



Hipertensão pseudo-resistente causada por baixa adesão terapêutica

Alfredo Dias de Oliveira-Filho^{1*}, Anna Karla Cesar Leandro¹, Mirela Quirino de Almeida², Divaldo Pereira de Lyra Junior³; Sabrina Joany Felizardo Neves¹

¹ Universidade Federal de Alagoas, Curso de Farmácia, Escola de Enfermagem e Farmácia, Maceió, AL, Brasil.

² Secretaria Municipal de Saúde de Maceió, Maceió, AL, Brasil.

³ Universidade Federal de Sergipe, SE, Departamento de Fisiologia, Curso de Farmácia, São Cristóvão, SE, Brasil.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo identificar pacientes com hipertensão arterial pseudo-resistente causada pela não-adesão terapêutica. Foi realizado um estudo transversal com pacientes com hipertensão atendidos pela Estratégia de Saúde da Família. As entrevistas e medidas da pressão arterial ocorreram nas residências dos pacientes cadastrados em uma unidade de saúde da família, em Maceió, entre abril de 2011 e fevereiro de 2012. Os pacientes com pressão arterial não-controlada foram classificados como pacientes com hipertensão arterial resistente (HAR) ou com hipertensão pseudo-resistente, definida como a observação de falha no controle da PA causada por farmacoterapia anti-hipertensiva inapropriada, não adesão aos anti-hipertensivos, medida inadequada da PA ou efeito do jaleco branco. A adesão terapêutica foi determinada por meio da Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8). Foram investigados 173 pacientes, com idade média de 55 anos (DP 11,08) e predominância do sexo feminino (71,0%). Observou-se que 63,0% dos pacientes apresentaram PA não-controlada, dentre estes, 87,2% não eram aderentes à farmacoterapia anti-hipertensiva. Apenas 4 (2,3%) pacientes foram identificados com HAR. No total, 95 pacientes não-aderentes (54,9%) poderiam ser diagnosticados erroneamente como portadores de HAR, caracterizando a hipertensão pseudo-resistente causada por não-adesão. Observou-se que a não-adesão à farmacoterapia anti-hipertensiva parece ser uma relevante – e potencialmente a principal – causa da hipertensão pseudo-resistente. A identificação e remoção de tal causa podem contribuir significativamente para o diagnóstico da hipertensão resistente, evitando superexposição a medicamentos desnecessários e terapias adicionais excessivas.

Palavras-chave: Pressão arterial. Hipertensão resistente. Adesão à medicação. Hipertensão pseudo-resistente.

Autor correspondente: Alfredo Dias de Oliveira Filho, Universidade Federal de Alagoas, Campus A. C. Simões, Núcleo de Estudos em Farmacoterapia, Escola de Enfermagem e Farmácia, 57072-900, Maceió-AL, Brasil. E-mail: adias1@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Resistente (HAR) pode ser definida como a permanência da Pressão Arterial (PA) acima das metas recomendadas (valores menores que 140/90 mmHg para a população em geral e menores que 130/80 mmHg para pacientes com diabetes mellitus ou doença renal crônica), mesmo com o uso de três fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético, ou quando em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos, mesmo com a PA controlada (Wolf-Maier *et al.*, 2003; Calhoun *et al.*, 2008; Alessi *et al.*, 2012). Esta definição não se aplica a pacientes que foram recentemente diagnosticados com hipertensão (Moser & Setaro, 2006).

Nos primeiros estudos sobre a HAR, foram observadas elevadas proporções de pacientes considerados hipertensos resistentes. Com base em ensaios clínicos nos quais os participantes foram agressivamente medicados para atingir o controle pressórico, a prevalência da HAR foi estimada entre 20 e 30% (Calhoun *et al.*, 2008). Contudo, tais estudos – em seguida apoiados por estudos epidemiológicos – determinaram a HAR baseados no fato de que as medidas da PA, a prescrição dos anti-hipertensivos e a adesão terapêutica eram ótimos (Cushman *et al.*, 2002; de La Sierra *et al.*, 2011; Burnier *et al.*, 2013).

Deste modo, a abordagem de pacientes com suspeita de HAR deve primeiramente eliminar ou corrigir fatores associados com a pseudo-resistência, a qual é definida como a observação de falha no controle da PA causada por farmacoterapia anti-hipertensiva inapropriada, não adesão aos anti-hipertensivos, medida inadequada da PA ou efeito do jaleco branco (Pimenta *et al.*, 2007; Makris *et al.*, 2010; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2012). Uma vez que vários pacientes previamente diagnosticados com HAR foram considerados pacientes com Hipertensão Arterial Pseudo-Resistente (HAPR), a prevalência da Hipertensão Resistente passou a ser estimada em valores abaixo de 15% (Pimenta *et al.*, 2012; Massierer *et al.*, 2012).

A não-adesão à terapia anti-hipertensiva é – junto com a escolha inapropriada de esquemas terapêuticos – a principal causa da HAPR (Burnier *et al.*, 2013). No entanto, a exclusão de pacientes com HAPR causada pela não-adesão reconhecida como uma necessidade metodológica na determinação da HAR – tem sido pouco considerada até o presente na literatura científica (Pimenta & Calhoun, 2012). Este estudo teve como objetivo identificar pacientes com Hipertensão Arterial Pseudo-Resistente causada pela não-adesão terapêutica em uma amostra de pacientes hipertensos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família no município de Maceió-AL.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal por meio da realização de entrevistas estruturadas, medida da pressão arterial (PA) e determinação da adesão terapêutica em pacientes com hipertensão atendidos pela Estratégia de Saúde da Família. As entrevistas ocorreram nas residências dos pacientes cadastrados na Unidade de Saúde da Família (USF) São Jorge, em Maceió, entre Abril de 2011 e Fevereiro de 2012.

O recrutamento dos indivíduos ocorreu por alocação probabilística sistemática, a partir da lista com nomes e endereços dos pacientes com diagnóstico confirmado de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), com dezoito anos ou mais e em uso de medicamentos anti-hipertensivos, registrados na unidade de saúde. Foram excluídos pacientes com hipertensão secundária, identificados por meio do registro em prontuário.

Foram investigadas as seguintes variáveis: sexo, idade, prática de atividade física regular, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, adesão terapêutica, controle da pressão arterial, caracterizado por valores de PA sistólica e diastólica < 140/90 mmHg, respectivamente, e média da PA.

Os pacientes com pressão arterial não-controlada foram classificados como pacientes com hipertensão resistente ou com hipertensão pseudo-resistente, de acordo com a literatura:

(a) Hipertensão Arterial Resistente: aqueles com pressão arterial não controlada, aderentes a um esquema terapêutico apropriado (três fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético);

(b) Hipertensão Arterial Pseudo-Resistente: aqueles não aderentes ou tratados com esquema terapêutico inadequado (Pimenta *et al.*, 2007; Makris *et al.*, 2010; Alessi *et al.*, 2012).

A identificação da farmacoterapia inapropriada foi realizada de acordo com os padrões das VI Diretrizes Brasileiras para o Tratamento da Hipertensão Arterial e do Formulário Terapêutico Nacional, sendo observados: (a) dose, (b) combinações, (c) número de anti-hipertensivos, (d) evidência de inércia do prescritor, caracterizada como uma falha na modificação do regime terapêutico (Nilsson *et al.*, 2003; Makris *et al.*, 2010).

Os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram obtidos por meio da média de duas medidas da pressão arterial, obtidas por acadêmicos de Farmácia previamente treinados, acompanhados durante a visita domiciliar por um agente de saúde da ESF, de acordo com as orientações estabelecidas nas VI Diretrizes Brasileiras para o Tratamento da Hipertensão Arterial, utilizando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio devidamente calibrado, com intervalo mínimo de dez minutos entre cada medida (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010).

A determinação domiciliar dos valores de PA objetivou reduzir o viés do efeito do avental branco - definido como uma pressão arterial persistentemente aumentada no consultório médico em comparação com aferições domiciliares ou após 24 horas de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (Spence, 2008).

A adesão terapêutica foi determinada por meio da Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8), traduzida e validada em estudos anteriores envolvendo pacientes pertencentes à mesma população (Morisky *et al.*, 2008; Oliveira-Filho *et al.*, 2012; Oliveira-Filho *et al.*, 2014). Foram considerados aderentes os pacientes que obtiveram escore de adesão igual a 8 (Oliveira-Filho *et al.*, 2012)..

Considerando estudo prévio com o mesmo grupo populacional (Oliveira-Filho *et al.*, 2012), no qual aproximadamente 20% dos pacientes obtiveram pontuação igual a 8 na MMAS-8, além de precisão absoluta igual a 5% e intervalo de confiança de 90%, foi determinada uma amostra de 172 indivíduos.

Os dados foram digitados com dupla entrada e verificados com o “validate”, módulo do Programa EpiInfo, versão 6.04 (WHO/CDC; Atlanta, GE, USA), para identificar eventuais inconsistências, as análises estatísticas foram realizadas no software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, versão 12.0.

Foram realizadas estatísticas descritivas: distribuição de frequência, média e desvio padrão para traçar o perfil dos hipertensos; e análise bivariada por meio do teste do Qui-quadrado de Pearson para certificar a associação entre as variáveis categóricas. O nível de significância utilizado foi definido em $\alpha = 0,05$ bi-caudal.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas em 6/11/2009, sob o número 010186/2009-01. Os dados foram coletados somente após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido por todos os pacientes.

RESULTADOS

Foram selecionados 175 pacientes, dois dos quais declinaram a participação no estudo (taxa de recusa = 1,1%) e dois que foram excluídos. A idade média foi de 55 anos (DP 11,1), com idade mínima de 26 e máxima de 85 anos. A maioria era do sexo feminino (71,1%). Aproximadamente 1/4 dos hipertensos praticavam atividade física regular,

enquanto o consumo de álcool e tabaco foi relatado por 20,2% e 11,0% dos pacientes, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1: Características sócio-demográficas, hábitos de vida e número de medicamentos anti-hipertensivos. (Maceió, 2011/2012)

Características	N	(%)
Idade média	55 ±11,08	
Sexo		
Feminino	123	71,1
Masculino	50	28,9
Sedentarismo	47	27,2
Tabagismo	19	11,0
Consumo regular de bebidas alcoólicas	35	20,2
Terapia Medicamentosa		
Um anti-hipertensivo	83	48,0
Dois anti-hipertensivos	74	42,8
Três anti-hipertensivos	15	8,6
Mais de três anti-hipertensivos	1	0,6

A PAS média foi de 138,2 mmHg, com mínima de 90 mmHg e máxima de 240 mmHg; enquanto a PAD média foi de 88,4 mmHg, com mínima de 60 mmHg e máxima de 135 mmHg. Em relação à terapia medicamentosa, a média de anti-hipertensivos por paciente foi de 1,6. A monoterapia foi prescrita para 48% dos pacientes e apenas 1 paciente usava mais de três anti-hipertensivos, caracterizando o diagnóstico de Hipertensão Resistente. Os medicamentos mais prescritos foram: hidroclorotiazida (para 53,7% dos pacientes), captopril (30,7%), anlodipino (24,3%), losartana (17,3%), atenolol e enalapril (9,9%) e propranolol (6,9%).

Hipertensão pseudo-resistente causada por baixa adesão terapêutica

Dos 173 pacientes, 64 (37,0%) apresentaram valores de pressão arterial sob controle. Foram identificados 35 (20,2%) pacientes aderentes ao tratamento anti-hipertensivo. Entre estes, 21 (60,0%) atingiram o controle pressórico. Os 109 pacientes com PA não controlada (63,0%) constituíram aqueles cujas causas (não adesão terapêutica e prescrição inapropriada) foram investigadas (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com adesão terapêutica e controle da pressão arterial

Controle da PA	Aderentes n(%)	Não aderentes n(%)	P*
PA controlada	21 (60,0)	43 (31,2)	0,003
PA não-controlada	14 (40,0)	95 (68,8)	

*Qui-quadrado

Entre os pacientes com PA não controlada, 95/109 (87,2%) não eram aderentes à farmacoterapia anti-hipertensiva, enquanto 11 pacientes eram aderentes a

uma farmacoterapia inapropriada. Apenas 3 pacientes foram considerados aderentes a um esquema terapêutico apropriado, caracterizando a Hipertensão Resistente. Assim, na amostra total, 4 (2,3%) pacientes foram identificados com Hipertensão Resistente, enquanto 61,3% poderiam ser diagnosticados erroneamente como tal, caracterizando a Hipertensão Pseudo-resistente (Figura 1).

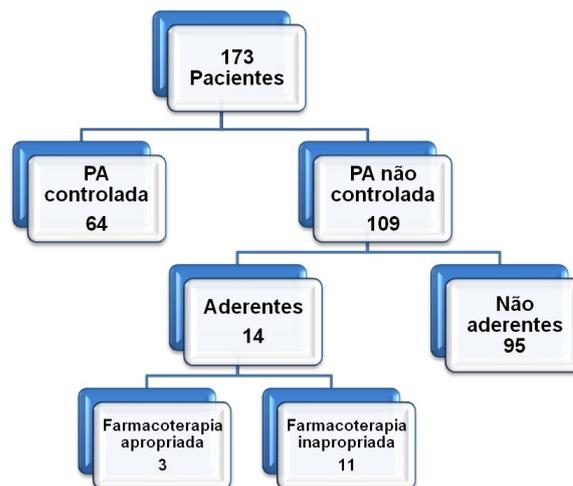


Figura 1. Fluxograma dos pacientes de acordo com o controle da pressão arterial e as causas do baixo controle (Maceió, 2011/2012).

Hipertensão pseudo-resistente e farmacoterapia inapropriada

No total, 19,1% (33) dos pacientes utilizaram uma farmacoterapia anti-hipertensiva inapropriada. Os tipos de inadequação foram: dose insuficiente (igual ou abaixo da dose mínima preconizada, a despeito da falta de controle da PA após 6 meses de tratamento e no mínimo uma consulta), em 18,2% (6/33) dos casos; e a não utilização de anti-hipertensivos adicionais (menos que três anti-hipertensivos, a despeito do insucesso terapêutico nas condições supracitadas), em 81,8% (27/33) dos pacientes. Destes, 21 não utilizavam um agente diurético.

Os tipos de inadequação da farmacoterapia entre os pacientes aderentes com pressão não-controlada foram: dose insuficiente em 27,3% (3/11) dos casos e a não utilização de anti-hipertensivos adicionais observada em 72,3% (8/11) dos pacientes. Destes, 6 tinham indicação mas não utilizavam um agente diurético.

DISCUSSÃO

A não adesão ao tratamento da hipertensão é um dos mais importantes problemas relacionados à doença, pois gera custos substanciais devido às baixas taxas de controle e sua influência sobre o aumento da morbimortalidade. Pacientes que não seguem as recomendações de mudança de estilo de vida e/ou não seguem as prescrições dificilmente

apresentarão controle dos níveis pressóricos. (Jardim & Jardim, 2006). No Brasil, entre 20 e 40% dos pacientes com hipertensão aderem ao tratamento medicamentoso (Bastos-Barbosa *et al.*, 2012; Carvalho *et al.*, 2012; Oliveira-Filho *et al.*, 2012). No entanto, alguns protocolos vêm apresentando efeitos positivos não apenas sobre o aumento da adesão terapêutica, como também sobre desfechos clínicos e indicadores como qualidade de vida (Obreli-Neto *et al.*, 2011; Sperandio da Silva *et al.*, 2012).

Os resultados obtidos no presente estudo indicam que a não adesão é um importante, embora pouco considerado, problema entre pacientes com HAR. De acordo com Daugherty e colaboradores (2012), estudos anteriores sobre a hipertensão resistente têm sido limitados por falhas em aplicar uma definição uniforme de HAR, ausência de dados longitudinais sobre a pressão arterial dos pacientes e incapacidade em identificar a hipertensão pseudo-resistente causada pela baixa adesão terapêutica.

O presente estudo possui algumas limitações, dentre as quais se destaca a determinação dos valores de pressão arterial a partir da média de duas medidas obtidas em uma única visita. Entretanto, em estudo realizado no mesmo município no qual foram realizadas 3 visitas por paciente ao longo de duas semanas, observou-se taxas de controle de PA semelhantes. Outra limitação decorre do diagnóstico de hipertensão secundária, o qual foi obtido em um modelo de registro que pode eventualmente conter omissões. Por fim, e não diferentemente de investigações sobre a prevalência da HAR, os outros fatores causais da hipertensão pseudo-resistente, em especial o efeito do avental branco, não foram totalmente eliminados, o que poderia afetar a identificação de pacientes com HAR e pacientes com HAR causada por farmacoterapia inapropriada.

É importante considerar que a proporção de pacientes não aderentes poderia ser ainda mais elevada, uma vez que métodos de auto-relatos, como aquele utilizado em nosso estudo, tendem a superestimar o número de pacientes aderentes. Por outro lado, métodos de auto-relato – além de serem geralmente métodos rápidos, não invasivos e econômicos – podem prover informações em tempo real sobre o comportamento aderente dos pacientes e as causas potenciais da sua eventual não adesão. Em adição, o método adotado no presente estudo apresentou propriedades psicométricas satisfatórias, destacando-se a relação entre a adesão terapêutica identificada pela escala e o controle da pressão arterial (Morisky *et al.*, 2008; Oliveira-Filho *et al.*, 2012; Korb-Salvodelli *et al.*, 2012; Oliveira-Filho *et al.*, 2014).

Nossos achados preliminares também sugerem que o diagnóstico da HAR deve incluir como abordagem clínica adicional a investigação da não adesão e das suas causas, o que pode otimizar a terapia medicamentosa da hipertensão e evitar a adoção de medidas arriscadas ou dispendiosas, tais como farmacoterapia excessiva, estimulação direta do seio carotídeo, denervação simpática renal e uso de pressão positiva contínua, além de recentes medicamentos, como os antagonistas seletivos da endotelina tipo A, representados

principalmente pelo Darusentan (Weber *et al.*, 2009; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2012).

Em conclusão, não adesão à farmacoterapia anti-hipertensiva prescrita parece ser uma relevante – e potencialmente a principal – causa da hipertensão pseudo-resistente. A identificação e remoção de tal causa podem contribuir significativamente para a obtenção de melhores níveis de controle da pressão arterial, além de fornecer suporte ao diagnóstico da hipertensão resistente, evitando superexposição a medicamentos desnecessários e terapias adicionais excessivas.

ABSTRACT

Medication adherence in patients with pseudoresistant hypertension

This study aimed to identify patients with pseudoresistant hypertension caused by poor medication adherence. We conducted a cross-sectional study with hypertensive outpatients in Maceió, Brazil, between April 2011 and January 2012. Patients with uncontrolled blood pressure were classified as patients with resistant or pseudoresistant, hypertension, which is the appearance of a lack of BP control caused by inaccurate measurement of BP, inappropriate drug choices/doses, non-adherence to prescribed therapy or white-coat effect. Adherence was assessed using a validated version in Portuguese of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS- 8). 173 patients participated in the study; mean age was 55 years (SD 11.08), 71.0% were female, 63.0% did not achieved BP control, of which 87.2% were non adherers. 4 (2.3%) met criteria for RH and 95 non-adherent patients (54,9%) could be diagnosed as resistant hypertensive patients. Nonadherence to prescribed antihypertensive seems to be a relevant cause of pseudoresistant hypertension. Once pseudoresistance should be identified in patients with uncontrolled BP in order to avoid overtreatment and excessive and expensive evaluation, medication adherence should be therefore routinely investigated in hypertensive patients.

Keywords: Blood pressure. Resistant hypertension. Medication Adherence. Pseudoresistant hypertension.

REFERÊNCIAS

I Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):576-85.

Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diógenes de Magalhães F, Amodeo C, Saad Rodrigues CI, Calhoun DA, Barbosa Coelho E, Pimenta E, Muxfeldt E, Consolin-Colombo FM, Salles G, Rosito G, Moreno H Jr, Martin JF, Yugar JC, Aparecido Bortolotto L, Nazário Scala LC, Gonçalves de Sousa M, Gomes MA, Malachias MB, Gus M, Passarelli O Jr, Jardim PC, Toscano PR, Sánchez RA, Dischinger Miranda R, Póvoa R, Barroso

- WK. I posicionamento brasileiro sobre hipertensão arterial resistente. *Arq Bras Cardiol.* 2012 Jul;99(1):576-85. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2013 Mar;100(3):304.
- Bastos-Barbosa R, Ferriolli E, Moriguti JC, Nogueira CB, Nobre F, Lima NKC. Adesão ao tratamento e controle da pressão arterial em idosos com hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):636-41.
- Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;62(2):218-25.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008 Jun 24;117(25):e510-26.
- Carvalho AL, Leopoldino RW, da Silva JE, da Cunha CP. Adesão ao tratamento medicamentoso em usuários cadastrados no Programa Hiperdia no município de Teresina (PI). *Cien Saude Colet.* 2012 Jul;17(7):1885-92.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT Jr, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2002 Nov-Dec;4(6):393-404.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012 Apr 3;125(13):1635-42.
- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2011 May;57(5):898-902.
- Jardim PCBV, Jardim TSV. Modelos de estudos de adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Hipertens.* 2006;13(1):26-9.
- Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin PF, Durieux P, Sabatier B. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012 Jul;14(7):429-34.
- Makris A, Seferou M, Papadopoulos DP. Resistant hypertension workup and approach to treatment. *Int J Hypertens.* 2010 Dec 26;2011:598-694.
- Massierer D, Oliveira AC, Steinhorst AM, Gus M, Ascoli AM, Gonçalves SC, Moreira LB, Correa V Jr, Nunes G, Fuchs SC, Fuchs FD. Prevalence of resistant hypertension in non-elderly adults: prospective study in a clinical setting. *Arq Bras Cardiol.* 2012 Jul;99(1):630-5.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008 May;10(5):348-54.
- Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med.* 2006 Jul 27;355(4):385-92.
- Obreli-Neto PR, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A, Pilger D, Cruciol-Souza JM, Gaeti-Franco WP, Cuman RK. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. *Int J Clin Pharm.* 2011 Aug;33(4):642-9.
- Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJ, Lyra Junior DP. Association between the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and blood pressure control. *Arq Bras Cardiol.* 2012 Jul;99(1):649-58.
- Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJ, Costa FA, de Lyra DP Junior. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: Validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. *Res Social Adm Pharm.* 2014 May-Jun;10(3):554-61.
- Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2007 Jun;88(6):683-92.
- Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation.* 2012 Apr 3;125(13):1594-6.
- Spence JD. White-coat hypertension is hypertension. *Hypertension.* 2008 May;51(5):1272.
- Sperandio da Silva GM, Chambela MC, Sousa AS, Sangenis LH, Xavier SS, Costa AR, Brasil PE, Hasslocher-Moreno AM, Saraiva RM. Impact of pharmaceutical care on the quality of life of patients with Chagas disease and heart failure: randomized clinical trial. *Trials.* 2012 Dec 27;13:244.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(1 suppl1).
- Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, Linseman JV, Wiens BL,

Warren MS, Lindholm LH. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 24;374(9699):1423-31.

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2363-9.