PMR	país de média renda
QALY	ano de vida ajustado pela qualidade
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
TAS	trabalhador da atenção à saúde (não médico)

# Resumo executivo

A cada ano, as doenças cardiovasculares são responsáveis por mais mortes que qualquer outra causa. Mais de três quartos das mortes relacionadas a cardiopatias e acidente vascular cerebral ocorrem em países de baixa e média renda. A hipertensão arterial – ou elevação da pressão arterial – é um problema sério de saúde que leva a um aumento significativo do risco de doenças cardíacas, encefálicas, renais e outras. Pode ser definida com base em níveis específicos de pressão arterial sistólica e diastólica ou pelo relato de uso de medicamentos anti-hipertensivos. Estima-se que 1,4 bilhão de pessoas em todo o mundo tenham hipertensão, que só está controlada em 14% delas. No entanto, existem opções de tratamento custo-efetivas.

Nesta diretriz, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apresenta orientações globais de saúde pública baseadas nas evidências mais atuais e pertinentes acerca do início do tratamento farmacológico da hipertensão em adultos. As recomendações destinam-se a adultos não gestantes com diagnóstico apropriado de hipertensão e orientados com relação a modificações do estilo de vida.

A diretriz contém novas recomendações sobre o limiar para o início do tratamento farmacológico da hipertensão, os intervalos de acompanhamento, a meta pressórica a ser alcançada para controle e orientações sobre quais profissionais da saúde podem iniciar o tratamento. Além disso, oferece subsídios para a decisão de iniciar o tratamento com monoterapia, terapia dupla ou combinação em comprimido único e orienta os países na escolha de medicamentos e algoritmos de controle da hipertensão para suas diretrizes nacionais de manejo da hipertensão.

A diretriz foi elaborada de acordo com o Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da OMS. Resumidamente, o Grupo Diretor da OMS, em colaboração com o Grupo de Desenvolvimento da Diretriz, formulou perguntas de pesquisa e classificou uma série de desfechos para identificar quais eram críticos para a elaboração da diretriz.

Os conflitos de interesse foram tratados de acordo com a atual política de *Compliance*, Gerenciamento de Risco e Ética (CRE) e solicitou-se que todos os membros do GDD preenchessem os formulários habituais de Declaração de Interesses (DI) da OMS, que foram analisados. A partir de uma revisão de revisões sistemáticas das evidências, criaram-se tabelas com resumos dos resultados segundo o método de Classificação de Análises, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações (GRADE). O Grupo de Desenvolvimento da Diretriz formulou recomendações, levando em conta a certeza das evidências; o equilíbrio entre efeitos desejáveis e indesejáveis; as necessidades de recursos e a custo-efetividade; a equidade em saúde; a aceitabilidade, os valores e as preferências dos pacientes; e a viabilidade.

## Recomendações

### 1. RECOMENDAÇÃO SOBRE O LIMIAR DE PRESSÃO ARTERIAL PARA INÍCIO DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A OMS recomenda o início do tratamento farmacológico anti-hipertensivo em pessoas com diagnóstico confirmado de hipertensão e pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg.

*Recomendação forte, nível de certeza moderado a alto.*

A OMS recomenda o tratamento farmacológico anti-hipertensivo em pessoas com doença cardiovascular e pressão arterial sistólica de 130-139 mmHg.

*Recomendação forte, nível de certeza moderado a alto.*

A OMS sugere o tratamento farmacológico anti-hipertensivo em pessoas sem doença cardiovascular, mas com alto risco cardiovascular, diabetes mellitus ou doença renal crônica, e pressão arterial sistólica de 130-139 mmHg.

*Recomendação condicional, nível de certeza moderado a alto.*

## 2. RECOMENDAÇÃO SOBRE EXAMES LABORATORIAIS

Ao iniciar o tratamento farmacológico da hipertensão, a OMS sugere a realização de exames para rastreamento de comorbidades e hipertensão secundária, mas somente quando esses exames não adiares ou impedirem o início do tratamento.

*Recomendação condicional, nível de certeza baixo.*

## 3. RECOMENDAÇÃO SOBRE A AVALIAÇÃO DO RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

A OMS sugere a avaliação do risco de doença cardiovascular no início ou após o início do tratamento farmacológico da hipertensão, mas somente quando isso for viável e não adiar o tratamento.

*Recomendação condicional, nível de certeza baixo.*

## 4. RECOMENDAÇÃO SOBRE CLASSES FARMACOLÓGICAS A SEREM USADAS COMO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

Para adultos com hipertensão que necessitem de tratamento farmacológico, a OMS recomenda o uso de qualquer uma destas três classes de medicamentos anti-hipertensivos como tratamento inicial:

1. diuréticos tiazídicos e similares;
2. inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)/ bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA);
3. bloqueadores de canais de cálcio (BCC) di-hidropiridínicos de ação prolongada.

*Recomendação forte, nível de certeza alto.*

## 5. RECOMENDAÇÃO SOBRE TERAPIA COMBINADA

No caso de adultos hipertensos que necessitem de tratamento farmacológico, a OMS sugere como tratamento inicial a terapia combinada, de preferência em comprimido único (para melhorar a adesão e a persistência). Os medicamentos anti-hipertensivos usados em combinação terapêutica devem ser escolhidos dentre estas três classes farmacológicas: diuréticos (tiazídicos ou similares), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)/ bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) e bloqueadores de canais de cálcio (BCC) di-hidropiridínicos de ação prolongada.

*Recomendação condicional, nível de certeza moderado.*

## 6. RECOMENDAÇÕES SOBRE A META DE PRESSÃO ARTERIAL

A OMS recomenda como meta uma pressão arterial <140/90 mmHg no tratamento de todos os pacientes hipertensos sem comorbidades.

*Recomendação forte, nível de certeza moderado.*

A OMS recomenda como meta uma pressão arterial sistólica <130 mmHg no tratamento de pacientes hipertensos com doença cardiovascular (DCV).

*Recomendação forte, nível de certeza moderado.*

A OMS sugere como meta uma pressão arterial sistólica <130 mmHg no tratamento de pacientes hipertensos de alto risco (com alto risco de DCV, diabetes mellitus, doença renal crônica).

*Recomendação condicional, nível de certeza moderado.*

## **7. RECOMENDAÇÕES SOBRE A FREQUÊNCIA DA AVALIAÇÃO**

A OMS sugere o acompanhamento mensal após o início ou a modificação dos medicamentos anti-hipertensivos até que os pacientes alcancem a meta.

*Recomendação condicional, nível de certeza baixo.*

A OMS sugere um acompanhamento a cada 3 a 6 meses dos pacientes com pressão arterial controlada.

*Recomendação condicional, nível de certeza baixo.*

## **8. RECOMENDAÇÃO SOBRE TRATAMENTO POR PROFISSIONAIS NÃO MÉDICOS**

A OMS sugere que o tratamento farmacológico da hipertensão pode ser oferecido por profissionais não médicos, como farmacêuticos e enfermeiros, desde que sejam cumpridas as seguintes condições: treinamento adequado, autoridade para prescrição, protocolos específicos de manejo e supervisão médica.

*Recomendação condicional, nível de certeza baixo.*



# 1 Introdução

A cada ano, as doenças cardiovasculares são responsáveis por mais mortes que qualquer outra causa. Mais de três quartos das mortes relacionadas a cardiopatias e acidente vascular cerebral ocorrem em países de baixa e média renda (1). A pressão arterial (PA) é a força exercida pelo sangue circulante contra as paredes das artérias, os principais vasos sanguíneos do corpo. O registro é feito por meio de dois números. O primeiro número (pressão sistólica) indica a pressão nos vasos sanguíneos quando o coração se contrai ou bate, enquanto o segundo (pressão diastólica) corresponde à pressão nos vasos quando o coração repousa entre os batimentos. A hipertensão arterial sistêmica – ou pressão alta – é um problema sério de saúde que leva a um aumento significativo do risco de doenças no coração, encéfalo, rins e outros órgãos (2). Pode ser definida com base em níveis específicos de pressão arterial sistólica e diastólica ou pelo relato de uso de medicamentos anti-hipertensivos. Estima-se que 1,4 bilhão de pessoas em todo o mundo tenham hipertensão, que só está controlada em 14% delas (2). No entanto, existem opções de tratamento custo-efetivas.

A última diretriz da Organização Mundial da Saúde (OMS) específica sobre hipertensão arterial foi publicada há mais de 20 anos – em 1999 – e está desatualizada. Em 2007, uma diretriz abrangente sobre risco cardiovascular incluiu algumas recomendações sobre hipertensão, mas estas também precisam de revisão e atualização diante das novas evidências e práticas (3). Há necessidade de orientação principalmente sobre algumas questões polêmicas, como o momento de início do tratamento e a conveniência de realizar exames laboratoriais e avaliar o risco cardiovascular antes de iniciar o tratamento. Na última década, a OMS inseriu o diagnóstico e o manejo da hipertensão em sua abordagem ao risco cardiovascular total como parte do pacote de intervenções essenciais da OMS (PEN, na sigla em inglês) para doenças não transmissíveis (DNT) de 2007, 2010 e 2013. Entretanto, essa abordagem não incluiu os avanços mais recentes do tratamento farmacológico.

A Lista de Medicamentos Essenciais (LME) da OMS identifica todas as classes de fármacos anti-hipertensivos – inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e diuréticos tiazídicos – como essenciais. Em junho de 2019, as combinações de anti-hipertensivos em comprimido único foram incluídas na LME. Esse é um motivo a mais para a avaliação de todas as classes de fármacos anti-hipertensivos, bem como das combinações em comprimido único, nesta diretriz.

## Escopo e objetivos da diretriz de hipertensão

A diretriz de hipertensão 2021 da OMS tem como objetivo oferecer as orientações globais de saúde pública baseadas em evidências mais atuais e pertinentes acerca do início do tratamento farmacológico da hipertensão em adultos. As recomendações destinam-se à população hipertensa adulta, não gestante, em geral.

Embora vários países e sociedades profissionais tenham diretrizes sobre hipertensão, essas são específicas para a população daquele país ou para o contexto ou público específico daquela sociedade profissional. Mudanças recentes no manejo da hipertensão, como o abandono do uso de betabloqueadores como tratamento de primeira linha ou o aumento das pesquisas e da adoção de terapias combinadas e combinações em comprimido único, são outros motivos para uma nova orientação. *A Diretriz para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial em adultos* será a primeira diretriz global sobre o tema publicada nas duas últimas décadas, e será de interesse específico dos países de baixa e média renda (PBMR).

A diretriz contém novas recomendações sobre o limiar para o início do tratamento farmacológico da hipertensão, os intervalos de acompanhamento, a meta pressórica a ser alcançada para controle e quais profissionais de saúde podem iniciar o tratamento. Além disso, oferece subsídios para a decisão de iniciar o tratamento com monoterapia, terapia dupla ou terapia combinada em comprimido único, e orienta os países na escolha de medicamentos anti-hipertensivos para suas diretrizes nacionais de manejo da hipertensão.

Esta diretriz substituirá as orientações contidas nos módulos *Evidências: protocolos de tratamento baseados em evidências e risco: manejo da DCV baseado no risco* do pacote técnico HEARTS, assim como as orientações relativas ao limiar para início do tratamento e à farmacoterapia anti-hipertensiva preferida do pacote PEN da OMS.

A diretriz não trata da aferição da pressão arterial nem do diagnóstico de hipertensão. O tema abordado é a farmacoterapia em pessoas com diagnóstico “confirmado” de hipertensão (por exemplo: ao se constatar um aumento da pressão arterial em dois dias diferentes).

Embora esta diretriz não aborde os fatores de risco modificáveis para hipertensão, como alimentação não saudável, sedentarismo, tabagismo e uso de álcool, sobrepeso e obesidade, um plano de tratamento abrangente da hipertensão deve incluir o enfrentamento desses fatores de risco por meio de modificações do estilo de vida e outras intervenções (2).

Entre os métodos não farmacológicos de tratamento ou prevenção da hipertensão estão:

- reduzir a ingestão de sal (para menos de 5 g/dia);
- comer mais frutas e hortaliças;
- praticar atividade física com regularidade;
- evitar o tabagismo;
- reduzir o consumo de álcool;
- limitar a ingestão de alimentos ricos em gorduras saturadas; e
- eliminar ou reduzir o consumo de gorduras trans (2).

A diretriz não aborda as crises hipertensivas, pois se concentra no manejo crônico da pressão arterial na atenção de rotina.

Os objetivos da diretriz de hipertensão são:

- estabelecer um limiar de pressão arterial para o início do tratamento anti-hipertensivo;
- determinar se há necessidade de exames complementares ou avaliação de risco cardiovascular antes de iniciar o tratamento da hipertensão;
- especificar os fármacos com os quais se deve iniciar o tratamento;
- determinar a necessidade de iniciar o tratamento com monoterapia, terapia dupla ou combinações em comprimido único;
- estabelecer metas para o controle da pressão arterial na hipertensão;
- estabelecer intervalos para acompanhamento de pacientes hipertensos; e
- determinar como os profissionais de saúde não médicos podem participar do manejo da hipertensão.

## **Público-alvo**

### **Público principal**

Médicos e outros profissionais de saúde em todos os níveis da atenção.

### **Público secundário**

Gestores de programas nacionais de DNT/DCV, comunidade acadêmica da área de atenção à saúde, formuladores de políticas que estejam preparando recomendações de práticas, estudantes e fabricantes de medicamentos anti-hipertensivos.

# 2 Método de elaboração da diretriz

## 2.1 Colaboradores da diretriz

A OMS criou três grupos com o objetivo de elaborar a diretriz de hipertensão:

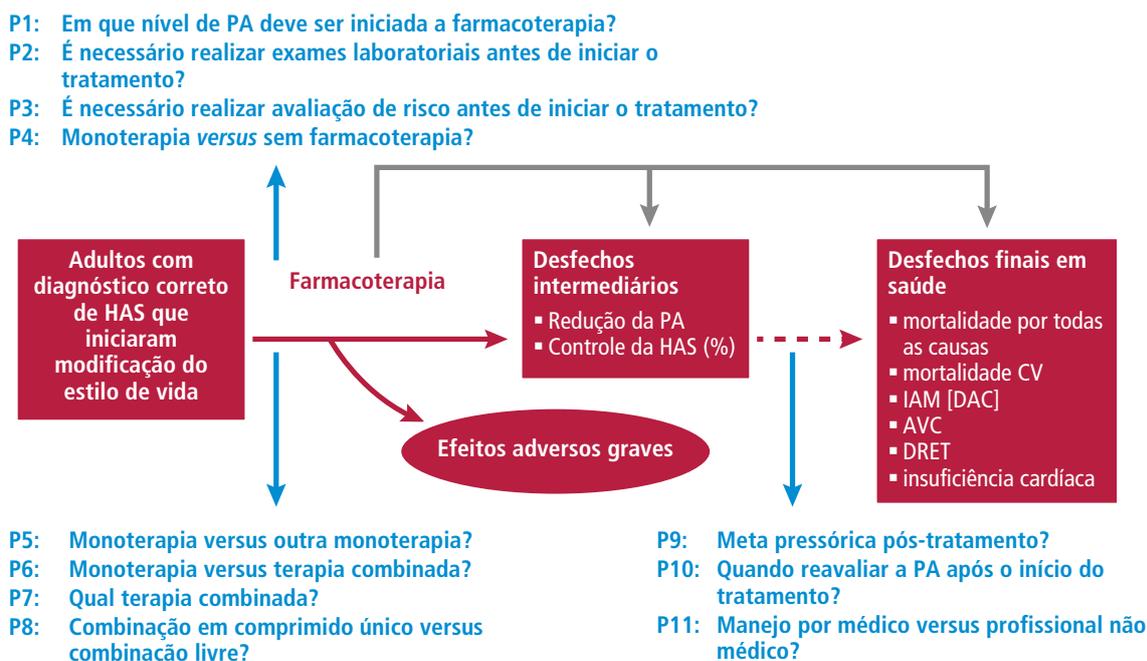
1. Um Grupo Diretor interno da OMS para coordenar o processo de elaboração da diretriz.
2. Um Grupo de Desenvolvimento da Diretriz (GDD) – composto por médicos especialistas em hipertensão arterial sistêmica (HAS), nefrologistas, cardiologistas, farmacêuticos, enfermeiros, pesquisadores, comunidade acadêmica, formuladores de políticas e representantes de grupos de pacientes – para examinar as evidências e formular recomendações. A OMS selecionou os membros do GDD com base na especialização pertinente, mas levou em conta também a representação apropriada por região e sexo.
3. Um Grupo de Revisão Externa (GRE) – composto por especialistas técnicos, representantes de grupos de pacientes hipertensos e ministérios da saúde de países com poucos recursos – para fazer a revisão por pares da diretriz e garantir que as recomendações estivessem de acordo com as atuais necessidades mundiais.

O Anexo 1 contém uma lista dos colaboradores de cada grupo. O Anexo 2 descreve o processo de declaração e gestão de conflitos de interesse.

## 2.2 Estrutura analítica e PICO

Em julho de 2019, o GDD realizou uma primeira reunião em Genebra para estabelecer o escopo e as perguntas PICO (população, intervenção, comparação, desfecho) da diretriz. De início, o GDD criou uma estrutura analítica (Figura 1) que demonstra o impacto das intervenções nos desfechos intermediários e finais e expõe a ordem das perguntas essenciais para sua melhor visualização e posicionamento ao longo da trajetória clínica dos pacientes. Depois disso, e de uma análise preliminar de delimitação do escopo e discussão entre o grupo diretor e o metodologista, elaboraram-se as perguntas PICO, que foram objeto de exame, deliberação, aprimoramento e votação durante a reunião.

Figura 1 – Estrutura analítica para o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos



## 2.3 Classificação da importância dos desfechos

Os membros do Grupo Diretor da OMS, em consulta com o GDD e o metodologista, elaboraram uma lista dos desfechos terapêuticos mais pertinentes para a atenção a pessoas hipertensas. Depois, o GDD os classificou em uma escala de 1 a 9 e indicou se considerava cada desfecho crítico (7-9), importante (4-6) ou sem importância (1-3) para a tomada de decisão. As pontuações médias são apresentadas no Anexo 3.

## 2.4 Revisões de evidências

O Grupo Diretor da OMS, com a participação do GDD, delimitou o escopo da diretriz e identificou 11 perguntas no formato de população, intervenção, comparação e desfechos (PICO) para orientar a pesquisa de revisões sistemáticas (Anexo 4). Onze revisões de revisões sistemáticas informaram o processo de elaboração da diretriz. Realizou-se uma pesquisa sistemática nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library e Epistemonikos para identificar revisões sistemáticas publicadas a partir de 2015 que respondessem às perguntas PICO. Em seguida, as revisões sistemáticas apropriadas foram avaliadas com base nos seguintes critérios:

- metodologia, avaliada pela ferramenta AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) de avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas;
- grau de correspondência direta com as perguntas PICO;
- existência de informações suficientes para avaliar a certeza das evidências (p. ex., tabelas com características dos estudos incluídos, avaliação do risco de viés no âmbito do estudo, resultados de metanálises em gráficos de floresta);
- apresentação de evidências em subgrupos de interesse – p. ex., pacientes com diabetes mellitus (DM), doença cardiovascular (DCV), doença renal crônica (DRC) etc.; e
- data da revisão mais recente para assegurar o uso das evidências mais atualizadas.

A Equipe de Revisão Sistemática priorizou as revisões mais úteis para cada pergunta, comparação, desfecho e subpopulação nas perguntas e incluiu tantas revisões quantas foram necessárias para a abordagem abrangente de cada pergunta. (O Anexo A na internet contém detalhes sobre os termos de busca e a estratégia utilizada.) Nenhuma revisão foi atualizada.

Duas perguntas (PICO 2 e 10, ver Anexo 4) não haviam sido abordadas em revisões sistemáticas e, portanto, usaram-se evidências de estudos primários. Nesse caso, a Equipe de Revisão Sistemática analisou a lista de estudos usados em diretrizes existentes, consultou o GDD e especialistas no assunto e procurou estudos primários.

Ao todo, foram incluídas 159 revisões sistemáticas e 17 estudos primários. A maioria consistia em revisões sistemáticas tradicionais nas quais os autores fizeram metanálises pareadas, enquanto nove analisavam dados de pacientes individuais. A Equipe de Revisão Sistemática também identificou várias metanálises em rede publicadas. (Consulte o Anexo A na internet para obter todos os detalhes.)

A maioria das revisões incluídas foi considerada de alta certeza na avaliação pela ferramenta AMSTAR. Os detalhes do processo de seleção, e as revisões e estudos incluídos para cada pergunta PICO, são apresentados no Anexo A na internet.

Outra revisão de revisões sistemáticas foi realizada com o objetivo de identificar revisões sistemáticas para informar outros critérios de decisão na estrutura de evidência à decisão, incluindo valores das pessoas, recursos, aceitabilidade, viabilidade e equidade, apresentados no Anexo A na internet. Essa revisão foi reforçada por estudos primários identificados por membros do GDD e concentrou-se em evidências que informam o manejo da HAS em contextos de baixa e média renda.

## 2.5 Certeza das evidências e força das recomendações

O GDD classificou a certeza das evidências e formulou as recomendações com auxílio do sistema de Classificação de Análises, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações (GRADE, na sigla em inglês) (4). Ao fazer recomendações, o sistema GRADE define a certeza de um conjunto de evidências como “o grau de nossa confiança de que as estimativas de um efeito são suficientes para respaldar determinada decisão ou recomendação” (5).

Os membros do GDD, com a ajuda do metodologista, criaram perfis de evidências para resumir estimativas relativas e absolutas dos efeitos e uma avaliação da certeza das evidências. Com o auxílio da ferramenta *online* GRADEpro (<https://gradepr.org>), elaborou-se um perfil de evidências para cada comparação feita em uma pergunta PICO. Nos casos em que havia revisões sistemáticas acerca dos efeitos relativos em subpopulações específicas, elaboraram-se perfis de evidências separados para cada subpopulação.

De acordo com o sistema GRADE, a certeza das evidências pode ser alta, moderada, baixa ou muito baixa. As evidências oriundas de ensaios controlados randomizados – que constituíram quase a totalidade dos estudos incluídos nesta diretriz – iniciam a avaliação como evidências de alta certeza, mas podem ser rebaixadas em razão de risco de viés, inconsistência, imprecisão, evidências indiretas e viés de publicação.

A Tabela 1 apresenta uma explicação dos diferentes níveis de certeza das evidências (5).

Tabela 1 Certeza das evidências e suas implicações

Nível de certeza	Definição
Alto	Há forte confiança de que o efeito verdadeiro se aproxima do efeito estimado.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado. (O efeito verdadeiro tende a estar próximo do efeito estimado, mas existe uma possibilidade de que seja consideravelmente diferente.)
Baixo	A confiança no efeito estimado é limitada. (O efeito verdadeiro pode ser consideravelmente diferente do efeito estimado.)
Muito baixo	A confiança no efeito estimado é muito pequena. (O efeito verdadeiro tende a ser consideravelmente diferente do efeito estimado.)

A força das recomendações reflete o grau de confiança do GDD de que os efeitos desejáveis (p. ex., desfechos benéficos para a saúde) das recomendações superam os efeitos indesejáveis (p. ex., efeitos adversos). A força das recomendações nesta diretriz foi classificada em duas categorias:

**Uma recomendação forte** é aquela na qual o GDD estava confiante de que os efeitos desejáveis da adesão à recomendação superam os efeitos indesejáveis.

**Uma recomendação fraca ou condicional** é aquela na qual o GDD concluiu que os efeitos desejáveis da adesão à recomendação provavelmente superam os efeitos indesejáveis, mas não estava confiante nessa composição.

## 2.6 Decisão sobre as recomendações

O GDD reuniu-se em quatro sessões virtuais em fevereiro de 2021. Na reunião, foram apresentadas revisões sistemáticas e tabelas GRADE. A formulação de recomendações e sua força foram facilitadas pelo presidente e respaldadas pelo metodologista, com o objetivo de alcançar o consenso unânime. Embora o plano fosse a aprovação por maioria simples, houve consenso pleno em relação a todas as recomendações.

O GDD usou tabelas de “evidência à decisão” a fim de orientar o processo de elaboração das recomendações. Essas tabelas abrangiam certeza das evidências, equilíbrio entre efeitos desejáveis e indesejáveis, valores, uso de recursos e custo-efetividade, equidade, aceitabilidade e viabilidade. As tabelas estão disponíveis no Anexo B na internet, e os perfis de evidências completos, no Anexo A na internet. O Grupo Diretor da OMS tomou nota das observações feitas pelos membros do Grupo de Revisão Externa e avaliou sua inclusão na diretriz final. Algumas estruturas de evidência à decisão foram consolidadas para oferecer recomendações mais práticas e implementáveis do ponto de vista do usuário final; desse modo, as 11 perguntas levaram à formulação de oito recomendações.

## 2.7 Financiamento

A elaboração desta diretriz foi apoiada financeiramente pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA e pela Organização Mundial da Saúde.

# 3 Recomendações

## 3.1 Limiar de pressão arterial para início de tratamento farmacológico

### 1. RECOMENDAÇÃO SOBRE O LIMIAR DE PRESSÃO ARTERIAL PARA INÍCIO DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A OMS recomenda o início do tratamento farmacológico anti-hipertensivo em pessoas com diagnóstico confirmado de hipertensão e pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg.

*Recomendação forte, nível de certeza moderado a alto.*

A OMS recomenda o tratamento farmacológico anti-hipertensivo em pessoas com doença cardiovascular e pressão arterial sistólica de 130-139 mmHg.

*Recomendação forte, nível de certeza moderado a alto.*

A OMS sugere o tratamento farmacológico anti-hipertensivo em pessoas sem doença cardiovascular, mas com alto risco cardiovascular, diabetes mellitus ou doença renal crônica, e pressão arterial sistólica de 130-139 mmHg.

*Recomendação forte, nível de certeza moderado a alto.*

Observações sobre a implementação:

- O início do tratamento farmacológico da HAS deve se dar no prazo máximo de quatro semanas após o diagnóstico. Se a pressão arterial estiver elevada (p. ex., pressão sistólica  $\geq 160$  mmHg ou pressão diastólica  $\geq 100$  mmHg) ou se houver indícios de lesão de órgão-alvo, o tratamento deve ser iniciado imediatamente.

### Evidências e justificativa

O GDD examinou evidências de 14 revisões sistemáticas pertinentes que resumiram dados de grande número de ensaios randomizados, dos quais participaram mais de 120.000 adultos (Anexo A na internet). São apresentados resumos de evidências relativos à população em geral e às populações de maior risco – com diabetes (DM), doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral prévio –, bem como a vários limiares de pressão arterial sistólica (PAS) (Anexo A na internet).

Os benefícios previstos de uma meta pressórica mais baixa (PAS de 140 mmHg na população geral e de 130 mmHg em uma população de alto risco) foram redução de eventos de mortalidade, mortalidade cardiovascular, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio (IM) e insuficiência cardíaca. Na maioria das vezes, os danos previstos foram efeitos colaterais sem gravidade, e alguns foram um desfecho substituto, como uma elevação da creatinina que pode não ter relevância clínica. Em média, o tratamento foi associado a uma redução de mortes e eventos cardiovasculares que variou de 5 a 10/1.000 e a danos numa faixa de 20 a 30/1.000. Os benefícios foram a redução de eventos graves com considerável morbimortalidade, enquanto a maioria dos danos não teve relevância clínica.

Em resumo, os benefícios previstos foram grandes e superaram claramente os danos. A certeza geral variou de moderada a alta, de acordo com o nível de PA e o fármaco usado.

### Considerações da evidência à decisão

A importância da terapia anti-hipertensiva é bem aceita pela maioria dos pacientes, prestadores de serviços de saúde, sistemas de saúde, sociedades profissionais e agências governamentais. Do ponto de vista

do paciente, a prevenção de eventos cardiovasculares é muito valorizada. Entretanto, algumas pessoas que atendem aos critérios para o tratamento anti-hipertensivo podem não procurar atendimento, podem deixar o acompanhamento ou podem receber uma prescrição, mas não seguir o tratamento. Este pode ser considerado de baixo valor por um paciente assintomático, a menos que a pessoa esteja convencida de que os possíveis ganhos de saúde a longo prazo valem o inconveniente dos efeitos colaterais imediatos (6). A percepção de um custo-benefício desfavorável por parte do paciente pode ser exacerbada pela necessidade de pagar do próprio bolso por consultas ou medicamentos. Portanto, o GDD considerou que, embora haja uma variabilidade importante nos valores das partes interessadas, em geral o início de tratamento com medicamentos anti-hipertensivos tende a ser amplamente viável e aceitável. Uma vez que entre as barreiras no acesso ao tratamento da HAS em áreas de baixa renda estão o baixo letramento em saúde dos pacientes, a ausência de proteção financeira e a limitação de recursos (7), o GDD considerou provável que o tratamento da HAS reduza as desigualdades em saúde.

Em termos de custos e necessidade de recursos, o GDD reconheceu a variabilidade de acordo com a estrutura do sistema de saúde pública e a situação econômica dos países. Outros custos, incluindo recursos humanos e medicamentos, foram considerados moderados em face dos benefícios. Existem diversas fontes sobre a custo-efetividade em vários países, como Argentina, Nigéria, EUA e Reino Unido (8, 9, 10, 11, 12, 13), e acerca de limiares menores e indivíduos de maior risco (14, 15, 16). A maioria das estimativas de custo-efetividade ficou abaixo de USD 1.000 por ano de vida ajustado pela incapacidade (DALY) evitado — bem abaixo do PIB *per capita* médio de USD 2.188 nos países de baixa e média renda em 2017 (17), sugerindo que a custo-efetividade poderia ser alta nesse grupo de países. O estudo de Kostova demonstrou que o tratamento da HAS (tratamento de todos com PA  $\geq$ 140/90 mmHg) é custo-efetivo e o “melhor negócio” em matéria de intervenção (8). O tratamento de pacientes de alto risco ou com DCV e pressão arterial inicial de 130-139 mmHg mostrou-se custo-efetivo, mas não houve economia de gastos (análises de custo-efetividade SPRINT) (15); o valor depende da manutenção do efeito da intervenção por mais de cinco anos.

### 3.2 Exames laboratoriais antes e durante o tratamento farmacológico

#### 2. RECOMENDAÇÃO SOBRE EXAMES LABORATORIAIS

Ao iniciar a farmacoterapia anti-hipertensiva, a OMS sugere a realização de exames para rastreamento de comorbidades e hipertensão secundária, mas somente quando esses exames não adiaressem ou impedirem o início do tratamento.

*Recomendação condicional, nível de certeza baixo.*

Observações sobre a implementação:

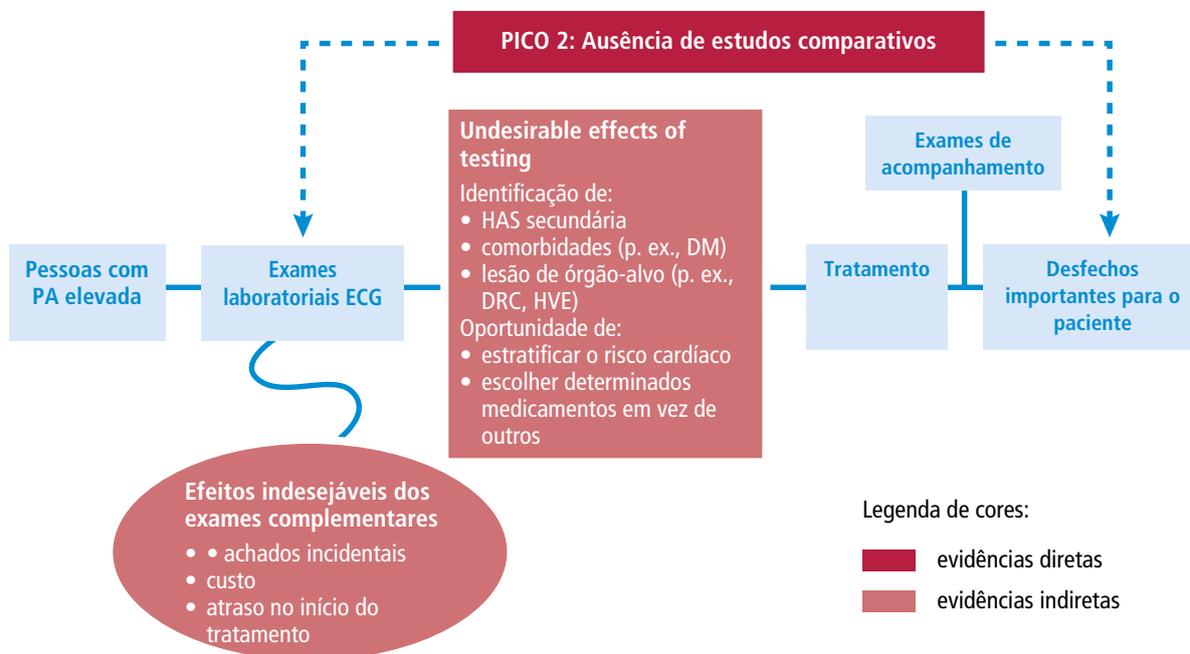
- Entre os exames sugeridos estão dosagem sérica de eletrólitos e creatinina, lipidograma, HbA1C ou glicemia de jejum, exame de urina com tira reagente e eletrocardiograma (ECG).
- Em áreas com poucos recursos ou ambientes não clínicos, nos quais a realização de exames possa não ser possível em razão dos custos adicionais e da falta de acesso a laboratórios e ECG, o tratamento não deve ser adiado; os exames podem ser feitos posteriormente.
- Alguns medicamentos, como os bloqueadores de canais de cálcio (BCC) di-hidropiridínicos de ação prolongada, são mais adequados para iniciar o tratamento sem realizar exames que os diuréticos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)/bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA).

#### Evidências e justificativa

Não se identificaram estudos comparativos que avaliassem várias estratégias de exames laboratoriais antes do início do tratamento anti-hipertensivo, apesar da pesquisa na literatura. Portanto, buscaram-se evidências indiretas para avaliar essa questão. Uma estrutura analítica foi criada para conceitualizar a justificativa da realização de exames complementares, como exames laboratoriais e eletrocardiograma (ECG), nesse contexto (ver Figura 2). Essa estrutura identificou as quatro razões mais importantes para a

realização de exames, quais sejam: diagnóstico de HAS secundária, identificação de comorbidades (p. ex., DM), identificação de lesão de órgão-alvo – p. ex., doença renal crônica (DRC) ou hipertrofia ventricular esquerda (HVE) – e estratificação do risco cardíaco.

Figura 2 – Estrutura para análise



Em termos de HAS secundária, vários estudos sugerem uma prevalência de 5% a 10% em pacientes com diagnóstico de HAS e uma prevalência maior, de 10% a 30%, em pacientes com PA muito elevada (p. ex., acima de 175/115 mmHg) ou HAS resistente ao tratamento (18, 19, 20). Também são comuns morbidades e lesões de órgão-alvo que poderiam ser identificadas nos exames complementares de pacientes hipertensos. Uma estimativa indica que 23%, 24% e 39% dos pacientes com diagnóstico de HAS têm, respectivamente, uma, duas e três ou mais comorbidades. As comorbidades comuns em pacientes hipertensos que podem ser detectadas por exames laboratoriais são hiperlipidemia e diabetes, cuja prevalência é respectivamente de 56% e 27% (21). A realização de exames complementares no momento de iniciar os medicamentos anti-hipertensivos ou para o monitoramento subsequente também pode identificar pacientes que apresentam alguns eventos adversos após o tratamento (p. ex., hiperpotassemia e lesão renal aguda), assim constituindo uma justificativa para esses exames. Os exames complementares tiveram ainda a vantagem de identificar indicações convincentes para a escolha de determinados medicamentos em vez de outros. Por exemplo, a identificação de diabetes favoreceria o uso de IECA/BRA, e a identificação de hiponatremia levaria a não prescrever diuréticos. Em geral, os efeitos desejáveis dos exames foram considerados pelo menos moderados.

A estrutura também identificou os efeitos mais indesejáveis da realização de exames complementares, a saber, o atraso do início do tratamento, o custo e os achados incidentais. O adiamento do tratamento foi considerado a questão mais importante, pois pode levar à perda de acompanhamento do paciente e a possíveis desfechos adversos cardiovasculares (CV). Os achados incidentais nos exames foram avaliados como menos importantes. Os efeitos indesejáveis foram considerados de menor magnitude. Em suma, os efeitos desejáveis tendem a superar os indesejáveis. A certeza das evidências sobre o desfecho foi considerada muito baixa em razão de sérias preocupações com a natureza indireta das evidências.

### Considerações da evidência à decisão

Há incerteza sobre os valores e as preferências dos pacientes em relação à realização de exames antes de iniciar o tratamento da HAS. O custo de exames como dosagem de eletrólitos, creatinina, lipidograma, glicose, HbA1C, teste de urina com tira reagente e ECG é pequeno em relação ao custo total do tratamento e das

complicações da HAS (22). Entretanto, esse custo pode ter um grande impacto em locais com menos recursos. Além disso, se forem acrescentados outros exames, como ECG ou monitoramento ambulatorial da PA de 24 horas, o custo pode se tornar uma barreira (23). Não se sabe se os exames levariam a uma economia ou se seriam custo-efetivos. Os exames foram considerados aceitáveis pela maioria das partes interessadas, sobretudo pacientes e prestadores de serviços de saúde e, em menor grau, pelos controladores dos sistemas de saúde. A exigência de exames complementares antes de iniciar os medicamentos anti-hipertensivos pode exacerbar iniquidades em saúde e ser inviável em locais de poucos recursos.

### 3.3 Avaliação do risco de doenças cardiovasculares como orientação para o início de medicamentos anti-hipertensivos

#### 3. RECOMENDAÇÃO SOBRE A AVALIAÇÃO DO RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

A OMS sugere a avaliação do risco cardiovascular no início ou após o início do tratamento farmacológico da hipertensão, mas somente quando isso for viável e não adiar o tratamento.

*Recomendação condicional, nível de certeza baixo.*

Observações sobre a implementação:

- A maioria dos pacientes com PAS  $\geq 140$  mmHg ou PAD  $\geq 90$  mmHg é de alto risco e tem indicação de tratamento farmacológico; não é necessário avaliar o risco de doença cardiovascular (DCV) antes de iniciar o tratamento. A avaliação do risco de DCV é mais importante para orientar decisões sobre o início da farmacoterapia anti-hipertensiva em pessoas com PAS mais baixa (130-139 mmHg). Nas pessoas hipertensas, é imprescindível identificar e tratar apropriadamente outros fatores de risco a fim de diminuir o risco cardiovascular total.
- Existem muitos sistemas de avaliação do risco de DCV. Na ausência de uma equação calibrada para a população local, a escolha deve depender dos recursos disponíveis, da aceitabilidade e da viabilidade da aplicação.
- Sempre que a avaliação de risco for uma ameaça ao início tempestivo do tratamento anti-hipertensivo e/ou ao acompanhamento do paciente, deve ser adiada e incluída na estratégia de acompanhamento, em vez de ser usada como primeiro passo para indicar o tratamento.

#### Evidências e justificativa

As evidências mais diretas provêm de uma metanálise de dados de pacientes individuais feita por Karmali, que comparou o número de eventos adversos cardiovasculares maiores (EACM) ocorridos em cinco anos quando se usou uma estratégia de avaliação do risco de DCV (com base em idade, sexo, índice de massa corporal, pressão arterial, tratamento anti-hipertensivo anterior, tabagismo, diabetes mellitus e história de DCV) versus somente os níveis de PA para determinar que pacientes seriam tratados (24). Essa análise sugeriu que a avaliação de risco pode evitar 310 EACM em 1.000 pessoas em cinco anos, o que o GDD considerou um benefício moderado a grande. Entretanto, essas evidências foram indiretas por muitas razões, incluindo o fato de que o efeito dependia da PA inicial (os gráficos divergem em níveis mais altos de PA, em comparação com o início de medicamentos sem avaliação de risco) e de que esses ensaios não randomizaram os pacientes para as duas estratégias exploradas na pergunta PICO 3 (ver Anexo 4). Além disso, essas evidências não devem sugerir que pessoas com risco intermediário não teriam benefícios importantes com o tratamento.

Não havia evidências dos efeitos indesejáveis previstos ao iniciar o tratamento com base na avaliação do risco cardiovascular. Entretanto, a demora no início do manejo da HAS e a perda de acompanhamento são aspectos importantes, sobretudo em locais com poucos recursos.

O GDD deduziu que os benefícios da avaliação de risco podem não ser todos atribuíveis à avaliação propriamente dita, mas sim aos vários tratamentos prescritos para os fatores de risco identificados nesse processo. A certeza das evidências relativas ao desfecho foi considerada muito baixa em razão de sérias preocupações com a natureza indireta das evidências. De modo geral, os efeitos desejáveis da avaliação de risco no início

ou após o início do tratamento medicamentoso da HAS superaram os possíveis efeitos indesejáveis, principalmente quando se considerou que a avaliação de risco não atrasou o início do tratamento.

### Considerações da evidência à decisão

Há uma incerteza importante sobre o valor atribuído pelas partes interessadas à realização de uma avaliação do risco de DCV antes de iniciar o tratamento farmacológico, e observou-se que as perspectivas dos pacientes podem variar de acordo com o contexto. Em locais com poucos recursos, os pacientes podem se concentrar mais no tratamento imediato sem a necessidade de arcar com custos adicionais do rastreamento e tratamento de outros fatores de risco. Estudos também mostraram que, em países de alta renda (PAR), como os Estados Unidos, as pessoas com menor condição socioeconômica têm menor controle da pressão arterial e maior risco de DCV ao longo dos anos (25).

Assim, em contextos de poucos recursos, o acréscimo de mais uma etapa antes de iniciar o tratamento pode aumentar iniquidades, pois os pacientes com acesso limitado a serviços de saúde estão sujeitos a atrasos no tratamento ou podem até mesmo acabar não recebendo nenhum tratamento anti-hipertensivo.

Em termos de custos, não há evidências diretas de maior custo-efetividade do tratamento da HAS com ou sem estratificação de risco. O custo de implementação da avaliação de risco de DCV também deve levar em conta a capacitação dos prestadores de serviços de saúde e o tempo necessário para a avaliação de cada paciente.

O custo dos exames e o atraso no início do tratamento podem ser consideráveis em uma estratégia de estratificação do risco de DCV em locais com poucos recursos. A modelagem feita por Gaziano *et al.* mostrou acentuada redução de custos com a estratificação do risco de DCV antes do início do tratamento em contextos de poucos recursos. Entretanto, não foram incluídos na análise os custos do rastreamento, incluindo os custos para obter informações sobre fatores de risco, custos de produtividade por perda de trabalho, custos da atenção e tempo de viagem (26).

Uma metanálise mostrou que a redução proporcional do risco relativo de eventos CV maiores pela diminuição da PA não foi muito diferente na presença ou ausência de eventos CV anteriores, doença coronariana ou doença cerebrovascular. Assim, o benefício absoluto da redução da pressão arterial seria máximo nas pessoas com o maior risco absoluto de DCV (27).

### 3.4 Classes farmacológicas a serem usadas como tratamento de primeira linha

Com o propósito de desenvolver uma recomendação prática e implementável pelos usuários finais, as estruturas de evidência à decisão das perguntas PICO 4 e 5 (ver Anexo 4) foram usadas para formular uma única recomendação.

#### 4. RECOMENDAÇÃO SOBRE CLASSES FARMACOLÓGICAS A SEREM USADAS COMO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

Para adultos hipertensos que necessitam de tratamento farmacológico, a OMS recomenda como tratamento inicial qualquer uma destas três classes de medicamentos anti-hipertensivos:

1. diuréticos tiazídicos e similares;
2. inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)/bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA);
3. bloqueadores de canais de cálcio (BCC) di-hidropiridínicos de ação prolongada.

*Recomendação forte, alta certeza da evidência.*

Observações sobre a implementação:

- Há preferência por anti-hipertensivos de ação prolongada.
- Entre os exemplos de indicações para consideração de agentes específicos estão os diuréticos ou BCC em pacientes com mais de 65 anos ou de ascendência africana, betabloqueadores na cardiopatia isquêmica e IECA/BRA em pacientes com proteinúria acentuada, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca ou doença renal.

## Evidências e justificativa

Utilizaram-se dados de 32 revisões sistemáticas para obter evidências sobre benefícios e danos de várias classes de medicamentos (19 comparações com placebo e 13 comparações diretas). Essas revisões resumiram os resultados de muitos grandes ensaios randomizados (Anexo A na internet). Os benefícios previstos foram considerados grandes. A redução de mortalidade e de eventos adversos cardiovasculares maiores (EACM) por 1 000 pessoas tratadas com as várias classes foram, respectivamente, de 3 e 14 (diurético tiazídico em baixas doses), 12 e 39 (diurético tiazídico em altas doses), 23 e 48 (IECA), 8 e 23 (BCC), 2 e 8 (betabloqueadores) e 14 e nenhum dado para EACM (BRA). Os eventos adversos previstos foram considerados moderados. Em comparação com o placebo, observaram-se 60 e 100 eventos adversos adicionais por 1 000 pessoas tratadas, respectivamente, com tiazídicos e betabloqueadores. A suspensão do tratamento com IECA e a tosse ocorreram, respectivamente, em 12 e 26 de cada 1.000 pessoas tratadas. Uma revisão sistemática de estudos de farmacoterapia anti-hipertensiva na África subsaariana mostrou taxas de efeitos colaterais com BCC de 6% (cefaleia), 2% (tontura) e 2% (edema de tornozelo) (28).

Em termos de comparações diretas entre várias classes, o conjunto de evidências foi menor, com menos dados disponíveis sobre critérios objetivos de avaliação (*hard endpoints*) e desfechos importantes para o paciente. As comparações mostraram diferenças gerais mínimas de PAS ou PAD. Por exemplo, a diferença entre IECA/BRA e BCC foi inferior a 2 mmHg, assim como as diferenças entre IECA/BRA e tiazídicos ou entre IECA e BRA. Houve mais eventos de acidente vascular cerebral com betabloqueadores que com BCC ou IECA/BRA.

Os benefícios previstos superaram claramente os possíveis danos com as três classes de medicamentos: tiazídicos e similares, IECA/BRA e BCC di-hidropiridínicos de ação prolongada. As três classes provocaram eventos adversos pouco frequentes, geralmente leves e que podem ser administrados; outra possibilidade é a substituição por outro fármaco. O grau de redução da PA pareceu mais importante como determinante da redução de eventos CV do que a escolha entre essas três classes de medicamentos anti-hipertensivos, como demonstraram vários ensaios de referência (ensaios ALLHAT, VALUE, CAMELOT) (29, 30, 31). Esse equilíbrio entre benefícios e danos não foi tão claro com os betabloqueadores como primeira escolha no manejo da HAS.

Em termos de possíveis subgrupos de pacientes para os quais certas classes de medicamentos possam ser mais vantajosas, o ensaio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) sugeriu maior redução da PA em pessoas de ascendência africana com clortalidona que com lisinopril, além de uma probabilidade muito menor de AVC com o diurético que com lisinopril nesse grupo de pacientes em comparação com pacientes caucasianos (32). Outros estudos sugeriram o benefício de diuréticos ou BCC em pacientes com mais de 65 anos ou ascendência africana, de betabloqueadores em pacientes com HAS pós-infarto do miocárdio e de IECA/BRA em casos de diabetes mellitus, insuficiência cardíaca ou doença renal (33, 34). Os diuréticos tenderam a ser os medicamentos mais eficazes e os BCC, os menos eficazes para a prevenção da insuficiência cardíaca.

A certeza geral das evidências variou de alta a moderada com essas três classes de medicamentos em comparação com placebo. Observou-se que os ensaios com diuréticos eram mais antigos e os padrões de prática clínica podem ter se modificado com o tempo, além do fato de que o espectro de intensidade e os estágios do diabetes mellitus e da doença renal crônica variaram nos ensaios disponíveis. Ademais, as evidências de eficácia da farmacoterapia anti-hipertensiva provêm de ensaios realizados com adultos de alto risco para DCV/DCV aterosclerótica. Considerando-se que o risco de DCV aumenta com maiores níveis de PA e que uma pessoa tende a apresentar mais de um fator de risco para DCV, a suposição de maiores benefícios com o uso do risco de DCV poderia ser atribuída a isso.

## Considerações da evidência à decisão

A importância da terapia anti-hipertensiva é bem aceita pela maioria dos pacientes, prestadores de serviços de saúde, sistemas de saúde, sociedades profissionais e agências governamentais. Do ponto de vista do paciente, a prevenção de eventos cardiovasculares é muito valorizada. Entretanto, algumas pessoas que atendem aos critérios para o tratamento anti-hipertensivo podem escapar dos esforços de tratamento ou receber uma prescrição, mas não seguir o tratamento. A natureza assintomática da doença e a preocupação com eventos adversos são os prováveis motivos dessa perspectiva. Entrevistas com pacientes na

Inglaterra sugeriram uma maior aceitação da farmacoterapia anti-hipertensiva pelas pessoas com melhor condição socioeconômica.

Em um estudo, até 35% dos caucasianos e 20% dos sul-asiáticos nas duas categorias socioeconômicas mais baixas disseram ao entrevistador que não aceitariam terapia anti-hipertensiva (35). Shahaj *et al.* (6) sintetizaram seis revisões qualitativas e 29 revisões quantitativas e identificaram diversos fatores individuais e sociais que afetam a adesão ao tratamento, entre os quais estão fatores familiares (falta de apoio, necessidade de refeições separadas) e ambientais (sensação de segurança, infraestrutura local, disponibilidade de alimentos saudáveis). Uma revisão realizada por Fragasso *et al.* (36) sugeriu que a qualidade de vida com a terapia anti-hipertensiva é uma questão importante, porque os profissionais de saúde são orientados a iniciar a farmacoterapia em pacientes, em sua maioria, assintomáticos, que não gostam da ideia de se tornar sintomáticos por causa dos efeitos colaterais. Portanto, o GDD considerou que há uma variabilidade importante nos valores das partes interessadas, mas que o início geral do tratamento com medicamentos anti-hipertensivos tende a ser amplamente viável e aceitável. Considerando-se a ampla literatura sobre disparidades na adesão aos esquemas medicamentosos anti-hipertensivos e desfechos cardiovasculares conforme a raça ou a condição socioeconômica, avaliou-se que o tratamento reduz as iniquidades em saúde.

Em termos de custos e necessidades de recursos, os diuréticos tiazídicos ou similares, IECA/BRA e BCC di-hidropiridínicos de ação prolongada são oferecidos na versão genérica, são simples de produzir e devem estar disponíveis a baixo custo em todo o mundo. Outros custos relativos a mão de obra, infraestrutura, exames laboratoriais, tempo de trabalho perdido etc., são reais, mas baixos. Numerosos estudos de modelagem demonstram a custo-efetividade da terapia anti-hipertensiva, que é benéfica principalmente em PBMR, onde muitos adultos têm HAS não tratada, desde que os medicamentos estejam disponíveis a baixo custo. Havia modelos disponíveis de muitos países, incluindo Bangladesh, Gana e Nigéria (37, 38, 39, 40).

### 3.5 Terapia combinada

Com o propósito de formular uma recomendação prática e implementável pelos usuários finais, as estruturas de evidências para decisão das perguntas PICO 7 e 8 (ver Anexo 4) foram usadas para formular uma única recomendação.

#### 5. RECOMENDAÇÃO SOBRE TERAPIA COMBINADA

No caso de adultos hipertensos que necessitem de tratamento farmacológico, a OMS sugere como tratamento inicial a terapia combinada, de preferência em comprimido único (para melhorar a adesão e a persistência). Os medicamentos anti-hipertensivos usados em combinação terapêutica devem ser escolhidos dentre estas três classes farmacológicas: diuréticos (tiazídicos ou similares), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)/bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) e bloqueadores de canais de cálcio (BCC) di-hidropiridínicos de ação prolongada.

*Recomendação condicional, nível de certeza moderado.*

Observações sobre a implementação:

- A combinação terapêutica pode ser mais útil quando a PA inicial estiver  $\geq 20/10$  mmHg acima da meta.
- A combinação em comprimido único melhora a adesão e a persistência terapêutica e o controle da PA.

#### Evidências e justificativa

O GDD formulou três perguntas PICO para comparar: monoterapia x combinação terapêutica como primeira linha de tratamento da HAS; diferentes combinações terapêuticas; e combinações em comprimido único x combinações de vários comprimidos. Essas três perguntas foram separadas nos perfis de evidên-

cias e na estrutura de evidência à decisão, mas levaram a uma só recomendação. As bases de evidências continham, respectivamente, seis, sete e oito revisões sistemáticas (Anexo A na internet).

Os resumos de evidências mostram várias comparações entre politerapia e monoterapia. Os dados sobre mortalidade, EACM e outros critérios objetivos de avaliação foram imprecisos. A terapia combinada produziu maior redução da PAS que a monoterapia (p. ex., associação de BCC e BRA em doses habituais x BCC em altas doses; ou associação de IECA e BRA x qualquer classe de fármaco em monoterapia) e menos eventos adversos (associação de BCC e BRA em doses habituais x BCC em altas doses). Os dados sobre desfechos cardiovasculares são limitados nos ensaios randomizados. Um grande estudo não randomizado realizado na Itália (125.635 pacientes com idade de 40 a 85 anos) comparou o início do tratamento anti-hipertensivo com monoterapia a uma associação de dois fármacos, em comprimido único ou não. A análise ajustada por escore de propensão sugere que a combinação inicial de dois fármacos, em comprimido único ou em separado, foi associada a reduções consideráveis do risco de morte (20%, 11-28%) e hospitalização por eventos cardiovasculares (16%, 10-21%) em comparação com a monoterapia inicial (41). A politerapia anti-hipertensiva pode estar associada a menos efeitos colaterais pelo uso de menores doses de cada fármaco.

Uma comparação das várias combinações terapêuticas sugeriu efetividade geral das combinações que continham as três classes de medicamentos: diuréticos, ECA/BRA e BCC. Outros efeitos desejáveis de uma combinação terapêutica são a maior adesão e persistência ao tratamento. Entretanto, muitos desses estudos usaram uma combinação em comprimido único, confundindo assim a questão da monoterapia x politerapia. Uma metanálise comparou a adesão e persistência de grupos de pacientes em tratamento anti-hipertensivo com comprimido único x componentes equivalentes separados, com base em 12 estudos retrospectivos em bases de dados. A adesão ao tratamento, medida como a diferença média na razão de posse de medicamentos, foi 8-14% maior com a combinação em comprimido único. A persistência também tendeu a ser duas vezes maior (42). Uma segunda revisão sistemática demonstrou que a simplificação da posologia acarreta melhoria considerável da adesão terapêutica, variando de 6% a 20% (43).

Os efeitos desejáveis de maior adesão/persistência, melhor controle da PA e possível melhoria dos desfechos clínicos com combinações das três classes de anti-hipertensivos comparadas superaram os efeitos indesejáveis, como os efeitos colaterais, principalmente quando prescritos em combinação em comprimido único. A certeza geral das evidências foi baixa para todos os desfechos de interesse, lembrando que as evidências eram limitadas em termos de critérios objetivos de avaliação.

### Considerações da evidência à decisão

Em termos de valores e preferências das partes interessadas em relação à monoterapia x terapia combinada ou as várias diferentes combinações terapêuticas, os dados foram mínimos. Não se esperava uma variabilidade importante de valores relativos aos desfechos críticos. Uma revisão sistemática demonstrou que a simplificação da posologia acarreta considerável melhoria da adesão ao tratamento medicamentoso, variando de 6% a 20% (43). Considerando a maior facilidade de usar uma combinação em comprimido único em vez de vários comprimidos, bem como o impacto previsto sobre a adesão e persistência, o GDD avaliou que, do ponto de vista do paciente, a maioria preferirá a opção em comprimido único.

A princípio, a terapia combinada está associada a um aumento moderado das necessidades de recursos, como os relativos à aquisição, à cadeia de suprimentos e aos custos diretos dos medicamentos. Algumas combinações podem ter custo elevado ou não permitir o ajuste exato da dose dos dois fármacos. Entretanto, o benefício final de um melhor controle da PA e redução dos principais eventos associados ao processo hipertensivo é grande em comparação com o aumento do custo. É provável também que se alcance o controle da PA mais cedo com a terapia combinada. Muitos estudos de modelagem que compararam a politerapia à monoterapia usaram uma dose fixa (portanto, sem abordar verdadeiramente a questão). Um modelo japonês usou dados de ensaios randomizados e comparou a combinação terapêutica com baixas doses de nifedipino de liberação controlada (20 mg/dia) e candesartana (8 mg/dia) à monoterapia com candesartana com ajuste posológico. No grupo da terapia combinada, observou-se maior eficácia e menor custo adicional do tratamento (dominância) que no grupo da monoterapia (44). Um estudo de coorte retrospectivo com base nas solicitações feitas à seguradora BlueCross and BlueShield of Texas no período de 2008 a 2012 sugere que os custos médios anuais do uso de fármacos foram maiores

com a estratégia de combinação em comprimido único. Entretanto, os custos de utilização de serviços de internação por doença foram menores em comparação com a estratégia de ajuste ascendente da dose, o que pode compensar os custos iniciais (45). Em um modelo chinês, a combinação olmesartana/anlodipino em comprimido único foi dominante em comparação com a combinação livre de olmesartana e anlodipino e a combinação valsartana/anlodipino em comprimido único (46). Em um segundo estudo, houve redução de 33% do custo do tratamento, com uma economia de US\$ 19 por paciente/mês, após a mudança da combinação livre para a combinação em comprimido único (47).

Tendo em vista que a combinação em comprimido único aumenta a adesão e a persistência terapêutica, o que poderia melhorar as taxas de controle da HAS e diminuir os principais eventos clínicos, espera-se que haja um impacto favorável sobre a equidade em saúde. Em termos de aceitabilidade, a terapia combinada, inclusive na forma de comprimido único, pode ser vista inicialmente com ceticismo pelas partes interessadas, incluindo os prestadores de serviços de saúde. Entretanto, esse ceticismo inicial pode diminuir quando o controle da PA melhorar. Apesar da existência de anti-hipertensivos efetivos, seguros e acessíveis, as taxas de controle da HAS no mundo são lamentáveis, e nos últimos 5 a 10 anos vêm diminuindo em alguns países de alta renda, e em países de baixa e média renda, em paralelo com o aumento de eventos cardiovasculares maiores. Mais de 30% da população mundial é hipertensa e apenas 13,8% dos casos são considerados controlados (48). Uma importante razão para esse baixo nível de controle (um em cada sete) é que a maioria dos pacientes recebe monoterapia, enquanto as evidências empíricas mostram que a maioria necessita de dois ou mais fármacos para alcançar o controle ideal e contínuo (44, 46, 49, 50, 50, 51, 52). A justificativa para recomendar uma combinação terapêutica, principalmente em comprimido único, está amparada nas seguintes considerações:

- a maioria das pessoas hipertensas acabará por necessitar de dois ou mais fármacos anti-hipertensivos para obter o controle da PA;
- a combinação de dois fármacos de classes complementares é mais eficaz para a redução da PA (no mínimo, há adição dos efeitos dos dois fármacos escolhidos);
- são necessárias doses menores de cada fármaco, com conseqüente redução de efeitos colaterais, além do fato de que o uso de classes complementares de anti-hipertensivos pode mitigar os efeitos colaterais de cada um deles;
- há aumento da adesão e persistência; e
- a logística simplificada pode diminuir a falta de produtos e possibilitar a redução do estoque das farmácias (53, 54).

Em termos de viabilidade, um estudo realizado na Índia comparou os preços de combinações anti-hipertensivas em comprimido único e comprimidos equivalentes de cada fármaco no setor privado de saúde. Os resultados sugeriram que os fabricantes fixaram preços maiores para a combinação que o preço de seus componentes. Esses dados mostram que o preço dos comprimidos com combinação de fármacos poderia ser reduzido para corresponder à soma do preço dos componentes e que os custos de produção e as forças de mercado não são uma barreira à implementação das combinações de anti-hipertensivos em comprimido único (55). Desse modo, a implementação da intervenção tende a ser viável. O GDD reconheceu alguns desafios associados às combinações em comprimido único, como a limitação da flexibilidade para modificar as doses de cada fármaco e a dificuldade para atribuir os efeitos colaterais a um de seus componentes (56).

Embora não haja muitos ensaios randomizados que tratem dessa questão e os ensaios disponíveis não tenham tamanho ou duração suficiente para examinar claramente as diferenças nos eventos clínicos maiores, o tratamento inicial com terapia combinada é usado há mais de 15 anos em grandes sistemas de saúde, como o sistema Kaiser Permanente nos Estados Unidos (57), e é um componente importante do Programa Global HEARTS da OMS e da Iniciativa HEARTS nas Américas da OPAS (53). Recentemente, combinações de medicamentos anti-hipertensivos em comprimido único foram acrescentadas à Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (49). Essa estratégia demonstrou a aceitação geral do governo, da população e das partes interessadas privadas e vem alcançando êxito no aumento das taxas de controle da HAS em todo o mundo.

### 3.6 Meta de pressão arterial

#### 6. RECOMENDAÇÕES SOBRE A META DE PRESSÃO ARTERIAL

A OMS recomenda como meta uma pressão arterial <140/90 mmHg no tratamento de todos os pacientes hipertensos sem comorbidades.

*Recomendação forte, nível de certeza moderado.*

A OMS recomenda como meta uma pressão arterial sistólica <130 mmHg no tratamento de pacientes hipertensos com doença cardiovascular (DCV).

*Recomendação forte, nível de certeza moderado.*

A OMS sugere como meta uma pressão arterial sistólica <130 mmHg no tratamento de pacientes hipertensos de alto risco (com alto risco de DCV, diabetes mellitus, doença renal crônica).

*Recomendação condicional, nível de certeza moderado.*

#### Evidências e justificativa

A base de evidências continha cinco revisões sistemáticas e uma revisão do ensaio SPRINT (58). Criaram-se perfis de evidências para várias metas pressóricas, conforme a idade e as comorbidades (Anexo A na internet).

Os efeitos desejáveis da meta pressórica mais baixa (por 1 000 pacientes tratados) foram: redução da mortalidade igual a 27 (com PAS <120 vs. <130-139) e 7 (com PAS 140/90 vs. 150-160); redução da mortalidade cardiovascular igual a 40 (com PAS <120 vs. <130-139) e 6 (com PAS 140/90 vs. 150-160); e redução do AVC igual a 17 (com PAS <130 vs. <140). Os efeitos indesejáveis (aumento de eventos adversos graves por 1 000 pacientes tratados) foram iguais a 20 (com PAS <130 vs. <140) e 1 (com PAS <120 vs. <130-139).

O resumo dos resultados de uma revisão sistemática realizada por Murad *et al.*, centrada em adultos a partir de 65 anos (59), sugere que o tratamento com meta pressórica mais baixa em pessoas a partir de 65 anos ocasiona redução considerável dos desfechos de doença renal crônica, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade por todas as causas e por DCV. Outra revisão sistemática, realizada por Reboussin *et al.* (60), chegou a conclusões semelhantes. Nenhuma dessas metanálises levou em conta o alto risco dos pacientes inscritos nos ensaios disponíveis – pelo menos no SPRINT e no ACCORD (11, 61). Portanto, o GDD adverte contra a aplicação dessas evidências a pacientes de menor risco com elevação da PA ou HAS – especificamente, aqueles que não atendem aos critérios de elegibilidade do SPRINT, ACCORD ou SPS3 (62). As metanálises em rede constataram uma direção de efeito semelhante, mas com tamanhos de efeito mais otimistas acerca do benefício do tratamento intensivo (63, 64).

Em pacientes com comorbidades (DAC, DM, DRC) há um benefício uniforme com metas mais baixas (limiares variáveis); entretanto, os dados nesses subgrupos eram imprecisos e as evidências eram menos certas. Eventos adversos como tontura no grupo de tratamento intensivo e isquemia em pacientes com doença arterial coronariana podem alterar a relação entre benefícios e danos nos pacientes com 65 anos ou mais. A preocupação com a menor adesão decorrente da necessidade de maior esforço do paciente e do profissional para alcançar metas mais baixas também deve ser sopesada em relação ao controle intensivo. A certeza geral das evidências foi considerada moderada, com grandes benefícios e danos moderados. Na avaliação do GDD, os efeitos desejáveis superam os efeitos indesejáveis com uma meta pressórica <140/90 mmHg em todos os pacientes hipertensos sem comorbidades e com uma meta <130 mmHg em pacientes hipertensos de alto risco (com diabetes, doença renal crônica ou alto risco de DCV).

#### Considerações da evidência à decisão

Do ponto de vista dos pacientes, a HAS costuma ser uma doença silenciosa e eles podem não tomar os medicamentos anti-hipertensivos conforme a prescrição, uma vez que os efeitos positivos desses medicamentos não são tão evidentes quanto os possíveis efeitos colaterais (61). A sociedade e os pacientes

querem evitar a mortalidade prematura ou a incapacidade. Os eventos adversos graves também são temidos, mas muitas vezes sua duração e intensidade não são bem caracterizadas nos ensaios. Metas mais baixas tendem a ser aceitáveis para outras partes interessadas, como governos e profissionais, embora geralmente haja várias prioridades e interesses concorrentes – principalmente as demandas mais prementes e a maior prioridade de condições agudas e emergências de saúde. Existem muitas barreiras bem conhecidas para o acesso ao controle da HAS em contextos de baixa renda (6). O investimento na plataforma de atenção primária à saúde necessária para o manejo efetivo da HAS costuma ser um desafio. Países que têm baixas taxas de controle da HAS e usam limiares mais conservadores de PA podem se sentir sobrecarregados por qualquer solicitação para estabelecer objetivos terapêuticos mais ambiciosos, mesmo que somente para alguns pacientes de alto risco.

O tratamento intensivo de determinados pacientes aumenta a complexidade para os trabalhadores da saúde; a ênfase no trabalho de equipe como base para a atenção em contextos de poucos recursos demanda uma atenção simples e protocolizada. O tratamento intensivo de alguns pacientes complica os protocolos de tratamento e pode acarretar sobrecarga na tomada de decisões, principalmente para os trabalhadores da saúde com treinamento e/ou autonomia mais limitados.

Por outro lado, metas pressóricas rigorosas para a população hipertensa em geral tendem a ser menos aceitas pelas partes interessadas. A maioria das evidências disponíveis provém de pacientes de alto risco em tratamento intensivo, e não da população hipertensa em geral. O tratamento da HAS reduzirá a iniquidade em saúde porque a prevenção de eventos CV reduz a mortalidade em toda a população. A HAS descontrolada pode afetar em maior proporção as populações vulneráveis. Portanto, o aprimoramento do tratamento e do controle da HAS por meio de um melhor tratamento e uma meta pressórica mais baixa poderia reduzir a desigualdade crônica.

Com relação aos custos, o tratamento intensivo da HAS no ensaio SPRINT significou, em média, o acréscimo de um medicamento, uma consulta e um exame laboratorial a mais (além de consultas adicionais para ajuste da dose) por participante ao longo de 3,25 anos, em comparação com o tratamento convencional. Nos Estados Unidos, isso significa cerca de USD 13.000 a mais por paciente ao longo de seu tempo de vida restante (14, 15). Os gastos com a saúde são muito menores em outros países que nos Estados Unidos. O tratamento com metas pressóricas mais baixas terá ganhos decrescentes em pacientes de risco progressivamente menor, pois a magnitude do benefício diminui. Um estudo de custo-efetividade do rastreamento e manejo ideal de HAS, diabetes mellitus e doença renal crônica na Austrália constatou que o manejo intensivo da HAS anteriormente descontrolada, quando comparado ao tratamento habitual, acarretou uma razão adicional de custo-efetividade de AUD 2.588. O estudo não especifica a meta pressórica usada nas comparações (65). Uma análise de economia em saúde do ensaio SPRINT chegou a conclusões semelhantes (48, 50).

### 3.7 Frequência de reavaliação

#### 7. RECOMENDAÇÕES SOBRE A FREQUÊNCIA DE AVALIAÇÃO

A OMS sugere o acompanhamento mensal após o início ou a modificação dos medicamentos anti-hipertensivos até que os pacientes alcancem a meta.

*Recomendação condicional, nível de certeza baixo.*

A OMS sugere um acompanhamento a cada 3 a 6 meses dos pacientes com pressão arterial controlada.

*Recomendação condicional, nível de certeza baixo.*

Encontrou-se um número mínimo de estudos comparativos que avaliaram diferentes durações de acompanhamento depois do início dos medicamentos anti-hipertensivos. Um ensaio controlado randomizado comparou um intervalo de acompanhamento de três meses a um intervalo de seis meses em clínicas de medicina da família no Canadá. Os participantes (com idade de 30 a 74 anos) tinham HAS essencial controlada há no mínimo três meses antes de entrar no estudo. A PA média, o controle da HAS, a satisfação do paciente e a adesão ao tratamento foram semelhantes nos dois grupos (66). Um estudo de coorte populacional retrospectivo de unidades de saúde da família no Reino Unido (67) estudou 88.756 adultos

com HAS (1986-2010). Esse estudo mostrou que, em pacientes com diagnóstico recente de HAS, aqueles com um intervalo superior a 1,4 mês até o início do tratamento tinham uma razão de riscos instantâneos (*hazard ratio*) de EACM de 1,12 (1,05-1,20) em comparação com aqueles que iniciaram o tratamento antes de 1,4 mês. Nos pacientes que iniciaram o tratamento, aqueles que aguardaram mais de 2,7 meses até a reavaliação tiveram uma razão de riscos instantâneos (*hazard ratio*) de EACM de 1,18 (1,11-1,25) em comparação com aqueles reavaliados antes de 2,7 meses. Além disso, ao revisar protocolos de grandes ensaios de HAS que demonstraram melhoria importante dos eventos cardiovasculares com o controle da PA, como o ACCORD e o SPRINT, o intervalo inicial de acompanhamento foi de um mês (68, 69). Essas evidências são uma sugestão indireta da adequação desse acompanhamento inicial em contextos que propiciaram importantes benefícios.

As consequências desejáveis previstas do menor intervalo de acompanhamento são melhor controle da PA e monitoramento dos efeitos colaterais, e talvez melhor adesão ao tratamento. Acredita-se que intervalos maiores acarretem a perda de acompanhamento. Uma revisão sistemática do impacto de intervenções para melhorar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo em adultos sugeriu diminuição da adesão com o aumento do intervalo entre a intervenção e a consulta de revisão (70). As consequências indesejáveis do menor intervalo de acompanhamento são a carga para os pacientes e para o sistema de saúde. A certeza em relação a esses efeitos é muito baixa.

O GDD não encontrou evidências relacionadas ao intervalo ideal de acompanhamento depois que o paciente hipertenso tratado alcança o controle estável da pressão arterial.

### Considerações da evidência à decisão

Faltam dados sobre o que os pacientes consideram importante em termos do intervalo de acompanhamento após o início do tratamento com medicamentos anti-hipertensivos. Muitos pacientes, principalmente aqueles com 65 anos ou mais, ou que moram sozinhos, tendem a ser tranquilizados pelo monitoramento mais frequente da PA, que pode identificar sinais iniciais de deterioração clínica e propiciar uma sensação de segurança (71). Entretanto, os pacientes assintomáticos mais jovens podem ter uma visão oposta e considerar que o monitoramento frequente interfere no trabalho e nas responsabilidades familiares. O telemonitoramento pode reduzir a necessidade de consultas de revisão, sobretudo para pacientes que vivem em locais distantes dos estabelecimentos de saúde. Entretanto, apesar da existência de evidências sobre a efetividade do telemonitoramento de pacientes hipertensos, não há evidências empíricas sobre os desfechos a longo prazo nem da generalizabilidade para pacientes de diferentes contextos e níveis educacionais (72).

Não havia dados sobre custos, recursos e custo-efetividade. Estima-se que o acompanhamento frequente esteja associado a uma maior necessidade de recursos, o que pode ser compensado por maior adesão, controle da PA e melhores desfechos considerados importantes pelos pacientes. A carga para o sistema de saúde pode ser reduzida pela participação de profissionais não médicos no acompanhamento.

O GDD da OMS considerou razoável o intervalo de um mês após o início dos medicamentos anti-hipertensivos, passando a intervalos de 3 a 6 meses quando a PA estiver próxima da meta e estável. Em razão da ausência de dados comparativos, essas recomendações de intervalos devem ser consideradas sugestões e podem ser modificadas, de acordo com a viabilidade e outros fatores contextuais. As principais partes interessadas consideraram esses intervalos viáveis e aceitáveis. O impacto desses intervalos de acompanhamento sobre a equidade em saúde não está claro.

### 3.8 Administração de tratamento por profissionais não médicos

#### 8. RECOMENDAÇÃO SOBRE TRATAMENTO POR PROFISSIONAIS NÃO MÉDICOS

A OMS sugere que o tratamento farmacológico da hipertensão pode ser oferecido por profissionais não médicos, como farmacêuticos e enfermeiros, desde que sejam cumpridas as seguintes condições: treinamento adequado, autoridade para prescrição, protocolos específicos de manejo e supervisão médica.

*Recomendação condicional, nível de certeza baixo.*

Observações sobre a implementação:

- Os agentes comunitários de saúde (ACS) podem ajudar em tarefas como educação, entrega de medicamentos e medição e monitoramento da pressão arterial (PA) por meio de um modelo estabelecido de atenção colaborativa. O escopo da atenção à hipertensão praticada por ACS depende das normas locais e atualmente varia de acordo com o país.
- O telemonitoramento e o autocuidado comunitário ou domiciliar são incentivados para melhorar o controle da PA como parte de um sistema de manejo integrado, quando a equipe médica responsável considerar apropriado e os pacientes considerarem viável e acessível.
- A supervisão médica pode ser realizada por métodos inovadores, como telemonitoramento ou similares, para garantir que o acesso ao tratamento não seja adiado.

#### Evidências e justificativa

A pergunta PICO 11 (ver Anexo 4) abordou o manejo da PA por profissionais de saúde não médicos (ACS), bem como o automanejo pelos pacientes. Onze revisões sistemáticas constituíram a base de evidências para essa pergunta (Anexo A na internet). As evidências disponíveis concentraram-se na avaliação de modelos de atenção nos quais o controle da PA era feito por farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas e ACS. O desfecho avaliado nesses estudos foi o nível e o controle da PA. Não havia dados sobre eventos cardiovasculares. Embora houvesse baixa certeza das evidências de modo geral, a magnitude do efeito mostrou melhor controle em mais 91-264 pacientes por 1 000 (estudos com farmacêuticos) e uma redução da PAS/PAD de 1-8 mmHg (estudos com enfermeiros/ACS/nutricionistas). Nenhum estudo mostrou que o manejo por profissionais não médicos foi inferior ao realizado por médicos.

Uma revisão sistemática realizada por Greer *et al.* mostrou que a atenção por farmacêuticos levou a um melhor controle da PA (risco relativo de 1,44, ou mais 170 controlados por 1 000) sem diferenças óbvias nos critérios de adesão, eventos clínicos ou qualidade de vida (73). Uma revisão sistemática realizada por Anand mostrou que, em PBR e PMR, o compartilhamento de tarefas com farmacêuticos levou a reduções de 8 mmHg da PAS e 3,74 mmHg da PAD. Resultados semelhantes foram obtidos com o compartilhamento de tarefas com enfermeiros (redução de 5,34 mmHg), nutricionistas (redução de 4,67 mmHg) e ACS (redução de 3,67 mmHg) (74). Os dados sobre efeitos indesejáveis (danos) não estavam disponíveis, o que pode ser decorrente de viés de publicação ou indicar danos mínimos.

Em termos de automanejo, uma revisão sistemática realizada por Tucker (75) mostra que o automonitoramento pelos pacientes levou a uma diminuição de 3,24 mmHg da PAS e de 1,5 mmHg da PAD, ambas estatisticamente significantes, e a um melhor controle da PA, desde que um ACS fizesse a administração remota do automonitoramento. Entretanto, a limitação do estudo foi a incapacidade de cegamento adequado dos participantes para a intervenção. Havia evidências mínimas sobre autoajuste da dose dos medicamentos anti-hipertensivos.

O GDD também concluiu que, por serem oriundas de países de alta renda, as evidências podem ser menos aplicáveis a outros contextos e que há grande variação do treinamento de ACS não médicos entre os países. De modo geral, a certeza das evidências era baixa, com previsão de grandes efeitos desejáveis e uma pequena magnitude de efeitos indesejáveis.

## Considerações da evidência à decisão

Há uma variabilidade importante entre os pontos de vista do paciente e do profissional. Em geral, a sociedade e os pacientes querem reduzir o risco de mortalidade prematura ou morbidade. A maioria dos dados quantitativos disponíveis concentrava-se no monitoramento remoto, e não especificamente na preferência dos pacientes pelo manejo da PA por médicos ou por outros profissionais, que era a questão principal. Informações limitadas levaram a resultados heterogêneos, mostrando que determinados pacientes gostavam de alguns aplicativos de automanejo, enquanto outros temiam que o manejo por outros profissionais pudesse prejudicar a relação médico-paciente, mas esses comentários estavam relacionados ao uso de dispositivos de monitoramento domiciliar. Em alguns estudos nos quais o manejo da PA foi realizado por não médicos, houve boa satisfação e alta retenção dos pacientes, sugerindo ao menos receptividade, se não a preferência pelo manejo da PA por não médicos (76, 77). Por outro lado, entrevistas detalhadas com uma amostra de pacientes no Reino Unido exploraram a prescrição por enfermeiros e farmacêuticos e mostraram que os pacientes se preocupavam com a governança clínica, a privacidade e a existência de espaço suficiente para a prestação do serviço em farmácias comunitárias. Os participantes se preocupavam menos com o manejo por enfermeiros (78). Outro estudo, na Escócia, explorou as perspectivas dos pacientes sobre a prescrição por farmacêuticos e relatou alta satisfação, embora 65% deles tenham afirmado que prefeririam consultar um médico (79). Em princípio, as iniquidades em saúde são reduzidas, pois a delegação de tarefas no setor público aumenta o acesso daqueles que usam a saúde pública em vez da saúde privada. O aumento do acesso em áreas carentes pode reduzir as iniquidades.

Em relação aos custos, Jacob *et al.* (80) sintetizaram dados de 31 estudos (24 dos EUA) e sugeriram que os estudos que usam trabalho em equipe comunitário projetam um custo anual de implementação de cerca de USD 200/pessoa, porém com uma economia na prevenção de desfechos CV tal que o custo líquido anual mediano foi de USD 65/pessoa, com 10 estudos indicando estimativas negativas ou redução geral de custos. A maioria das estimativas de custo/ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ficou entre USD 3.888 e USD 24.000/QALY, com maior custo-efetividade dos programas orientados por farmacêuticos que por enfermeiros. Somente dois de 28 estudos tiveram estimativa > USD 50.000/QALY.

A maioria dos demais dados sobre custos apresentados dizia respeito ao automonitoramento, e não à questão de atenção por médico x profissional não médico. Entretanto, caso se parta do pressuposto de que os salários dos não médicos são menores, os custos poderão ser menores, mas isso pressupõe um esforço limitado dos médicos na supervisão dos profissionais não médicos. Kulchaitanaroi *et al.* encontraram resultados similares com um sistema colaborativo médico-farmacêutico (81).

As duas análises disponíveis, realizadas por Jacob *et al.* e Kulchaitanaroi *et al.*, concentraram-se em intervenções que usaram trabalho em equipe, não em intervenções realizadas especificamente por médicos em comparação com outro profissional, e não está claro se as razões adicionais de custo-efetividade se aplicam a países de todas as condições econômicas nem se houve análise do nível de disposição de pagar dos países. Todos os valores parecem estar abaixo de USD 50.0000/QALY. Nos EUA, os resultados mostraram elevada custo-efetividade, com a maioria das estimativas bem abaixo de USD 50.0000/QALY, mas ainda não está claro como exatamente esses resultados podem ser traduzidos para países de condição econômica inferior. Mesmo um valor de USD 10.0000/QALY, ainda que aceitável para a maioria dos PMR, talvez não fosse razoável para todos os PBR. Entretanto, se os custos de programas orientados por enfermeiros ou farmacêuticos fossem iguais ou menores que os daqueles orientados por médicos, tendia a haver redução de custos.

O GDD propôs quatro condições que devem ser cumpridas para a prescrição de anti-hipertensivos por não médicos. Estas concentravam-se na necessidade de treinamento adequado dos prescritores, autoridade de prescrição em sua localidade, atuação dentro dos limites de protocolos específicos de manejo e supervisão médica. Sugeriu-se que os ACS poderiam auxiliar em tarefas como educação, fornecimento de medicamentos, medição da PA e monitoramento por meio de um modelo estabelecido de atenção colaborativa.

O telemonitoramento supervisionado por ACS e o autocuidado comunitário ou domiciliar foram considerados ferramentas para melhorar o controle da PA como parte de um sistema de manejo integrado.

## 4 Circunstâncias especiais

### 4.1 Hipertensão em situações de desastre, humanitárias e de emergência

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é observada em uma série de situações de crise humanitária e desastres (naturais ou provocados pelo homem). São exemplos as guerras na Síria e no Iraque, o impacto do grande terremoto no leste do Japão e o furacão Katrina, além das condições de vida dos refugiados palestinos. A carga de HAS nessas populações pode ser considerável (82). Há pouquíssimos dados sobre controle da HAS, acesso à atenção e ao tratamento, e compreensão dos pacientes sobre a HAS na África e na Ásia (exceto no Japão), apesar das situações prolongadas de refugiados nesses continentes. Os conflitos violentos e prolongados são desastrosos para a população civil e o sistema de saúde, acarretando interrupções do tratamento e da atenção (83, 84). Os conflitos armados estão associados a aumento da morbidade e mortalidade cardíaca a curto e longo prazo, bem como a aumento da pressão arterial (PA) (85). Após a exposição a conflitos, as pesquisas com populações militares mostram que o transtorno de estresse pós-traumático e as lesões graves são fatores de risco independentes para o surgimento de HAS (86). As taxas de tratamento variaram de 53,4% a 98,1% dos pacientes hipertensos nessa população (87, 88).

Atualmente não há dados sobre a meta pressórica ou o melhor anti-hipertensivo para tratamento da HAS relacionada a desastres. A recomendação baseada em opiniões é que a meta de controle da PA seja PAS inferior a 140 mmHg e PAD inferior a 90 mmHg. Segundo Kario *et al.*, os BCC de ação prolongada são preferidos por serem metabolicamente neutros e melhores para reduzir a variabilidade da PA, que é um preditor independente de desfechos clínicos, em especial o AVC. Além disso, o efeito hipotensor dos BCC de ação prolongada depende da dose, e o grau de redução da PA esperado com esses fármacos é conhecido (89). Apesar dos desafios da atuação em contextos humanitários, várias agências elaboraram diretrizes para a identificação e o manejo da HAS. Desde 2017, o kit de saúde de emergência interinstitucional da OMS dispõe de um módulo complementar com medicamentos anti-hipertensivos, mas não se sabe ao certo até que ponto eles estão sendo usados (90, 91). De acordo com a comunicação pessoal de um médico que tratou HAS em refugiados sírios, o tratamento era variável e dependia das amostras de medicamentos disponíveis na clínica. As opções eram limitadas e incluíam atenolol, lisinopril e verapamil. O tratamento era feito conforme o histórico do paciente. Por exemplo, pacientes com histórico de doença coronariana eram tratados com atenolol e lisinopril, pacientes com diabetes recebiam lisinopril e pacientes com enxaqueca, verapamil.

A avaliação da HAS e os recursos apropriados para tratá-la devem ser uma prioridade para as instituições que oferecem atenção de emergência e de longo prazo aos pacientes durante ou após crises humanitárias, com o objetivo de evitar uma elevada morbimortalidade. São necessários outros estudos para estimar com exatidão a prevalência de HAS em populações afetadas por crises em todo o mundo e avaliar a melhor conduta terapêutica para essa população.

Crises humanitárias e desastres (naturais ou provocados pelo homem) podem afetar a atenção e os serviços de saúde de muitas maneiras diferentes. Uma lista de possíveis barreiras que podem afetar o manejo de pessoas hipertensas é:

- acentuado declínio do padrão de vida;
- perda/destruição de estabelecimentos de saúde;
- fuga do pessoal da área médica e consequente escassez desses profissionais;
- grave escassez de medicamentos;
- escassez ou ausência de suprimentos, equipamentos e materiais essenciais;
- comprometimento da atenção primária e secundária à saúde;
- interrupção do fornecimento de água, alimentos e eletricidade;
- falta de dados sobre morbimortalidade em razão da destruição dos sistemas de informação e da coleta de dados; e
- elevada carga de estresse psicológico tanto da população em geral quanto do pessoal de saúde.

## 4.2 COVID-19 e hipertensão

Quase todas as evidências disponíveis sugerem que a hipertensão aumenta o risco de COVID-19 grave, definida como internação em terapia intensiva, gravidade clínica, ambas ou mortalidade. Às vezes, porém, não ficou claro se esse risco independia de outros fatores de risco (92). Os relatórios iniciais identificaram maiores taxas de HAS em pacientes com COVID-19 internados em estado grave, com taxas globais de HAS de 50-56% (93, 94). Não estava claro se essa relação era causal ou confundida pela idade e outras comorbidades associadas à HAS, incluindo obesidade, diabetes e doença renal crônica.

A preocupação com o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) nesses pacientes surgiu após a identificação da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) – a monoxipeptidase que inativa a angiotensina II e assim se opõe à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) clássico – como o receptor funcional do SARS-CoV-2 (95, 96). A OMS fez uma revisão rápida das evidências relacionadas ao uso de IECA ou BRA em pacientes com COVID-19 e identificou 11 estudos observacionais. Não foram encontrados estudos delineados para avaliar diretamente se os IECA ou BRA aumentam o risco de contrair COVID-19. Após o ajuste para fatores de confusão, não se constatou associação entre a história de uso de IECA ou BRA e o aumento da gravidade da COVID-19. Não havia estudos que abordassem os possíveis benefícios e prejuízos do início do tratamento com IECA ou BRA em pacientes com COVID-19 (97). De acordo com os resultados, a suspensão de IECA ou BRA pode acarretar um pior prognóstico que a continuação de seu uso em pacientes com COVID-19. Em contraposição à incerteza sobre o possível benefício de iniciar o uso de bloqueador do SRAA em pacientes com COVID-19, há uma clara possibilidade de dano pela suspensão desses fármacos em pacientes de alto risco com COVID-19 e lesão miocárdica, HAS ou insuficiência cardíaca (96). A maioria das sociedades profissionais do mundo recomenda ou encoraja fortemente a continuação do uso de IECA/BRA em pacientes com COVID-19 (98). Urge realizar outras pesquisas que abordem questões essenciais ainda sem resposta sobre o papel do SRAA na patogenia e possível tratamento da COVID-19 e de outras doenças causadas por coronavírus. Estudos prospectivos – em especial, ensaios randomizados e controlados por placebo em andamento, como o ensaio Ramipril for the Treatment of COVID-19 (RAMIC) (identificador [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04366050): NCT04366050) – podem oferecer uma visão mais clara sobre o efeito dos IECA ou BRA em pacientes com COVID-19.

## 4.3 Gravidez e hipertensão

A hipertensão arterial, incluindo HAS crônica, HAS gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, é muito comum na gravidez (99). Em razão das consequências adversas de aumento da morbimortalidade tanto da mulher quanto do feto, a HAS na gravidez deve ser diagnosticada, tratada (quando apropriado) e acompanhada com diligência. É importante notar que até 10% das mortes relacionadas à gravidez são atribuídas à HAS, e sua ocorrência na gravidez tem consequências adversas cardiovasculares a longo prazo. Infelizmente, tem havido um aumento expressivo dos distúrbios hipertensivos na gravidez (100, 101). Por exemplo, nos Estados Unidos, entre 1998 e 2006, os distúrbios hipertensivos na gravidez aumentaram de 6,7% para 8,3%, a HAS crônica na gravidez aumentou de 1,1% para 1,7%, e a pré-eclâmpsia/eclâmpsia de 0,9% para 1,2%. As possíveis consequências graves da HAS e gestação e a contraindicação na gravidez de alguns fármacos anti-hipertensivos comumente prescritos, expostas adiante, devem ser discutidas com mulheres que estejam grávidas ou possam engravidar.

O estado hemodinâmico normal na gravidez é de vasodilatação sistêmica acompanhada de aumento do débito cardíaco e diminuição da resistência periférica total. A consequência é uma diminuição normal da PA no segundo trimestre. Em geral, o diagnóstico de HAS na gravidez é feito quando a PA é  $\geq 140$  mmHg e/ou  $\geq 90$  mmHg em pelo menos duas ocasiões, com intervalo mínimo de seis horas. A HAS crônica é definida como o diagnóstico de HAS antes de 20 semanas de gestação, enquanto a HAS gestacional corresponde ao diagnóstico de HAS a partir de 20 semanas. A pré-eclâmpsia e a eclâmpsia são condições médicas específicas da gravidez que demandam manejo médico imediato e específico.

Embora os limiares de tratamento da HAS na gravidez continuem a mudar, geralmente se recomenda, tanto na HAS crônica quanto na HAS gestacional, o início da farmacoterapia quando a PAS for  $\geq 160$  mmHg e/ou a PAD for  $\geq 105$  mmHg. Na HAS crônica, muitas vezes já houve o diagnóstico de HAS antes da gravidez e, portanto, a mulher já pode estar em farmacoterapia anti-hipertensiva crônica. Nesse caso, pode-se manter o esquema em uso, com a ressalva da possível necessidade de substituir por medicamentos prefe-

ridos e suspender alguns anti-hipertensivos contraindicados na gravidez. A meta pressórica recomendada também foi objeto de discussão e está mudando. Recentemente, por exemplo, demonstrou-se que o alcance de uma meta pressórica mais baixa (PAD de 85 mmHg vs. 100 mmHg) reduz a ocorrência de HAS materna grave, sem aumentar o risco materno ou fetal. Se houver lesão de órgão-alvo, deve-se considerar o início de farmacoterapia anti-hipertensiva quando a PAD for  $\geq 90$  mmHg.

Como na maioria (ou a totalidade) das outras condições médicas que necessitam de farmacoterapia durante a gravidez, as considerações de tratamento na HAS não são diferentes daquelas em adultos fora da gravidez. Desse modo, como não se estudam especificamente a eficácia e a segurança dos medicamentos na gravidez, a escolha de medicamentos costuma ter como base o uso clínico e a experiência a longo prazo. Em geral, isso significa que se devem considerar os medicamentos mais antigos, com um sólido histórico de eficácia e segurança a longo prazo. Os medicamentos preferidos no tratamento farmacológico da HAS na gravidez são metildopa, betabloqueadores (em especial, labetalol), BCC (em especial, nifedipino e, como opção, verapamil) e vasodilatadores de ação direta (em especial, hidralazina). Há indícios de que, entre esses agentes, os betabloqueadores e os BCC sejam mais efetivos que a metildopa na prevenção de HAS grave em uma fase posterior da gravidez. O uso de diuréticos tiazídicos foi discutido, principalmente se a pessoa já estiver em tratamento crônico com tiazídico antes da gravidez. Nessa situação, o diurético tiazídico pode ser mantido durante a gravidez.

Existem claras contraindicações ao uso de alguns medicamentos anti-hipertensivos durante a gravidez. Entre eles estão todos os inibidores do sistema renina-angiotensina, como os IECA, os BRA e, embora não mais usados, os inibidores diretos da renina, em razão dos efeitos adversos diretos sobre o feto, além da espironolactona (antagonista dos receptores de mineralocorticoides), em razão dos efeitos antiandrogênicos fetais. O uso do betabloqueador atenolol também é contraindicado porque se observou inibição do crescimento fetal intrauterino (102).

Em resumo, a HAS na gravidez, caracterizada por vários distúrbios hipertensivos da gravidez, é um problema muito comum. Esses distúrbios hipertensivos da gravidez têm graves consequências maternas e fetais. Atualmente, existem vários fármacos anti-hipertensivos orais preferidos para tratar a HAS crônica durante a gravidez e a HAS gestacional. Além disso, há fármacos anti-hipertensivos contraindicados na gravidez. Há evidências que respaldam a farmacoterapia da HAS na gravidez em determinados níveis pressóricos, com ou sem lesão de órgão-alvo, para diminuir a probabilidade de HAS grave em uma fase posterior da gestação. Mesmo com a redução efetiva da PA durante a gravidez e no período pós-parto imediato, os distúrbios hipertensivos da gravidez aumentam consideravelmente o risco CV a longo prazo, incluindo o risco futuro de HAS, doença coronariana e acidente vascular cerebral.

# 5 Publicação, implementação, avaliação e lacunas de pesquisa

## 5.1 Publicação

Esta diretriz está disponível para *download* no site da OMS. Considerando-se que para elaborar a diretriz usou-se uma revisão de revisões sistemáticas publicadas, todas as revisões já estão publicadas e disponíveis *online*.

## 5.2 Implementação e disseminação

Os escritórios regionais e nacionais da OMS, por meio de seus contatos com ministérios da saúde, incentivarão a implementação no âmbito nacional. A OMS prestará assistência técnica se houver necessidade de adaptação expressiva no país. O pacote técnico HEARTS, que atualmente está sendo implementado em 18 países e goza de endosso, adesão e engajamento significativos por vários parceiros, será a plataforma usada para implementar e disseminar esta diretriz. O pacote será reformulado para incluir as ferramentas de implementação desta diretriz. Outros componentes da implementação estão sendo considerados como ferramentas de implementação ou derivadas para o tratamento por profissionais não médicos e o tratamento da hipertensão em áreas de crise humanitária, após a publicação desta diretriz. O apoio à implementação será estendido aos países por intermédio dos três níveis da OMS.

## 5.3 Avaliação

A OMS monitorará a adoção e implementação da diretriz nas políticas e programas nacionais pela análise do número de países que adaptaram ou endossaram a diretriz no âmbito nacional.

## 5.4 Futura atualização da diretriz

A diretriz deverá ser válida por um período de cinco anos. Esse período se deve ao fato de que nesse meio-tempo provavelmente estarão disponíveis os resultados de novas pesquisas, mas também representa um prazo viável, considerando-se os custos, o tempo e outros recursos necessários para o processo de atualização. Caso haja mudança da base de evidências ou das necessidades dos usuários antes de cinco anos, será considerada a possibilidade de antecipar a atualização.

## 5.5 Lacunas de pesquisa

O GDD identificou várias lacunas de pesquisa de acordo com a temática das perguntas PICO.

### Limiares para determinar o início do tratamento e metas para controle

- São necessárias mais evidências relativas ao tratamento das pessoas com PAS de 130-139 mmHg pertencentes a um ou mais dos seguintes subgrupos: diabetes, doença renal crônica, insuficiência cardíaca, idade a partir de 65 anos.
- Há uma necessidade de melhores dados sobre desfechos, por exemplo, de ensaios que incluam entre os desfechos a insuficiência cardíaca e o comprometimento cognitivo.
- É necessário esclarecer melhor a repercussão clínica dos eventos adversos registrados em ensaios clínicos.
- É necessário quantificar, por meio de uma abordagem padronizada, a diferença nas estimativas entre ensaios cegos e controlados por placebo e ensaios abertos e controlados com medicamento ativo.
- Há necessidade de análise periódica dos ensaios com o objetivo de capturar os efeitos das mudanças ao longo do tempo no contexto epidemiológico de DCV, tratamentos não relacionados à hipertensão, riscos concorrentes, etc.
- São necessárias mais evidências em PBR, PMR e em outros países fora da América do Norte e Europa.

- É necessária uma avaliação da viabilidade, das necessidades de recursos e dos custos do tratamento intensivo na prática clínica real. É preciso quantificar o comprometimento de recursos necessário para o tratamento mais intensivo em PBMR.
- É necessário estabelecer o custo de oportunidade de destinar recursos para alcançar PAS <130 mmHg em pessoas de alto risco.
- São necessárias pesquisas sobre a viabilidade, aceitabilidade e eficácia do tratamento intensivo, principalmente em populações de alto risco em PBR e PMR.

#### **Exames complementares para determinar o início do tratamento**

- É necessário compreender melhor os exames essenciais a serem realizados em todos os pacientes para reduzir os custos e melhorar os desfechos.

#### **Papel do risco cardiovascular no tratamento da hipertensão**

- É necessário explorar os principais aspectos operacionais da implementação de uma abordagem baseada em risco para a prevenção de DCV e da farmacoterapia anti-hipertensiva em contextos de atenção primária à saúde.

#### **Monoterapia x terapia combinada**

- É necessária uma comparação de dados a longo prazo relativos a critérios clínicos objetivos de avaliação com a monoterapia e a terapia combinada.
- Há necessidade de estudos sobre experiências do mundo real, com delineamento e poder estatístico para determinar se há diferença nos desfechos clínicos, como redução de EACM, mortalidade e eventos adversos graves, com o uso de combinações em comprimido único e de combinações em vários comprimidos.
- São necessárias análises de economia em saúde para quantificar a custo-efetividade e as implicações orçamentárias da implementação de terapia combinada inicial progressiva em comparação com a monoterapia inicial.

#### **Frequência de reavaliação**

- Serão necessários critérios que estabeleçam a definição clínica de controle estável da PA a fim de orientar a seleção de pacientes para consultas de acompanhamento menos frequentes.
- É necessário realizar pesquisa para a identificação precoce e acurada de pacientes menos propensos a alcançar o controle da PA e menos propensos ao acompanhamento orientado pelo profissional de saúde.
- São necessárias melhores evidências sobre a ocasião, a frequência e a intensidade das intervenções que aumentam a adesão ao tratamento.

#### **Trabalho em equipe na atenção à hipertensão**

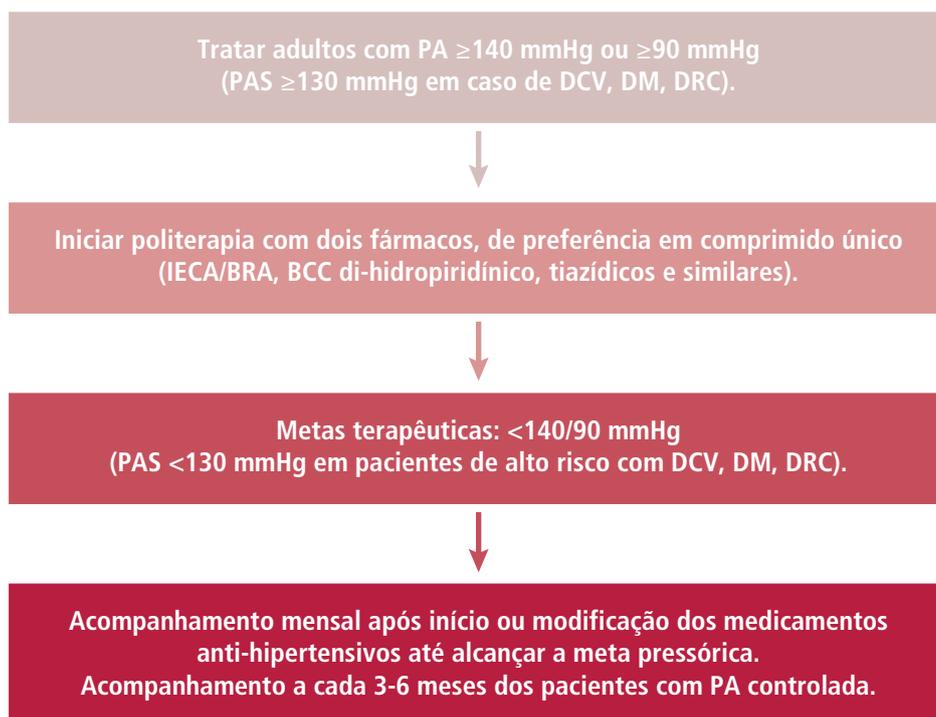
- São necessárias evidências de que o monitoramento remoto e o uso de ACS/navegadores comunitários podem auxiliar no manejo da PA.
- São necessárias evidências da viabilidade, custo e efetividade do monitoramento comunitário/domiciliar da PA.

# 6 Ferramentas de implementação

## 6.1 Recomendações da diretriz

A seguir, são apresentados resumos gráficos das recomendações da diretriz na forma de algoritmo (Figuras 3 e 4). Desse modo, expõem-se as recomendações de trajetória clínica do paciente.

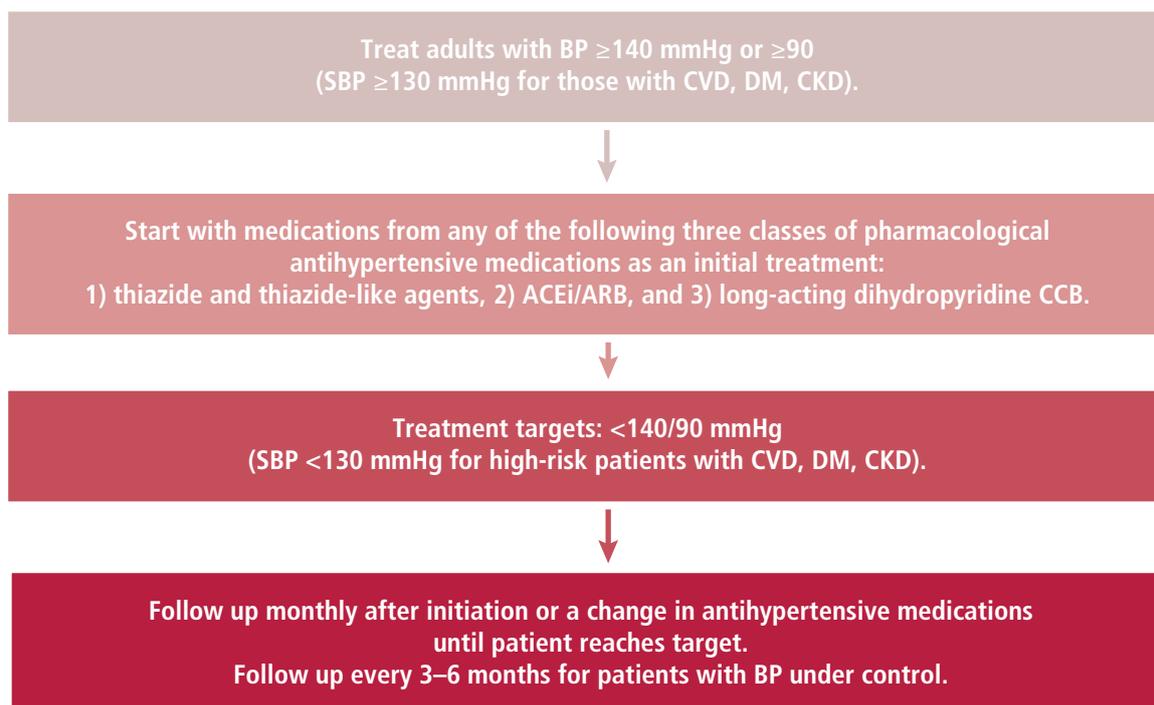
Figura 3 – Conduta para iniciar o tratamento com combinação em comprimido único



Tratamento farmacológico a ser iniciado nas seguintes circunstâncias:

- Hipertensão arterial já diagnosticada.
- A farmacoterapia anti-hipertensiva deve ser iniciada no prazo máximo de quatro semanas após o diagnóstico de HAS.
- Se a PA estiver elevada ou se houver sinais de lesão de órgão-alvo, o tratamento deve ser iniciado imediatamente.
- O paciente deve ser orientado sobre o início do tratamento medicamentoso.
- Devem ser realizados exames complementares básicos (eletrólitos, creatinina, lipidograma, glicemia, HbA1C, teste de urina com tira reagente e ECG) desde que não atrasem o tratamento.
- Pode-se fazer uma avaliação imediata do risco CV (desde que não atrase o início do tratamento) ou em consulta posterior.
- Considerar o uso de diuréticos ou BCC em pacientes a partir de 65 anos, ou com ascendência africana ou afro-caribenha, de betabloqueadores (BB) após IM e de IECA/BRA em pacientes com DM, insuficiência cardíaca ou DRC.

Figura 4 – Conduta para iniciar o tratamento sem combinação em comprimido único (ou seja, com monoterapia ou combinação terapêutica livre)



Tratamento farmacológico a ser iniciado nas seguintes circunstâncias:

- Hipertensão arterial já diagnosticada.
- A farmacoterapia anti-hipertensiva deve ser iniciada no prazo máximo de quatro semanas após o diagnóstico de HAS.
- Se a PA estiver elevada ou se houver sinais de lesão de órgão-alvo, o tratamento deve ser iniciado imediatamente.
- O paciente deve ser orientado sobre o início do tratamento medicamentoso.
- Devem ser realizados exames complementares básicos (eletrólitos, creatinina, lipidograma, glicemia, HbA1C, teste de urina com tira reagente e ECG) desde que não atrasem o tratamento.
- Pode-se fazer uma avaliação imediata do risco CV (desde que não atrase o início do tratamento) ou em consulta posterior.
- Considerar o uso de diuréticos ou BCC em pacientes a partir de 65 anos, ou com ascendência africana ou afro-caribenha, de betabloqueadores (BB) após IM e de IECA/BRA em pacientes com DM, insuficiência cardíaca ou DRC.

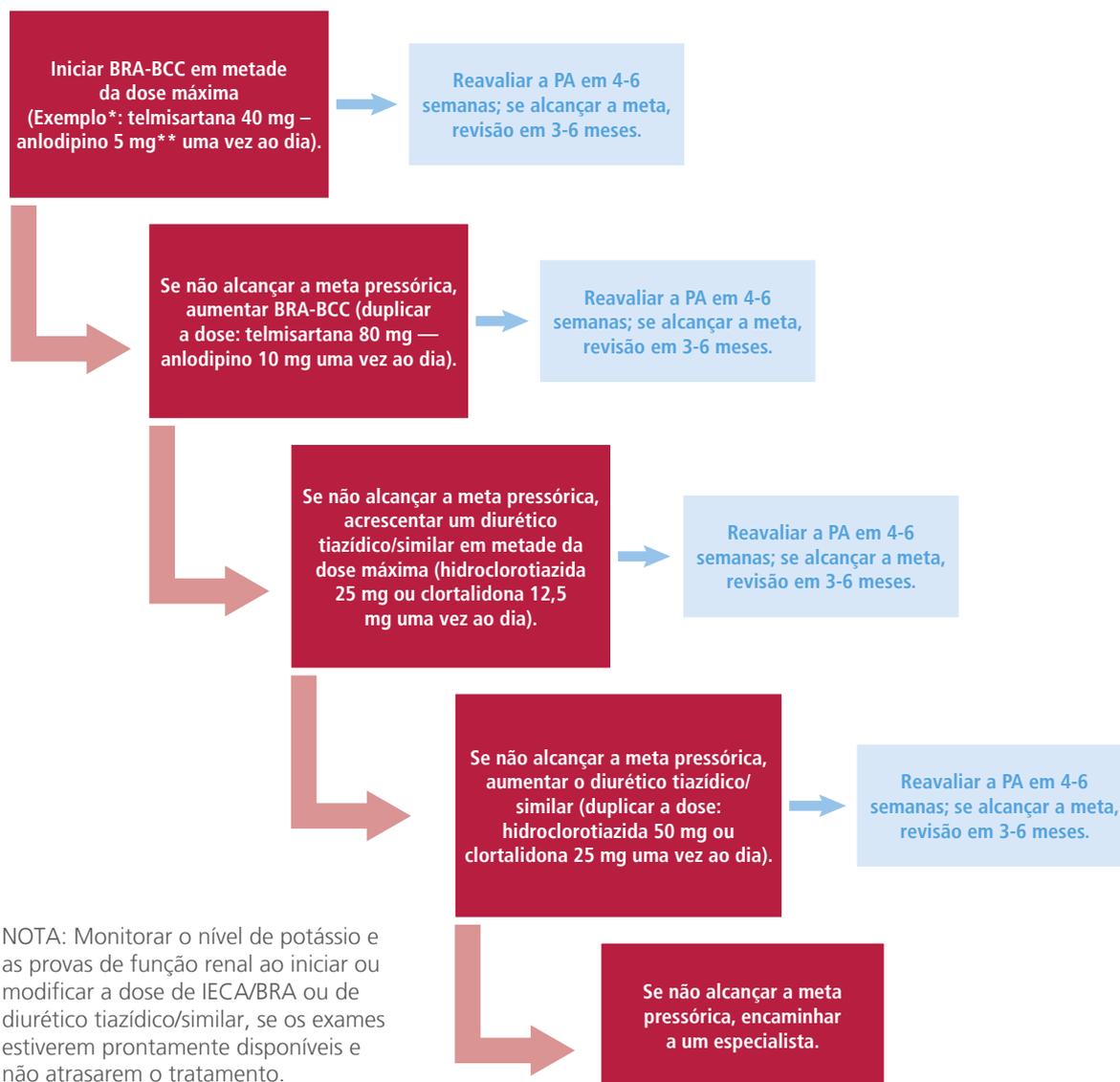
## 6.2 Protocolos com fármacos e doses específicos

Adiante são apresentados dois exemplos de protocolos sugeridos com fármacos e doses específicos (Figuras 5 e 6). Estes são apenas exemplos e há outras condutas possíveis.

### Algoritmo 1: Início do tratamento com combinação em comprimido único

- O início do tratamento com dois fármacos anti-hipertensivos de diferentes classes é recomendado quando a PA inicial estiver  $\geq 20/10$  mmHg acima da meta, e deve ser considerado quando a PA inicial for  $\geq 140/90$  mmHg.
- Os fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina (IECA, BRA e alisquireno) foram associados a toxicidade fetal grave, incluindo anormalidades renais e cardíacas e morte; o uso durante a gravidez é contraindicado.

Figura 5 – Algoritmo 1



Esse protocolo é contraindicado para mulheres grávidas ou que possam engravidar. Não se deve administrar IECA nem BRA a gestantes.

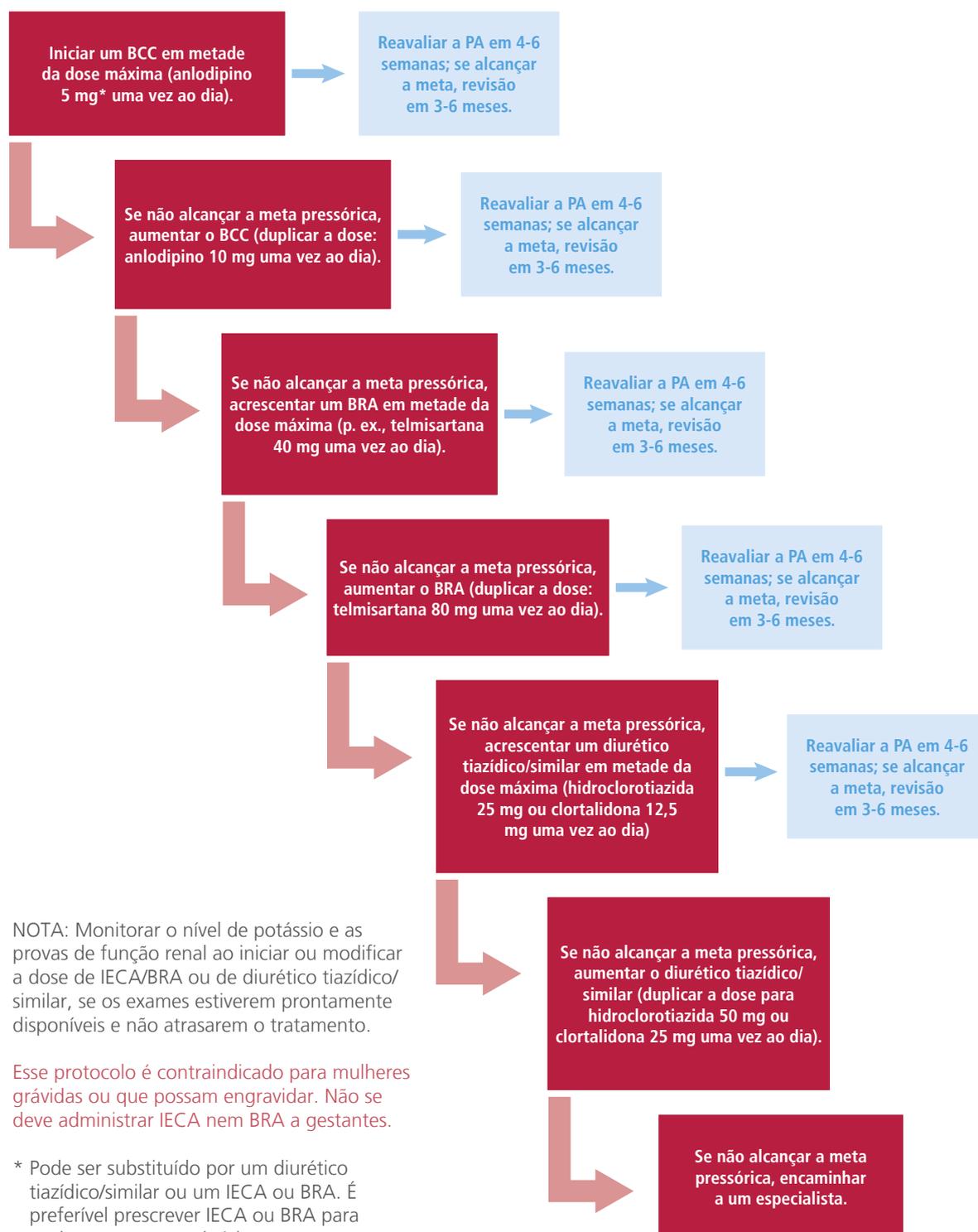
\* Os medicamentos mencionados são exemplos e podem ser substituídos por outros dois medicamentos de qualquer uma das três classes de fármacos (IECA/BRA, BCC ou diuréticos tiazídicos/similares). Iniciar com dois comprimidos ou, se disponível, ambos em comprimido único (combinação em doses fixas).

\*\* Pode ser substituído por outros comprimidos ou, se disponível, por outras combinações em comprimido único (combinações em doses fixas).

## Algoritmo 2: Início do tratamento sem uso de combinação em comprimido único (ou seja, com monoterapia ou combinação terapêutica livre)

- Um BCC, em vez de um diurético tiazídico ou IECA/BRA, foi escolhido como medicamento de primeira linha caso se use apenas um fármaco, de modo a dispensar a dosagem de eletrólitos ou diminuir a preocupação com uma possível alteração da taxa de filtração glomerular.
- Os fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina (IECA, BRA e alisquireno) foram associados a toxicidade fetal grave, incluindo anormalidades renais e cardíacas e morte; o uso durante a gravidez é contraindicado.

Figura 6 – Algoritmo 2



# Referências

- (1) Enfermedades cardiovasculares. Datos y cifras. 17 de maio de 2017 [Internet] [consultado em 31 de março de 2021]. Disponível em: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- (2) Hipertensión. Datos y cifras. 13 de setembro de 2019 [Internet] [consultado em 31 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
- (3) Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2007. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43685>.
- (4) Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, *et al*. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006.
- (5) Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-406. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- (6) Shahaj O, Denny D, Schwappach A, Pearce G, Epiphaniou E, Parke H, *et al*. Supporting self-management for people with hypertension: a meta-review of quantitative and qualitative systematic reviews. *J Hypertens*. 2019;37(2):264-279. doi: 10.1097/HJH.0000000000001867.
- (7) Meiqari L, Nguyen T-P-L, Essink D, Zweekhorst M, Wright P, Scheele F. Access to hypertension care and services in primary health-care settings in Vietnam: a systematic narrative review of existing literature. *Glob Health Action*. 2019;12(1):1-11. doi: 10.1080/16549716.2019.1610253.
- (8) Kostova D, Spencer G, Mora AE, Cobb LAK, Husain MJ, Datta BK, *et al*. The cost effectiveness of hypertension management in low-income and middle-income countries: a review. *BMJ Public Health*. 2020;e002213. doi: 10.1136/bmjph-2019-002213.
- (9) Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A, *et al*. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet*. 2003 Mar 1;361(9359):717-25. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12655-4. Erratum in: *Lancet*. 2005 Jul 16-22;366(9481):204. PMID: 12620735.
- (10) Constanti M, Floyd CN, Glover M, Boffa R, Wierzbicki AS, McManus RJ. Cost-effectiveness of initiating pharmacological treatment in stage one hypertension based on 10-year cardiovascular disease risk. *Hypertension*. 2021;77:682–691. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14913.
- (11) Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, Tzong KY, Rasmussen PW, Guzman D. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *NEJM*. 2015;372(5):447-55. doi: 10.1056/NEJMsa1406751.
- (12) Rosendaal TA, Hendriks ME, Verhagen MD, Bolarinwa OA, Sanya EO, Kolo PM, *et al*. Correction: costs and cost-effectiveness of hypertension screening and treatment in adults with hypertension in rural Nigeria in the context of a health insurance program. *PLoS ONE*. 2016 Jun 27;11(9):e0162421. doi: 10.1371/journal.pone.0162421.
- (13) Rubinstein A, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Martí SG, Kopitowski K, *et al*. Estimation of the burden of cardiovascular disease attributable to modifiable risk factors and cost-effectiveness analysis of preventative interventions to reduce this burden in Argentina. *BMC Public Health*. 2010;10:627. doi: 10.1186/1471-2458-10-627.
- (14) Richman IB, Fairley M, Jørgensen ME, Schuler A, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of intensive blood pressure management. *JAMA Cardiol*. 2016;1(8):872-879. doi: 10.1001/jamacardio.2016.3517.
- (15) Bress AP, Bellows BK, King JB, Hess R, Beddhu S, Zhang Z. Cost-effectiveness of intensive versus standard blood-pressure control. *NEJM*. 2017;377(8):745-755. doi: 10.1056/NEJMsa1616035.
- (16) Odden MC, Moran AE, Coxson PG, Peralta CA, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Gait speed as a guide for BP targets in older adults: a modeling study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(5):1015-23.

- (17) Federal Reserve Bank economic data [base de dados *on-line*] Disponível em: <https://fred.stlouisfed.org/series/NYGDPAPCDLMC#>. Citado em Kostova *et al.*, 2020.
- (18) Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro ACS, *et al.* Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.179788.
- (19) Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2013;35(19):1245-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehf534.
- (20) Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- (21) Park C, Fang J, Hawkins NA, Wang G. Comorbidity status and annual total medical expenditures in US hypertensive adults. *Am J Prev Med*. 2017;53(6s2):S172-s81. doi: 10.1016/j.amepre.2017.07.014.
- (22) Kirkland EB, Heincelman M, Bishu KG, Schumann SO, Schreiner A, Axon RN, *et al.* Trends in healthcare expenditures among US adults with hypertension: national estimates, 2003-2014. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11):e008731. doi: 10.1161/JAHA.118.008731.
- (23) Moser M. The cost of treating hypertension can we keep it under control without compromising the level of care? *Am J Hypertens*. 1998;11:1205–1275. doi: 10.1016/s0895-7061(98)00106-x.
- (24) Karmali KN, Lloyd-Jones DM, van der Leeuw J, Goff Jr DC, Yusuf S, Zanchetti A, *et al.* Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus BP: a meta-analysis of individual participant data. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002538. doi: 10.1371/journal.pmed.1002538.
- (25) Odutayo A, Gill P, Shepherd S, Akingbade A, Hopewell S, Tennankore K, *et al.* Income disparities in absolute cardiovascular risk and cardiovascular risk factors in the United States, 1999-2014. *JAMA Cardiol*. 2017;2(7):782-790. doi:10.1001/jamacardio.2017.1658.
- (26) Gaziano TA, Steyn K, Cohen DJ, Weinstein MC, Opie LH. Cost-effectiveness analysis of hypertension guidelines in South Africa: absolute risk versus blood pressure level. *Circulation*. 2005;112(23):3569-76. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535922.
- (27) Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- (28) Seeley A, Prynny J, Perera R, Street R, Davis D, Etyang AO. Pharmacotherapy for hypertension in sub-Saharan Africa: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):75. doi: 10.1186/s12916-020-01530-z.
- (29) Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy. *Hypertension*. 2003;42:239-246. doi: 10.1161/01.HYP.0000086521.95630.5A.
- (30) Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt F, Ekman S, *et al.* VALUE trial: long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2003;16(7):544-8. doi: 10.1016/s0895-7061(03)00904-x.
- (31) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, *et al.*; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217-25. doi: 10.1001/jama.292.18.2217.
- (32) Wright JT, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE *et al.*; for the ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA*. 2005;293(13):1595-1608. doi:10.1001/jama.293.13.1595.
- (33) Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens*, 2001;14(3): 241–247. doi: 10.1016/S0895-7061(00)01266-8.
- (34) Sareli P, Radevski IV, Valtchanova ZP, Libhaber E, Candy GP, Den Hond E, *et al.* Efficacy of different drug classes used to initiate antihypertensive treatment in black subjects: results of

- a randomized trial in Johannesburg, South Africa. *Arch Intern Med.* 2001;161(7):965. doi: 10.1001/archinte.161.7.965.
- (35) Aarabi M, Skinner J, Price CE, Jackson, PR. Patients' acceptance of antihypertensive therapy to prevent cardiovascular disease: a comparison between South Asians and Caucasians in the United Kingdom. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008 Feb;15(1):59-66. doi: 10.1097/HJR.0b013e3282f07973.
- (36) Fragasso G, Maranta F, Montanaro C, Salerno A, Torlasco C, Margonato A. Pathophysiologic therapeutic targets in hypertension: a cardiological point of view. *Expert Opin Ther Targets.* 2012;16(2):179-193. doi: 10.1517/14728222.2012.655724.
- (37) Nugent R, Brower E, Cravioto A, Koehlmoos T. A cost-benefit analysis of a National Hypertension Treatment Program in Bangladesh. *Prev Med.* 2017 Dec;105S:S56-S61. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.08.014.
- (38) Gad M, Lord J, Chalkidou K, Asare B, Lutterodt MG, Ruiz F. Supporting the development of evidence-informed policy options: an economic evaluation of hypertension management in Ghana. *Value Health.* 2020;23(2):171-179. doi: 10.1016/j.jval.2019.09.2749.
- (39) Ekwunife OI, Okafor CE, Ezenduka CC, Udeogaranya PO. Cost-utility analysis of antihypertensive medications in Nigeria: a decision analysis. *Cost Eff Resour Alloc.* 2013;11(1):2. doi: 10.1186/1478-7547-11-2.
- (40) Park C, Wang G, Durthaler JM, Fang J. Cost-effectiveness analyses of antihypertensive medicines: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2017;53(6S2):S131-S142. doi: 10.1016/j.amepre.2017.06.020.
- (41) Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancina G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension.* 2018;72:846-853. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.
- (42) Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens.* 2011;13(12):898-909. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00550.x.
- (43) Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19(4):357-362. doi: 10.1097/01.hco.0000126978.03828.9e.
- (44) Fujikawa K, Hasebe N, Kikuchi K; NICE-Combi Study Group. Cost-effectiveness analysis of hypertension treatment: controlled release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension – the Nifedipine and Candesartan Combination (NICE-Combi) Study. *Hypertens Res.* 2005;28(7):585-91. doi: 10.1291/hypres.28.585.
- (45) Deshmukh KBS, Qian J, Garza K, Wright BM, Zeng P, Ganduglia Cazaban CM, *et al.* Health care costs associated with addition, titration, and switching antihypertensive medications after first-line treatment: results from a commercially insured sample. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(6):691-699. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.6.691.
- (46) Ren M, Xuan D, Lu Y, Fu Y, Xuan J. Economic evaluation of olmesartan/amlodipine fixed-dose combination for hypertension treatment in China. *J Med Econ.* 2020;23(4):394-400. doi: 10.1080/13696998.2019.1699799.
- (47) Chrysant SG. Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goals. *Clin Drug Invest.* 2008;28(11):713-734. doi: 10.2165/00044011-200828110-00005.
- (48) Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, *et al.* Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016;134:441-450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
- (49) Salam A, Huffman M, Kanukula R, Prasad EH, Sharma A, Heller D, *et al.* Two-drug fixed-dose combinations of blood-pressure lowering drugs as WHO essential medicines: An overview of efficacy, safety, and cost. *J Clin Hypertens.* 2020;22:1769-1779. doi: 10.1111/jch.14009.
- (50) Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, *et al.* Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013;310: 959-968. doi: 10.1001/jama.2013.184182.

- (51) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42: 1206-1252. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
- (52) Kishore SP, Salam A, Rodgers A, Jaffe MG, Frieden T. Fixed-dose combinations for hypertension. *Lancet*. 2019;392(10150):819-820. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31814-2.
- (53) DiPette DJ, Skeete J, Ridley, E, Campbell, NRC, Lopez-Jaramillo P, Kishore SP, *et al.* Fixed-dose combination pharmacologic therapy to improve hypertension control worldwide: Clinical perspective and policy implications. *J Clin Hypertens*. 2019;21(1):4-15. doi: 10.1111/jch.13426.
- (54) Marinier K, Macouillard P, de Champvalins M, Deltour N, Poulter N, Mancía G, *et al.* Effectiveness of two-drug therapy versus monotherapy as initial regimen in hypertension: a propensity score-matched cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(12): 1572-1582. doi: 10.1002/pds.4884.
- (55) Negi S, Neupane D, Sahoo SW, Mahajan T, Swaroop K, Moran AE, *et al.* Prices of combination medicines and single-molecule anti-hypertensive medicines in India's private health care sector. *J Clin Hypertens*. 2021;23(4):738-743. doi: 10.1111/jch.14143.
- (56) Angeli F, Reboldi G, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Poltonieri C, *et al.* Fixed-dose combination therapy in hypertension: cons. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012;19(2):51-54. doi: 10.1007/BF03262453.
- (57) Jaffe MG Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310(7):699-705. doi: 10.1002/pds.4884.
- (58) Sprint Research Group. Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
- (59) Murad MH, Larrea-Mantilla L, Haddad A, Spencer-Bonilla G, Serrano V, Rodriguez-Gutierrez R, *et al.* Antihypertensive agents in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1575-1584. doi: 10.1210/jc.2019-00197.
- (60) Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, *et al.* Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138(17):e595-e616. doi: 10.1161/CIR.0000000000000601.
- (61) ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
- (62) SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9891):507-15. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1.
- (63) Bangalore S, Toklu B, Gianos E, Schwartzbard A, Weintraub H, Ogedegbe G, *et al.* Optimal systolic BP target after SPRINT: insights from a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2017;130(6):707-719.e708. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.004.
- (64) Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, *et al.* Systolic BP reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2017;2(7):775-781. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1421.
- (65) Howard K, White S, Salkeld G, McDonald S, Craig J, Chadban S, *et al.* Cost-effectiveness of screening and optimal management for diabetes, hypertension, and chronic kidney disease: a modeled analysis. *Value Health*. 2010;13(2):196-208. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00668.x.
- (66) Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE, *et al.* Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ*. 2004;328(7433):204. doi: 10.1136/bmj.37967.374063.EE.
- (67) Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic BP target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h158. doi: 10.1136/bmj.h158.
- (68) Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC, *et al.* The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood

- pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clinical Trials*. 2014;11(5):532-546. doi: 10.1177/1740774514537404.
- (69) Cushman WC, Grimm Jr RH, Cutler JA, Gregory WE, Capes S, Corson MA, *et al*. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007;99(12A):44i-55i. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.005.
- (70) Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Lal L, Salas M, Hughes DA, Ratzki-Leewing A, *et al*. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *Value Health*. 2013;16(5):863-871. doi: 10.1016/j.jval.2013.03.1631.
- (71) Walker RC, Tong A, Howard K, Palmer SC. Patient expectations and experiences of remote monitoring for chronic diseases: Systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *Int J Med Inform*. 2019;124:78-85. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.01.013.
- (72) Jaana M, Pare G, Sicotte C. Hypertension home telemonitoring: current evidence and recommendations for future studies. *Dis Manage Health Outcomes*. 2007;15(1):19-31. doi: 10.2165/00115677-200715010-00004.
- (73) Greer N, Bolduc J, Geurkink E, Koeller E, Rector T, Olson K, *et al*. Pharmacist-led chronic disease management: a systematic review of effectiveness and harms compared with usual care. *Ann Intern Med*. 2016;165(1):30-40. doi: 10.7326/M15-3058.
- (74) Anand TN, Joseph LM, Geetha AV, Prabhakaran D, Jeemon P. Task sharing with non-physician health-care workers for management of blood pressure in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(6):e761-e771. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30077-4.
- (75) Tucker P, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP, *et al*. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLOS Med*. 2017;14(9):e1002389. doi: 10.1371/journal.pmed.1002389.
- (76) Fisher ND, Fera LE, Dunning JR, Desai S, Matta L, Liquori V, *et al*. Development of an entirely remote, non-physician led hypertension management program. *Clin Cardiol*. 2019;42(2):285-291. doi: 10.1002/clc.23141.
- (77) Bhanbhro S, Drennan VM, Grant R, Harris R. Assessing the contribution of prescribing in primary care by nurses and professionals allied to medicine: a systematic review of literature. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:330. doi: 10.1186/1472-6963-11-330.
- (78) Hobson RJ, Scott J, Sutton J. Pharmacists and nurses as independent prescribers: exploring the patient's perspective. *Fam Pract*. 2010;27(1):110-120. doi: 10.1093/fampra/cmp070.
- (79) Stewart DC, George J, Bond CM, Cunningham ITS, Diack HL, McCaig DJ. Exploring patients' perspectives of pharmacist supplementary prescribing in Scotland. *Pharm World Sci*. 2008;30(6):892-897. doi: 10.1007/s11096-008-9248-x.
- (80) Jacob V, Chattopadhyay SK, Thota AB, Proia KK, Njie G, Hopkins DP, *et al*. Economics of team-based care in controlling BP: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2015;49(5):772-783. doi: 10.1016/j.amepre.2015.04.003.
- (81) Kulchaitanaroaj P, Brooks JM, Chaiyakunapruk N, Goedken AM, Chrischilles EA, Carter BL. Cost-utility analysis of physician-pharmacist collaborative intervention for treating hypertension compared with usual care. *J Hypertens*. 2017;35(1):178-187. doi: 10.1097/HJH.0000000000001126.
- (82) Keasley J, Oyebode O, Shantikumar S, Proto W, McGranahan M, Sabouni A, Kidy F. A systematic review of the burden of hypertension, access to services and patient views of hypertension in humanitarian crisis settings. *BMJ Glob Health*. 2020;5(11): e002440. doi: 10.1136/bmjgh-2020-002440.
- (83) Sekkarie M, Murad L, Al-Makki A, Al-Saghir F, Rifai O, Isreb M. End-stage kidney disease in areas of armed conflicts: challenges and solutions. *Semin Nephrol*. 2020;40(4):354-362. doi: 10.1016/j.semnephrol.2020.06.003.

- (84) Al-Makki A, Rifai AO, Murad L, Zanabli AR, Kayal A, Soudan K, *et al.* The Syrian National Kidney Foundation: response for the need of kidney patients during the crisis. *Avicenna J Med.* 2014 Jul;4(3):54-7. doi: 10.4103/2231-0770.133331.
- (85) Jawad M, Vamos EP, Najim M, Roberts B, Millett C. Impact of armed conflict on cardiovascular disease risk: a systematic review. *Heart.* 2019;105:1388–94. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314459.
- (86) Howard JT, Sosnov JA, Janak JC, Gunlapalli AV, Pettey WB, Walker LE, *et al.* Associations of initial injury severity and posttraumatic stress disorder diagnoses with long-term hypertension risk after combat injury. *Hypertension.* 2018;71:824–32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10496.
- (87) Doocy S, Lyles E, Fahed Z, Mikanna A, Kontunen K, Burnham G. Characteristics of Syrian and Lebanese diabetes and hypertension patients in Lebanon. *Open Hypertens J.* 2018;10:60–75. doi: 10.2174/1876526201810010060.
- (88) Sun X-C, Zhou X-F, Chen S, Liu Y-X, Wang Y-J, Zhang W, *et al.* Clinical characteristics of hypertension among victims in temporary shield district after Wenchuan earthquake in China. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:912–6. PMID: 23640437.
- (89) Kario K. Disaster hypertension - its characteristics, mechanism, and management. *Circ J.* 2012;76(3):553-62. doi: 10.1253/[circj.cj-11-1510](https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1510).
- (90) Médecins Sans Frontières. Clinical guidelines: diagnostic and treatment manual. Author; 2013.
- (91) Organização Mundial da Saúde. Interagency emergency health kit 2017 [Internet] [consultado em março de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/emergency-health-kits>.
- (92) Hipertensão e COVID-19. Informe científico. Genebra: Organização Mundial da Saúde; junho de 2021 (WHO/2019-nCoV/Sci\_Brief/Hypertension/2021.1) [consultado em julho de 2021]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54798>.
- (93) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, the Northwell COVID-19 Research Consortium, *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Errata em: *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2098.
- (94) Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e205619. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5619. Errata em: *JAMA Netw Open.* 2020 May 1;3(5):e208147.
- (95) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- (96) Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659. doi: 10.1056/NEJMSr2005760.
- (97) COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers. Scientific Brief. Genebra: Organização Mundial da Saúde; maio de 2020 (WHO/2019-nCoV/Sci\_Brief/ACE-I/2020.1) [consultado em julho de 2021]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332021>.
- (98) Sparks MA, Hiremath S, *et al.* ACE2 and hypertension [Internet] [consultado em 19 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <http://www.nephjc.com/news/covidace2>.
- (99) Kompotiatis P, Garovic VD. Diagnosis, treatment, and outcomes of hypertensive pregnancy disorders. In: Edwards EW, DiPette DJ, editors. *Hypertension: a case-based approach.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2020.
- (100) Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1299-306. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a45b25.
- (101) Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):5-12. doi: 10.1097/AOG.0000000000000564.
- (102) Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2018;10(10):CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.

# Anexo 1: Lista de colaboradores

A Organização Mundial da Saúde (OMS) gostaria de agradecer aos membros do Grupo de Desenvolvimento da Diretriz, aos cientistas que forneceram revisões sistemáticas e aos revisores externos por suas contribuições para a elaboração dessas recomendações. O professor K. Srinath presidiu a reunião com o auxílio do vice-presidente, professor Nizal Sarafzadeggan.

## Grupo Diretor da OMS

Nome	Departamento/Escritório
Bernadette Cappello	Departamento de Medicamentos e Produtos Essenciais
Neerja Chowdhury	Departamento de Saúde Mental
Gampo Dorji	Escritório Regional para o Sudeste Asiático (SEARO)
Jill Farrington	Escritório Regional para a Europa (EURO)
Taskeen Khan	Departamento de Doenças Não Transmissíveis
Pedro Ordunez	Organização Pan-Americana da Saúde/Escritório Regional para as Américas (OPAS/AMRO)
Steven Shongwe	Escritório Regional para a África (AFRO)
Slim Slama	Escritório Regional para o Mediterrâneo Oriental (EMRO)
Cherian Varghese	Departamento de Doenças Não Transmissíveis
Marco Vitoria	Departamento de HIV/AIDS
Temo Waqanivalu	Departamento de Doenças Não Transmissíveis

## Grupo de Desenvolvimento da Diretriz

Nome	Afiliações	Especialidade	Região
Shrish Acharya	Médico Consultor e Chefe de Medicina Interna, Hospital Memorial da Guerra Colonial, Fiji Presidente, Comitê Nacional de Medicina e Terapêutica, Ministério da Saúde, Fiji	Medicina interna Elaboração de diretrizes clínicas	WPRO
Akram Al-Makki	Diretor de Pós-Graduação Médica, Diretor Médico da Unidade de Diálise Aguda (internação), Universidade de Indiana, IN, EUA Health-Arnett, Escola Afiliada de Prática Farmacêutica, Universidade Purdue, Faculdade de Farmácia	Manejo da HAS em situações humanitárias e de desastre, farmacologia de medicamentos anti-hipertensivos e manejo de HAS, nefrologia	AMRO

Hind Mamoun Beheiry	Professora Associada de Fisiologia, Reitora da Faculdade de Enfermagem, Universidade Internacional da África (IUA), Sudão	Enfermagem e HAS, elaboração de diretrizes, acesso a cuidados da HAS em locais com poucos recursos, fisiopatologia da HAS, manejo e prevenção comunitária da HAS	EMRO
Beatriz Champagne	CLAS – Coalizão pela América Latina Saudável/Coalizão pela Saúde das Américas @CLASenLA	Promoção da causa, formação de coalizões, mudança de políticas, perspectivas dos pacientes, pesquisa de implementação, ciências comportamentais	AMRO
Ugyen Choden	Analista-Chefe, Departamento de Regulação e Supervisão Financeira, Autoridade Monetária Real, Butão	Perspectiva do paciente, elaboração de diretrizes, políticas e implementação de políticas	SEARO
Kenneth Connell	Vice-Reitor de Internacionalização e Recrutamento e Palestrante sobre Farmacologia Clínica, Universidade das Índias Ocidentais, Cave Hill Especialista em Medicina Interna, Hospital Queen Elizabeth, Barbados Diretor do American College of Physicians, Seção Caribe	Medicina interna, HAS e etnia, educação médica	AMRO
Marie Therese Cooney	Professora de Clínica, University College Dublin, Irlanda Especialista em Geriatria e Medicina Geral, Hospital Universitário St Vincent, Irlanda	Estimativa de risco cardiovascular, prevenção de doenças cardiovasculares, fragilidade e multimorbidade	EURO
Donald DiPette	<i>Distinguished Professor</i> de Ciências da Saúde, Universidade da Carolina do Sul e Faculdade de Medicina da Universidade da Carolina do Sul, Columbia, SC, EUA	Farmacologia clínica e farmacologia dos medicamentos anti-hipertensivos, manejo da HAS, fisiopatologia da HAS, atenção à saúde e elaboração de políticas, incluindo atenção primária	AMRO

Nnenna Ezeigwe	Especialista em Saúde Pública; Diretora/ Coordenadora Nacional, Doenças Não Transmissíveis (DNT), Ministério Federal da Saúde, Abuja, Nigéria	Saúde pública, elaboração de políticas, implementação de programas	AFRO
Tom Gaziano	Professor associado, Faculdade de Medicina de Harvard Centro de Ciência da Decisão em Saúde, Escola de Saúde Pública Harvard TH Chan Diretor Clínico, Programa iHeart Champion Diretor, Unidade de Prevenção e Política de Saúde Cardiovascular Global Divisão de Medicina Cardiovascular, Brigham & Women's Hospital	Implementação de diretrizes para tratamento da HAS, custo-efetividade, política de saúde global, epidemiologia, estratégias de rastreamento	AMRO
Agaba Gidio	Especialista em Endocrinologia/Chefe da Clínica de Diabetes do Adulto Hospital de Referência Nacional Mulago, Kampala, Uganda	HAS de origem endócrina, HAS em pacientes com diabetes	AFRO
Vilma Irazola	Diretora, Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária (IECS); Instituto para Efetividade Clínica e Política de Saúde (IECS) Diretora Adjunta do Programa de Mestrado em Efetividade Clínica, Universidade de Buenos Aires Pesquisadora sênior, Conselho Científico Nacional (CONICET), Argentina	Ciência da implementação, epidemiologia de DNT, prevenção e manejo; saúde cardiovascular, saúde global, política de saúde	AMRO
Patricio Lopez Jaramillo	Diretor, Instituto de Pesquisa Masira, Universidade de Santander (UNDES) Diretor Científico, Centro Integral para a Prevenção das Doenças Cardiometabólicas (CIPCA), Bucaramanga, Colômbia	Endocrinologia, manejo clínico da HAS, pesquisa	AMRO
Unab Khan	Título de Especialista pelo Conselho Americano de Medicina de Família e Medicina de Adolescentes Professora Associada e Presidente, Departamento de Medicina de Família, Universidade Aga Khan, Karachi, Paquistão	DNT, programas educacionais para médicos da atenção primária, bem-estar e segurança ocupacional, pesquisa sobre a implementação de programas	EMRO

Vindya Kumarapeli	Especialista em Medicina da Família e Comunidade, Diretora (Doenças Não Transmissíveis), Ministério da Saúde, Sri Lanka	Acesso a cuidados da HAS em contextos de poucos recursos, saúde pública, elaboração de políticas, implementação de programas, atenção primária à saúde	SEARO
Andrew Moran	Diretor, Global Hypertension Control, Resolve to Save Lives, uma iniciativa da Vital Strategies Professor Associado de Medicina, Centro Médico Irving da Universidade de Columbia, Nova York, NY, EUA	HAS, atenção primária, avaliação econômica da saúde, avaliação do programa de HAS	AMRO
Margaret Mswema Silwimba	Farmacêutica Clínica e Chefe de Serviços Farmacêuticos, Departamento Premium (UTH) Professora em meio período (Faculdade de Farmácia), Universidade Médica Lusaka Apex, Zâmbia	Fármacos para HAS, educação em farmácia	AFRO
Brian Rayner	Professor Emérito e Pesquisador Sênior, Divisão de Nefrologia e Hipertensão, Departamento de Medicina, Universidade da Cidade do Cabo, Cidade do Cabo, África do Sul	Diretrizes, HAS resistente, principalmente em indivíduos de ascendência africana, genética da HAS, nefropatia diabética	AFRO
K. Srinath Reddy	Presidente, Fundação de Saúde Pública da Índia	Cardiologia, prevenção e controle de DNT, epidemiologia, sistemas e políticas de saúde, cobertura universal de saúde, saúde pública	SEARO
Nizal Sarrafzadegan	<i>Distinguished Professor</i> de Medicina e Cardiologia, Diretor do Instituto de Pesquisa Cardiovascular de Esfahan, centro colaborador da OMS no Irã Professor afiliado, Escola de Saúde Pública e da População, Faculdade de Medicina, Universidade de British Columbia, Vancouver, Canadá	Cardiologia, epidemiologia, prevenção e controle de DNT, saúde pública, implementação e avaliação de programas, saúde global	EMRO

Apichard Sukonthasan	Especialista em Cardiologia e Chefe do Departamento de Medicina, Hospital Chiang Mai de Bangkok	Elaboração de diretrizes, prevenção de doenças cardiovasculares, manejo da HAS	SEARO
Paul Whelton	Catedrático Show Chwan de Saúde Pública Global, Departamento de Epidemiologia, Escola de Saúde Pública e Medicina Tropical da Universidade de Tulane, Tulane, EUA	Epidemiologia e prevenção de doenças cardiovasculares e renais, pesquisa, elaboração de diretrizes, saúde global, política de saúde	AMRO
Jing Yu	MD, PhD, Professora de Medicina Interna, Chefe de Cardiologia, Diretora, Centro de Hipertensão; Diretora, Departamento de Cardiologia, Segundo Hospital da Universidade de Lanzhou, China Presidente da Liga de Hipertensão em Gansu, Região Ningxia e Qinghai da China	Complicações agudas e crônicas da HAS, acesso a cuidados da HAS em contextos de poucos recursos, farmacologia de medicamentos anti-hipertensivos, complicações cardiovasculares	WPRO

### Equipe de Consulta e Revisão Sistemática

**Metodologista:** M Hassan Murad (Professor de Medicina na Mayo Clinic, Rochester, EUA)

**Equipe de Revisão Sistemática:** Reem Mustapha, Abdallah Al Alayli, Romina Brignardello, Sara Jdiaa, Veena Manja (Centro Médico da Universidade de Kansas, Kansas, EUA)

### Grupo de Revisão Externa

Nome	Afiliação	Região
Mabel Aoun	Chefe do Departamento de Nefrologia, Hospital Saint-Georges, Ajaltoun Professora Assistente, Faculdade de Medicina, Universidade Saint-Joseph de Beirute, Líbano	EMRO
Antoinette Péchère Bertschi	Chefe da Unidade e Centro de Hipertensão Arterial, Serviço de Nefrologia e Hipertensão Arterial, Hospital Universitário de Genebra, Suíça	EURO
Jennifer Cohn	Vice-Presidente Sênior, Saúde Cardiovascular Professora Assistente, Divisão de Doenças Infecciosas, Universidade da Pensilvânia, PA, EUA	AMRO
Prabhdeep Kaur	Cientista e Chefe da Divisão de Doenças Não Transmissíveis, ICMR – Instituto Nacional de Epidemiologia, Chennai, Índia	SEARO

Daniel T. Lackland	Professor de Epidemiologia e Neurologia Diretor, Divisão de Neurociências Translacionais e Estudos Populacionais, Universidade de Medicina da Carolina do Sul, Charleston, SC, EUA	AMRO
Venus Mushininga	Gerente de Programa, Doenças Não Transmissíveis, Ministério da Saúde e Atenção Infantil, Harare, Zimbábue	AFRO
Marcelo Orias	Chefe de Nefrologia no Sanatório Allende Professor de Medicina Interna da Universidade Nacional de Córdoba, Professor Associado de Medicina Interna, Universidade de Yale, CT, EUA	AMRO
Xin Hua Zhang	Professora de Medicina Vice-Diretora do Instituto da Liga de Hipertensão de Beijing, Beijing, China Presidente, Liga Mundial da Hipertensão (WHL), Diretora do Escritório Global da WHL, Escritório Regional para a Ásia-Pacífico da WHL	WPRO

### Coordenação geral e redação da diretriz

O processo de elaboração da diretriz foi coordenado pelo Departamento de Doenças Não Transmissíveis da OMS. A primeira versão do texto foi escrita por Taskeen Khan. As versões preliminares foram examinadas pelo Grupo de Desenvolvimento da Diretriz e pelo Grupo de Revisão Externa e, posteriormente, revisadas por Taskeen Khan.

## Anexo 2. Gerenciamento de declarações de interesse e conflitos de interesse

O Grupo Diretor seguiu a política atual de *compliance*, gerenciamento de risco e ética (CRE).

Todos os membros do Grupo de Desenvolvimento da Diretriz (GDD) foram orientados a preencher os formulários habituais de declaração de interesse (DI) da OMS, que foram analisados. A Secretaria da OMS analisou o *curriculum vitae* de cada possível participante e pesquisou na internet (PubMed, Open Payments Data, Google Scholar) informações sobre possíveis conflitos de interesses financeiros e acadêmicos relacionados ao tema da reunião. Todas as DI estão arquivadas no Departamento de Doenças Não Transmissíveis da OMS.

O Grupo Diretor publicou no *site* da OMS os nomes e biografias resumidas de possíveis membros do GDD por mais de duas semanas, juntamente com uma descrição do objetivo da reunião, a fim de que o público avaliasse e comentasse. Não houve manifestação de preocupação sobre nenhum membro.

Nenhum dos interesses declarados foi considerado suficiente para afetar o julgamento objetivo de nenhum dos especialistas durante o processo de elaboração das diretrizes ou sobre as recomendações ou, portanto, para impedir sua plena participação na elaboração das diretrizes.

Durante a elaboração da diretriz, a situação de conflito de interesses de um membro do GDD mudou quando a pessoa aceitou uma nomeação temporária como membro da equipe da OMS. Ela foi afastada de outros compromissos do GDD imediatamente depois de aceitar a nomeação.

Todos os membros do GDD e todos os observadores da reunião foram obrigados a assinar um acordo de confidencialidade antes de participar da reunião.

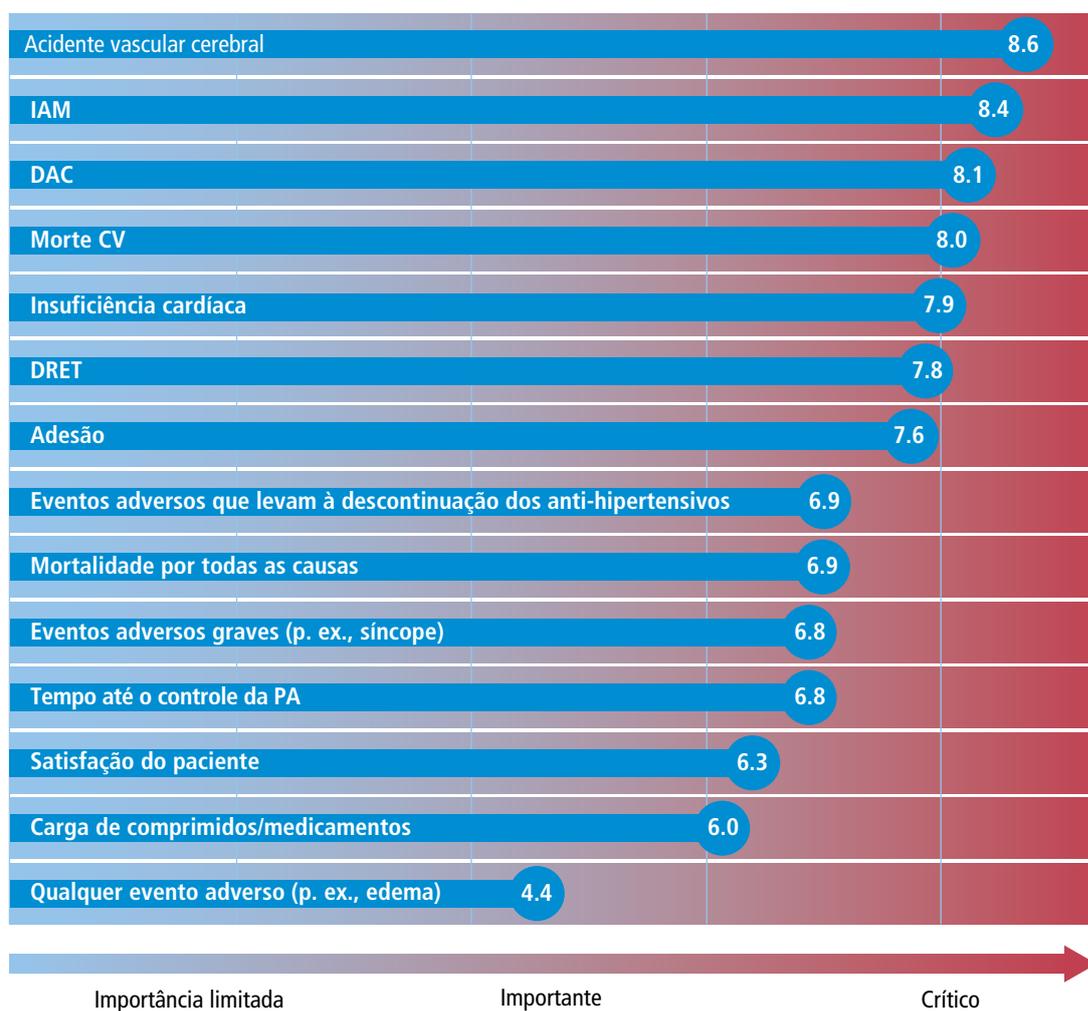
Solicitou-se a todos os membros do Grupo de Revisão Externa (GRE) que preenchessem os formulários habituais de DI da OMS, que foram analisados. Nenhum dos interesses declarados foi considerado suficiente para afetar qualquer julgamento durante o processo de revisão ou, portanto, para excluir sua participação como revisores especializados.

# Anexo 3: Desfechos terapêuticos relativos à hipertensão

Os membros do Grupo Diretor da OMS, em consulta com o GDD e o metodologista, elaboraram uma lista de desfechos terapêuticos mais pertinentes para a atenção a pessoas hipertensas. O GDD então classificou cada desfecho em uma escala de 1 a 9 e indicou se era considerado crítico (7-9), importante (4-6) ou não importante (1-3) para a tomada de decisão (Figura A3.1).

Figura A3.1 – Classificação de desfechos

## Importância dos desfechos para a tomada de decisão



# Anexo 4: Perguntas PICO

As 11 perguntas no formato de população, intervenção, comparação e desfechos (PICO) usadas para orientar as revisões sistemáticas são apresentadas a seguir. Além disso, identificaram-se subgrupos de interesse.

## 1 Em que nível de pressão arterial deve-se iniciar a farmacoterapia para evitar eventos cardiovasculares?

<b>P</b>	Homens e mulheres adultos
<b>I</b>	Limiares específicos de pressão arterial sistólica e diastólica:* sistólica (mmHg): $\geq 120$ , $\geq 130$ , $\geq 140$ , $\geq 150$ diastólica (mmHg): $\geq 80$ , $\geq 90$
<b>C</b>	Placebo ou limiar de pressão arterial sistólica ou diastólica superior aos limiares de intervenção
<b>O</b>	Eventos de morte (mortalidade por todas as causas), morte cardiovascular (morte por IM, morte súbita por parada cardíaca ou acidente vascular cerebral), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença renal em estágio terminal, comprometimento cognitivo/demência, insuficiência cardíaca e eventos adversos
<b>s</b>	Com base em diferentes modificadores de efeito, como: risco cardiovascular estimado; DAC preexistente, acidente vascular cerebral, diabetes, idade, sexo, doença renal crônica e raça/etnia.

\* Cada limiar de PA na categoria de intervenção (I) será comparado a um limiar mais alto. Por exemplo, I ( $<140$ ) será comparado a C ( $\geq 140$ )

## 2 É necessário algum exame complementar antes de iniciar a farmacoterapia ou durante o ajuste da dose?

<b>P</b>	Homens e mulheres adultos que necessitam de tratamento anti-hipertensivo
<b>I</b>	Início ou ajuste da dose de anti-hipertensivos sem exames laboratoriais
<b>C</b>	Início ou ajuste da dose de anti-hipertensivos com exames laboratoriais
<b>O</b>	Eventos de morte (mortalidade por todas as causas), morte cardiovascular (morte por IM, morte súbita por parada cardíaca ou acidente vascular cerebral), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença renal em estágio terminal, insuficiência cardíaca, comprometimento/declínio cognitivo Controle da PA Tempo até o controle da PA Adesão Efeitos adversos Satisfação do paciente
<b>s</b>	Fármacos e doses individuais Pacientes sem comorbidades Pressão arterial inicial Tipo de exame complementar (ECG, sangue etc.)

### 3 Deve-se usar a avaliação de risco cardiovascular para orientar o início do tratamento com medicamentos anti-hipertensivos?

<b>P</b>	Homens e mulheres adultos sem DCV previamente identificada
<b>I</b>	Iniciar a farmacoterapia anti-hipertensiva com base em uma avaliação formal do risco de DCV
<b>C</b>	Iniciar a farmacoterapia anti-hipertensiva sem avaliação formal do risco de DCV (ou seja, com base apenas no limiar de PA)
<b>O</b>	Eventos de morte (mortalidade por todas as causas), morte cardiovascular (morte por IM, morte súbita por parada cardíaca ou acidente vascular cerebral), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença renal em estágio terminal, insuficiência cardíaca, comprometimento cognitivo/demência e eventos adversos Proporção de pessoas com prescrição de anti-hipertensivos Níveis de PA
<b>S</b>	Níveis de PA

### 4 Que fármacos devem ser usados como agentes de primeira linha em adultos hipertensos que necessitam de farmacoterapia?

<b>P</b>	Homens e mulheres adultos com hipertensão que necessitam de tratamento farmacológico
<b>I</b>	BB, BCC, diuréticos, IECA ou BRA
<b>C</b>	Placebo
<b>O</b>	Eventos de morte (mortalidade por todas as causas), morte cardiovascular (morte por IM, morte súbita por parada cardíaca ou acidente vascular cerebral), acidente vascular cerebral, comprometimento cognitivo/demência, infarto do miocárdio, doença renal em estágio terminal e insuficiência cardíaca Efeitos adversos como bradicardia, lesão renal aguda, angioedema, asma, distúrbios eletrolíticos ou hipotensão Redução e controle da PA (se não houver dados sobre eventos de DCV)
<b>S</b>	Com base em diferentes modificadores de efeito, como: risco cardiovascular estimado; DAC preexistente, acidente vascular cerebral, diabetes, idade, sexo, doença renal crônica, raça/etnia e PA inicial

### 5 Que fármacos (BB, BCC, diuréticos, IECA ou BRA x BB, BCC, diuréticos, IACE ou BRA em estudos de comparação direta) devem ser usados como agentes de primeira linha em adultos hipertensos que necessitam de farmacoterapia?

<b>P</b>	Homens e mulheres adultos hipertensos que necessitam de tratamento farmacológico
<b>I</b>	BB, BCC, diuréticos, IECA ou BRA
<b>C</b>	BB, BCC, diuréticos, IECA ou BRA (estudos de comparação direta)

**O** Eventos de morte (mortalidade por todas as causas), morte cardiovascular (morte por IM, morte súbita por parada cardíaca ou acidente vascular cerebral), acidente vascular cerebral, comprometimento cognitivo/demência, infarto do miocárdio, doença renal em estágio terminal e insuficiência cardíaca  
Efeitos adversos como bradicardia, lesão renal aguda, angioedema, asma, distúrbios eletrolíticos ou hipotensão  
Redução e controle da pressão arterial (se não houver dados sobre eventos de DCV)

**S** Com base em diferentes modificadores de efeito, como: risco cardiovascular estimado; DAC preexistente, acidente vascular cerebral, diabetes, idade, sexo, doença renal crônica, raça/etnia e PA inicial

**6 Que fármacos (monoterapia com BB, BCC, diuréticos, IECA ou BRA x terapia combinada com BB, BCC, diuréticos, IECA ou BRA) devem ser usados como agentes de primeira linha em adultos hipertensos que necessitam de farmacoterapia?**

**P** Homens e mulheres adultos hipertensos que necessitam de tratamento farmacológico

**I** BB, BCC, diuréticos, IECA ou BRA

**C** Terapia combinada

**O** Eventos de morte (mortalidade por todas as causas), morte cardiovascular (morte por IM, morte súbita por parada cardíaca ou acidente vascular cerebral), acidente vascular cerebral, comprometimento cognitivo/demência, infarto do miocárdio, doença renal em estágio terminal e insuficiência cardíaca  
Efeitos adversos como bradicardia, lesão renal aguda, angioedema, asma, anormalidades eletrolíticas ou hipotensão  
Redução e controle da PA (se não houver dados sobre eventos de DCV)

**S** Com base em diferentes modificadores de efeito, como: risco cardiovascular estimado; DAC preexistente, acidente vascular cerebral, diabetes, idade, sexo, doença renal crônica, raça/etnia e PA inicial

**7 Que combinação de dois ou mais fármacos (BB, BCC, diuréticos, IECA ou BRA) x outra combinação de dois ou mais fármacos (BB, BCC, diuréticos, IECA ou BRA) deve ser usada como agente de primeira linha em adultos hipertensos que necessitam de farmacoterapia?**

**P** Homens e mulheres adultos hipertensos que necessitam de tratamento farmacológico

**I** Combinação terapêutica de dois ou mais fármacos (BB, BCC, diuréticos, IECA ou BRA)

**C** Outra combinação terapêutica de dois ou mais fármacos (BB, BCC, diuréticos, IECA ou BRA)

**O** Eventos de morte (mortalidade por todas as causas), morte cardiovascular (morte por IM, morte súbita por parada cardíaca ou acidente vascular cerebral), acidente vascular cerebral, comprometimento cognitivo/demência, infarto do miocárdio, doença renal em estágio terminal e insuficiência cardíaca  
Efeitos adversos como bradicardia, lesão renal aguda, angioedema, asma, anormalidades eletrolíticas ou hipotensão  
Redução e controle da PA (se não houver dados sobre eventos de DCV)

- S** Com base em diferentes modificadores de efeito, como: risco cardiovascular estimado; DAC preexistente, acidente vascular cerebral, diabetes, idade, sexo, doença renal crônica, raça/etnia e PA inicial

## 8 O uso de uma combinação de anti-hipertensivos em comprimido único está associado a melhores desfechos em adultos hipertensos que necessitam de intervenção farmacológica?

**P** Homens e mulheres adultos hipertensos que necessitam de intervenção farmacológica

**I** Combinação em comprimido único (associação em doses fixa) de anti-hipertensivos – cinco classes (quaisquer duas ou mais dentre as cinco)

**C** Intervenções farmacológicas que não incluam o uso de combinações em comprimido único

Eventos de morte (mortalidade por todas as causas), morte cardiovascular (morte por IM, morte súbita por parada cardíaca ou acidente vascular cerebral), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença renal em estágio terminal e insuficiência cardíaca.

**O** Efeitos adversos  
Satisfação do paciente  
Adesão  
Nível/variação da PA  
Número de medicamentos anti-hipertensivos

- S** Com base em diferentes modificadores de efeito, como: risco cardiovascular estimado; DAC preexistente, acidente vascular cerebral, diabetes, idade, sexo, doença renal crônica, raça/etnia, PA inicial

## 9 Qual deve ser a meta pressórica da farmacoterapia?

**P** Homens e mulheres adultos

**I** Metas específicas de pressão arterial sistólica e diastólica: Sistólica (mmHg): <120, <130, <140, <150  
Diastólica (mmHg): <70, <80, <90

**C** Metas de pressão arterial sistólica ou diastólica maiores que as metas da intervenção

**O** Eventos de morte (mortalidade por todas as causas), morte cardiovascular (morte por IM, morte súbita por parada cardíaca ou acidente vascular cerebral), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença renal em estágio terminal, insuficiência cardíaca, comprometimento cognitivo/demência e eventos adversos

- S** Com base em diferentes modificadores de efeito, como: risco cardiovascular estimado; DAC preexistente, acidente vascular cerebral, diabetes, idade, sexo, doença renal crônica e raça/etnia.

## 10 Quando a pressão arterial deve ser reavaliada em adultos hipertensos em tratamento farmacológico?

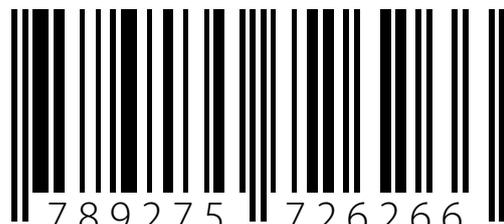
**P** Homens e mulheres adultos hipertensos em tratamento farmacológico

<b>I</b>	Intervalo específico
<b>C</b>	Intervalo alternativo
<b>O</b>	Eventos de morte (mortalidade por todas as causas), morte cardiovascular (morte por IM, morte súbita por parada cardíaca ou acidente vascular cerebral), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença renal em estágio terminal e insuficiência cardíaca. Efeitos adversos Controle da PA Adesão Satisfação do paciente
<b>S</b>	Fase de ajuste da dose <i>versus</i> acompanhamento de HAS controlada, PA inicial, outras condições, monitoramento remoto <i>versus</i> consulta clínica

## 11 O manejo farmacológico da hipertensão pode ser realizado por profissionais não médicos?

<b>P</b>	Homens e mulheres adultos
<b>I</b>	Manejo farmacológico por profissionais não médicos
<b>C</b>	Manejo farmacológico por profissionais com formação médica (médicos)
<b>O</b>	Eventos de morte (mortalidade por todas as causas), morte cardiovascular (morte por IM, morte súbita por parada cardíaca ou acidente vascular cerebral), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença renal em estágio terminal e insuficiência cardíaca. Controle da PA Adesão Efeitos adversos graves Satisfação do paciente
<b>S</b>	Início x acompanhamento Autocuidado x ACS x enfermeiro x farmacêutico x assistente de médico x dentro ou fora da clínica Níveis de atenção Ambientes rurais x urbanos Etnia

9789275726266



9 789275 726266