

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Incidência de eventos adversos em uma *coorte* de
hipertensos**

Autora: Carla Beatrice Crivellaro Gonçalves

Orientadora: Dr^a Leila Beltrami Moreira

Dissertação de Mestrado
2005

G635i Gonçalves, Carla Beatrice Crivellaro

Incidência de eventos adversos em uma *coorte* de hipertensos / Carla Beatrice Crivellaro Gonçalves ; orient. Leila Beltrami Moreira. – 2005.

91 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2004.

1. Hipertensão : Epidemiologia 2. Hipertensão : Complicações. Moreira, Leila Beltrame II. Título.

NLM: WG 340

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Agradecimentos

Leandro, Bia e Gabo, agradeço a vocês por entenderem e me apoiarem nas idas e vindas e viagens sem fim, para que eu pudesse ampliar meus horizontes profissionais.

Leila, muito obrigada, tu sempre foste e cumpriste o grande papel de mestre e amiga, me ensinando tantas coisas que, hoje, sou outra pessoa.

Lenita, minha “fada madrinha”, te agradeço por proporcionar a visualização dos novos horizontes e, além disso, a concretização de projetos.

Às professoras Maria Beatriz (defensora dos “frascos e comprimidos”), Isabela e Lisiane, por aceitarem integrar a banca avaliadora, contribuindo, assim, para minha formação.

Mauro Castro, pela ajuda na escolha do PPG Ciências Médicas e pela minha indicação à Leila.

Aline Lins Camargo, minha parceira de aulas e caronas.

Siomara Regina Hahn, amigona de todas as horas, obrigada pelo apoio.

Antônio, agradeço por todos os “galhos quebrados” que possibilitavam minhas viagens em momentos difíceis.

Sr. Ilário, que disponibilizou a flexibilização dos horários para viabilizar esse momento de formação.

À URI campus Erechim, pelo apoio financeiro.

Ao PPG em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, pelo inestimável papel e diferencial em minha formação acadêmica.

Dedicatória

Dedico esse trabalho ao Leandro,
Bia e Gabo; **meus amores**.

A meus pais, Marília e Alvino, que
sempre disseram ser o “estudo”
minha herança.

LISTA DE ABREVIATURAS

β -bloq	Betabloqueadores
ACE-I	<i>Angiotensin converting enzyme- inhibitors</i>
AE	<i>Adverse event</i>
Antag.Ca	Antagonistas dos canais de cálcio
BP	<i>Blood pressure</i>
CCB's	<i>Calcium channel blockers</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CIM	<i>Corporal mass index</i>
COER	<i>Controlled-onset extended-release</i>
DBP	<i>Diastolic blood pressure</i>
DCB	Denominação comum brasileira
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
GI	<i>Gastrointestinal</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
RAM	Reações adversas a medicamentos
SBP	<i>Systolic blood pressure</i>
SD	<i>Standart deviation</i>
SR	<i>Sustained-release</i>
VI JNC	<i>VI Joint National Committee</i>
VII JNC	<i>VII Joint National Committee</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Questionário respondido por 452 pacientes em tratamento anti-hipertensivo, em um centro urbano de atenção primária.	15
Quadro 2. Taxa (%) de EA e abandono de tratamento em ensaios clínicos randomizados.	17
Quadro 3. Taxa (%) de abandono de tratamento com anti-hipertensivos nos ECR.	18
Quadro 4. Frequência (%) dos EA apresentados em ECR.	19
Quadro 5. EA observados no estudo INVEST.	20
Quadro 6. Taxa de pacientes com pelo menos um evento adverso*, de acordo com a categoria do fármaco e dose, segundo metanálise de Law e colaboradores.	21
Quadro 7. Frequência de eventos adversos conforme o grupo de anti-hipertensivos.	21
Quadro 8. Diferença de risco para eventos adversos entre grupos de anti-hipertensivos (<i>pooled risk</i>), estimado por meio de metanálise.	22

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
REVISÃO DA LITERATURA	9
1. Prevalência da Hipertensão Arterial Sistêmica	9
2. Eventos Adversos a Anti-hipertensivos	10
OBJETIVOS	24
1. Gerais	24
2. Objetivo Específico	24
3. Hipóteses Operacionais	24
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	25
ARTIGO EM INGLÊS	29
ARTIGO EM PORTUGUÊS	50
ANEXOS	72
Anexo A:	73
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	
Unidade de Farmacologia Clínica	
Ambulatório de Hipertensão Arterial	
Ficha I: Dados Básicos	
Anexo B:	82
Unidade de Farmacologia Clínica	
Ambulatório de Hipertensão Arterial	
Ficha II: Seguimento	
Anexo C: Normas de Publicação – <i>Archives of Internal Medicine</i>	86

INTRODUÇÃO

Avaliar a utilização de medicamentos deve ser prioridade para governos e instituições de saúde, constituindo, assim, um meio capaz de identificar a efetividade e eficiência da sua utilização pela população e de medir o impacto, se positivo ou negativo, desta utilização.

Um dos aspectos a ser avaliado é a ocorrência de eventos adversos relacionados à utilização de medicamentos, pois estes não só influenciam a adesão do paciente, como também são causa de demanda de serviços de saúde.

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é considerada problema de saúde pública pela sua alta prevalência e importância como fator de risco cardiovascular, determinando que seu tratamento e controle fossem definidos como uma das prioridades das políticas de saúde no Brasil. Assim, quantificar a incidência de eventos adversos (EA) relacionados aos anti-hipertensivos e sua influência na adesão ao tratamento permite planejar abordagens terapêuticas mais efetivas à obtenção de controle adequado da pressão arterial.

Nesse contexto, realizou-se um estudo de coorte para identificar os EA referidos por pacientes em tratamento para HAS, em um serviço especializado. Os resultados são apresentados na forma de artigo científico na presente dissertação, precedido pela revisão dos EA relacionados às classes de anti-hipertensivos mais empregados, descritos em estudos observacionais e nos ensaios clínicos de avaliação de eficácia e segurança de anti-hipertensivos. Representa uma contribuição para o conhecimento da utilização dos anti-hipertensivos na prática assistencial, uma vez que os achados dos ensaios clínicos não traduzem fielmente a utilização dos medicamentos pela população e há carência de estudos de coorte, o melhor método para avaliar eventos adversos aos tratamentos após sua introdução no mercado.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Prevalência da Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição que caracteriza-se por níveis de pressão arterial associados ao aumento de eventos cardiovasculares e cuja diminuição, às custas de alguma intervenção, traz benefícios maiores do que os próprios riscos e custos de não intervir (1). A Organização Mundial da Saúde (OMS) (2) recomendava classificar como hipertenso o indivíduo com cifras tensionais iguais ou superiores a 160 mmHg para pressão sistólica e 95 mmHg para pressão diastólica. Hoje, classifica como hipertensos os indivíduos com níveis pressóricos iguais ou superiores a 140 mmHg para pressão sistólica e 90 mmHg para diastólica (3), assim como o VII JNC Report (4) e as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (5).

A HAS afeta cerca de um bilhão de pessoas no mundo e 55 milhões nos Estados Unidos (4). No Brasil, não existe um estudo de âmbito nacional; no entanto, estudos de base populacional foram realizados em diferentes municípios (6-12).

No estado do Rio de Janeiro, as taxas variam de 10,1 a 24,9% (7;10) e chegam a 31,5% em São Paulo (11). Usando como critério de classificação para HAS a recomendação inicial da OMS, Achutti e Medeiros, em estudo realizado no Rio Grande do Sul, obtiveram prevalência de 11,8%, elevando-se para 17,4% quando incluídos os indivíduos com pressão arterial (PA) controlada por uso de anti-hipertensivos (6). Usando o mesmo critério, nos municípios gaúchos de Pelotas (8), Porto Alegre (9) e Passo Fundo (12), as prevalências foram de 19,8%, 19,2% e 21,9%, respectivamente. Quando excluídos os indivíduos com PA controlada, Fuchs e colaboradores encontraram, em Porto Alegre, prevalência de 12,6% (IC 95%: 10,6 a 14,6) e Trindade e colaboradores, 17,5% em Passo Fundo.

Dada à alta prevalência bem como à morbidade e mortalidade cardiovascular associada, a HAS constitui-se em problema de saúde pública, e o controle inadequado da PA contribui para os baixos níveis de redução das taxas de doença cardiovascular observados (13). Apesar da conscientização dos indivíduos quanto à hipertensão ser cada vez maior, o controle é muito pequeno. Nos Estados Unidos, entre 1976 e 1980, 51% dos indivíduos hipertensos sabiam de sua condição; no entanto, 31% estavam sob tratamento e somente 10% tinham a pressão controlada. Nos últimos anos houve avanços. Entre 1999 e 2000, 70% sabiam ser hipertensos, 59% estavam em tratamento e somente 34% tinham sua pressão abaixo de 140/90 mmHg (4). A partir dos dados anteriormente citados (9), pode-se supor que a situação em Porto Alegre não é diferente no que se refere ao controle da pressão arterial. Entre os motivos de controle insuficiente da hipertensão, encontra-se a baixa adesão ao tratamento, muitas vezes relacionada à ocorrência de EA (14-16).

2. Eventos Adversos a Anti-hipertensivos

Segundo o *Uppsalla Monitoring Center* (OMS) (17), EA são quaisquer ocorrências durante o tratamento com produtos farmacêuticos, mesmo sem relação causal definida. Incluem as reações adversas a medicamentos (RAM), definidas como respostas nocivas e não desejadas ao fármaco, as quais ocorrem com doses normalmente usadas em humanos para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou para a modificação de funções fisiológicas.

A quantificação da ocorrência de EA é feita por meio de estudos observacionais, na fase de comercialização dos medicamentos ou durante a realização de ensaios clínicos para avaliar a eficácia e a segurança do fármaco em desenvolvimento

(15;16;18-22). Outra forma de obter informações sobre a ocorrência de eventos e reações adversas é a notificação voluntária (23).

Embora a ocorrência de EA seja considerada uma importante razão para baixa adesão entre os pacientes que recebem medicamentos anti-hipertensivos (14), parece haver dificuldade por parte dos médicos em relação à identificação e à notificação de eventos e reações adversas a medicamentos. Em estudo de casos e controles, Figueiras e colaboradores (24). avaliaram atitudes dos médicos que influenciam a notificação de EA. Crença de que EA realmente sérios já estão bem documentados, devido ao tempo que os fármacos estão no mercado, de que é impossível determinar se um fármaco é responsável por um EA, notificação somente quando há certeza da relação com um fármaco em particular e a crença de que um caso específico não possa contribuir para o conhecimento médico foram atitudes associadas com reduzida probabilidade de notificação (24). A probabilidade de notificação, estimada por meio de regressão logística, associou-se diretamente com o número de prescrições e inversamente com o número de pacientes atendidos. A razão de chances (RC) de notificação para mais de 50 prescrições por dia foi de 2,96 (IC 95%: 1,17 – 7,5) e para atendimento de mais de 30 pacientes por dia foi de 0,39 (IC 95%: 0,13 – 0,9). Portanto, os EA muitas vezes não são percebidos como tal, nem há uma abordagem específica em relação a sua identificação, registro e manejo. Um problema comum em estudos que avaliam EA ao tratamento anti-hipertensivo é a variedade e a subjetividade das queixas, as quais também são freqüentemente relatadas por indivíduos normotensos sem uso de medicamentos (16).

Nos estudos observacionais, são utilizadas a avaliação retrospectiva de registros médicos, as entrevistas com pacientes, a aplicação de questionários por telefone ou a correspondência via correio. As perguntas podem ser abertas ou estarem baseadas em uma lista pré-determinada de potenciais EA (15;16;18-22).

Em estudo realizado em Uppsala, Suécia, de 8.000 questionários enviados a pacientes hipertensos, 68% foram respondidos. Destes, 20% relataram a ocorrência de EA, sendo o percentual semelhante entre homens e mulheres (23).

Olsen e colaboradores obtiveram, em 2586 pacientes recebendo tratamento anti-hipertensivo, diferentes percentuais de relatos sobre a ocorrência de EA: 16% de forma espontânea, 24% por pergunta aberta sobre ocorrência de EA e 62% por questionário específico. Em 7% dos pacientes, os EA levaram à mudança no tratamento. Usuários de diuréticos tiazídicos e de monoterapia relataram EA com menos freqüência que os usuários de betabloqueadores (β -bloq.) e terapia combinada (18).

Preston e colaboradores avaliaram a resposta ao tratamento e a ocorrência de EA pela comparação de grupo recebendo placebo (n=187) com grupos recebendo um de seis tratamentos ativos com anti-hipertensivos em monoterapia (n=1.105), em estudo randomizado. Dos 23 EA, cefaléia ($P=0,002$) e dor nas articulações ($P=0,04$) foram mais freqüentemente relatados pelo grupo recebendo placebo. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a pesadelos, sonhos vívidos, extremidades frias, fadiga, boca seca e impotência. A descontinuidade no tratamento devido a EA foi de 13% nos pacientes que recebiam placebo e 12% nos que recebiam tratamento ativo ($P=0,40$) (19).

Ainda não está bem definida a influência de EA na descontinuidade das terapias iniciais. Jones e colaboradores analisaram retrospectivamente dados de 37.643 pacientes recebendo anti-hipertensivos durante o período analisado (outubro de 1992 a setembro de 1993). Consideraram descontinuidade ou mudança do tratamento a não presença ou substituição da prescrição do fármaco em um período de observação de seis meses. A descontinuidade foi observada com grande freqüência em todas as classes de anti-hipertensivos - 40 a 50%. A mudança de grupo farmacológico, tendo como referência o grupo inicial, variou entre 26 e 55%; no entanto, as razões para a pobre continuidade da terapia inicial não ficaram claras (21).

Andrade e colaboradores avaliaram as informações de 401 pacientes hipertensos de ambos os sexos que não usavam seus medicamentos por, no mínimo, 60 dias. A maior causa para abandono do tratamento foi normalização da PA (41,3% dos homens e 42,3% das mulheres; $P=0,84$), seguida de EA com anti-hipertensivos (31,7% homens e 24,8% das mulheres; $P=0,12$), esquecimento do uso do anti-hipertensivo (25,2% dos homens e 20,1% das mulheres; $P=0,22$), custo dos medicamentos (21,6% dos homens e 20,1% das mulheres; $P=0,71$) e medo de misturar álcool com os medicamentos (23,4% dos homens e 3,8% das mulheres; $P < 0,01$), entre outros motivos (15).

Também pela aplicação de questionário, Kjellgren e colaboradores investigaram 1.013 pacientes hipertensos que faziam uso de medicamentos e 135 que não os utilizavam, aleatoriamente selecionados de 55 centros de atenção primária à saúde e 11 clínicas de medicina interna da Suécia. Foram medidas a prevalência de percepção de sintomas com e sem terapia com anti-hipertensivos e as razões para mudanças nos medicamentos prescritos. Vinte e seis por cento dos pacientes tratados relataram ao menos um sintoma relacionado a medicamentos, mas, quando usadas questões diretas sobre diferentes sintomas, 80% relataram ao menos uma queixa, contra 85% no grupo que não recebia medicamentos anti-hipertensivos. Sintomas como cefaléia ($P < 0,001$), tontura ($P < 0,001$), palpitação ($P = 0,005$), nervosismo/cansaço ($P = 0,006$) e depressão ($P = 0,016$) apresentaram prevalência maior no grupo não tratado, enquanto que boca seca ($P = 0,014$), micção freqüente ($P = 0,006$) e tornozelos inchados ($P < 0,001$) foram mais freqüentes no grupo tratado. Quando aplicada análise multivariada, os pacientes que relataram espontaneamente ao menos um sintoma tinham pressão diastólica mais elevada ($P < 0,05$), idade ≤ 60 anos ($P < 0,01$) e maior nível de escolaridade (ao menos *high school*, $P < 0,01$). Este grupo de pacientes utilizava mais agentes anti-hipertensivos ($P < 0,01$), havia mudado a terapia medicamentosa por EA com mais freqüência ($P < 0,001$) e tinham outros fatores de risco para doença cardiovascular, além da hipertensão ($P < 0,05$). A razão mais comum

para mudanças na terapia foi a percepção de EA (42%), sendo relatados, principalmente, problemas com o sono (13%), tosse (11%), inchaço nos tornozelos (10%) e náuseas (6%). A ineficácia do tratamento foi a segunda causa mais comum para mudança da terapia (23%) (16).

Jokisalo e colaboradores identificaram alguns problemas em relação ao tratamento anti-hipertensivo, em atenção primária, como perda de motivação para continuidade do tratamento (72%), dificuldades iniciais em aceitar o fato de ser hipertenso (66%), falta de atitudes de cuidados em relação à hipertensão (63%) e falta de informação (56%). Foram relatadas menos freqüentemente (33%) falta de esperança em relação à melhora da hipertensão ou ao seu prognóstico, distúrbio da função sexual e deficiências de suporte pelos profissionais da saúde (20).

Benson e Britten enviaram questionário a 587 pacientes que recebiam anti-hipertensivos, atendidos em um centro urbano de atenção primária. Dos que responderam (77%), 80% expressaram reservas em relação aos anti-hipertensivos em ao menos uma das quatro categorias apresentadas no quadro 1 (itens 1 a 4). Muitos tiveram EA em algum momento e 17%, apesar disto, ainda utilizavam medicamentos (itens 5 a 6). Todos que responderam concordaram com uma ou mais razões apresentadas para usar os anti-hipertensivos (itens 7 a 12) (22).

Quadro 1: Questionário respondido por 452 pacientes em tratamento anti-hipertensivo, em um centro urbano de atenção primária.

Item	Declarações sobre anti-hipertensivos	Nº (%) de respondentes	Nº dos que concordaram com a questão (%/IC 95%).
1	Eu prefiro baixar minha pressão sem tomar medicamentos.	383 (85)	299 (66, 62 a 70)
2	Pergunto-me se eu ainda necessito tomar medicamentos para baixar a pressão.	362 (80)	165 (36, 32 a 41)
3	Eu estou preocupado com meus medicamentos porque eles podem me fazer sentir mal.	365 (81)	167 (37, 32 a 41)
4	Eu estou preocupado com meus medicamentos porque eles podem causar efeitos ruins com o tempo.	360 (79)	187 (41, 37 a 46)
5	Você sentiu agora ou no passado reações adversas aos medicamentos para pressão?	438 (97)	164 (36, 32 a 41)
6	Você ainda (últimos três meses) tem sentido reações adversas aos medicamentos que você toma agora?	438 (97)	77 (17, 14 a 20)
7	Eu tomo medicamentos para a pressão por causa dos médicos .	419 (93)	394 (87, 84 a 90)
8	Eu tomo medicamentos para pressão para alcançar bons resultados.	425 (94)	417 (92, 89 a 94)
9	Eu tomo medicamentos para pressão porque eles me fazem sentir bem ou melhor.	391 (86)	235 (52, 47 a 57)
10	Eu tomo medicamentos para pressão porque têm bons efeitos em mim.	391 (86)	140 (31, 27 a 35)
11	Eu tomo medicamentos para pressão porque eles me tranquilizam.	409 (90)	309 (68, 64 a 73)
12	Eu tomo medicamentos para pressão porque não vejo nenhuma alternativa.	414 (91)	376 (83, 80 a 87)
13	Quando eu comecei a tomar medicamentos para pressão. Eu medi meus interesses sobre medicamentos. Eu posso ter uma ou mais razões para tomar meus medicamentos.	371 (82)	227 (50, 45 a 55)
14	Eu pesei as reações adversas contra as razões para tomar os medicamentos para pressão e decidi que devia tomá-los.	72 (16)	66 (15, 11 a 18)
15	Eu, às vezes, reduzo o uso, quando as reações adversas são incômodas.	68 (15)	30 (7, 5 a 9)
16	Eu não tenho certeza se as reações adversas são causadas pelos meus medicamentos para pressão.	71 (16)	40 (9, 6 a 12)
17	As reações adversas não me perturbam mais.	73 (16)	47 (10, 8 a 13)
18	Tenho outras preocupações para tomar meus medicamentos que ainda não foram mencionadas.	325 (72)	15 (3, 2 a 5)
19	Eu tomo meus medicamentos por outras razões ainda não mencionadas.	325 (72)	19 (4, 3 a 6)
20	Agüento os maus efeitos por outra razão.	63 (14)	10 (2, 1 a 4)

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) em geral definem objetivos relacionados à detecção de EA e ao abandono das terapias empregadas. Portanto, é importante estabelecer a relação dos resultados obtidos com aqueles do contexto assistencial.

Diferentes metodologias têm sido empregadas para identificar e avaliar a ocorrência de EA em ECR. A mais presente é a identificação dos EA no momento das consultas, com posterior análise, discussão e estabelecimento da causalidade por um comitê de especialistas (25-31). Aplicação de questionários por enfermeiras, com itens de EA (27), também pode ser feita. Ocorre, ainda, emprego de perguntas abertas sobre EA em cada consulta ou indagação, a partir de uma lista pré-definida, com base em codificação preconizada pela OMS (25;31)

Resultados de ECR sugerem percentuais de descontinuidade após seis meses de tratamento de 15% para inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), 15 a 20% para tiazídicos e 20 a 25% para β -bloq. e, após quatro anos, de 20% para antagonistas dos canais de cálcio (Antag.Ca) (21). Porém, por tratar-se de contexto experimental, as taxas de abandono observadas nos ECR podem não refletir a prática diária devido a vieses de seleção (21) e condições de maior controle dos pacientes.

Nos quadros 2 e 3, estão apresentadas as taxas de incidência de EA e de abandono da terapia relacionados aos agentes anti-hipertensivos em ECR. A incidência de EA variou de 2,4 a 28%, a de abandono de 2,2% a 38% e a de abandono por EA, de 2,3 a 24%. No quadro 4, são descritos os EA referidos pelos pacientes em alguns dos estudos que comparam grupos sob tratamento ativo.

Quadro 2: Taxa (%) de EA e abandono de tratamento em ensaios clínicos randomizados.

Grupo / fármaco (s)¹	EA	Abandono do tratamento	Referência
candesartana	2,4%	3,3%	Kloner et al. * (33)
anlodipino	4,7%	9,4%	
anlodipino	24%	-	Papademetriou et al. † (34)
enalapril	28%	-	
bisoprolol / hidroclorotiazida	27%	-	
verapamil	15%	-	Black et al. (35)‡
atenolol ou hidroclorotiazida	16%	-	
eplerenona	9,9% §	10,3%	Williams et al. (36)
enalapril	12,6% §	13%	
losartana / hidroclorotiazida	13%	3,1%	Oparil et al. (37)
losartana / hidroclorotiazida/ outros fármacos	18%	2,2%	
valsartana	-	11,9%	Julius et al. (38)
anlodipino	-	12,9%	
captopril	-	14%	Dickstein et al. (39)
losartana	-	7%	
ibesartana	6,68%		Parving et al (40)
placebo	8,45%		
cloridrato de quinapril (lento)	-	10,8%	ATIME (41)
cloridrato de quinapril (rápido)	-	10,7%	

*avaliado por questionário estruturado; † metodologia não apresentada; ‡ morte ou hospitalização por EA grave; § casualidade provável; || abandono devido a um EA; ¶ células em branco, informação não disponível

¹ Os fármacos estão designados pela Denominação Comum Brasileira, DCB/2003 (32).

Quadro 3: Taxa (%) de abandono de tratamento com anti-hipertensivos nos ECR

Grupo / fármaco (s)	Abandono do tratamento	Referência
clortalidona	Em 5 anos: 30,16% por EA: 15% por reações adversas: 3,8%	ALLHAT (25)
anlodipino	Em 5 anos: 21,91% por EA: 16,4% por reações adversas: 1,6%	
dicloridrato de lisinopril	Em 5 anos: 38,8% por EA: 18,1% por reações adversas: 2,3%	
Candesartana	Por EA ou anormalidade laboratorial: 24%	CHARM-Added trial (42) <i>P</i> =0,0003
Placebo	Por EA ou anormalidade laboratorial: 18%	
verapamil (COER) †	37,44% Por EA: 16,41%	CONVINCE Trial (35)
hidroclorotiazida ou atenolol	37,84% Por EA: 15,28%	
ramipril	28,9% EA presentes entre as razões para abandono: tosse 7,3% hipotensão ou tontura 1,9% angioedema 0,4%	HOPE (43)
placebo	27,3% EA presentes entre as razões para abandono: tosse 1,8% hipotensão ou tontura 1,5% angioedema 0,2%	
ibesartana	14,9%	PARVING et al (40)
placebo	18,9%	
losartana	por EA: 6%	LIFE (26)
atenolol	por EA: 11%	
valsartana	por EA: 11,9%	VALUE (38)
anlodipino	por EA: 12,9%	
valsartana	por EA: 9,9%	Cohn e Tognoni (44)
placebo	por EA: 7,2%	
Antag.Ca	Por razões desconhecidas: 6,8% Por EA: 2,9%	INVEST * (31)
(verapamil SR) ‡		
Não Antag. Ca atenolol	Por razões desconhecidas: 6,4% Por EA: 2,3%	

* houve associação de trandolapril ou hidroclorotiazida, para atingir PA \leq 140/90 mmHg;

† *Controlled-onset extended-release*; ‡ *Sustained-release*

Quadro 4: Frequência (%) dos EA apresentados em ECR.

Evento adverso	MIDAS (27)		NORDIL (29)		LIFE (26)		ALLHAT (25)		
	isradipino (n=442)	hidroclorotiazida (n=441)	diltiazem (n=5410)	Tiazídicos+ β-bloq. (n=5471)	losartana § (n=4605)	atenolol § (n=4588)	clortalidona (n=15255)	anlodipino (n=9048)	dicloridrato de lisinopril (n=9054)
Precordialgia	0,7	0,8	-	-	11,0	10,0	-	-	-
Outras reações cardiovasculares	3,0	0,9	-	-	-	-	-	-	-
Alterações de Sistema Nervoso Central	6,2*	4,0	-	-	-	-	-	-	-
Cefaléia	2,2	1,1	8,5 †	5,7 †	-	-	-	-	-
Nefrolitíase	0,4	0,0	-	-	-	-	-	-	-
Fraqueza	0,0	0,4	-	-	-	-	-	-	-
Tonturas	-	-	9,3	8,9	17,0	16,0	-	-	-
Artralgia	-	-	7,7	7,1	-	-	-	-	-
Desconforto no peito	-	-	5,7	5,9	-	-	-	-	-
Tosse	-	-	5,6	5,4	3,0	2,0	-	-	-
Fadiga	-	-	4,4 †	6,5 †	15,0 ‖	17,0 ‖	-	-	-
Dor nas costas	-	-	4,7	5,4	12,0 ‖	10,0 ‖	-	-	-
Depressão	-	-	3,7	3,4	-	-	-	-	-
Dor abdominal	-	-	3,5	3,4	-	-	-	-	-
Dispnéia	-	-	2,9 ‡	3,9 ‡	10,0	14,0	-	-	-
Mialgia	-	-	3,2	3,4	-	-	-	-	-
Impotência	-	-	2,3 †	3,7 †	-	-	-	-	-
Distúrbios do sono	-	-	-	-	0,7	0,8	-	-	-
Disfunção sexual	-	-	-	-	4,0 ‖	5,0 ‖	-	-	-
Bradycardia	-	-	-	-	1,0 ‖	9,0 ‖	-	-	-
Angioedema ¶	-	-	-	-	0,1	0,2	0,1	<0,1	0,4
Extremidades frias	-	-	-	-	4,0 ‖	6,0 ‖	-	-	-
Hipotensão	-	-	-	-	3,0 ‖	2,0 ‖	-	-	-
Edema de extremidades inferiores	-	-	-	-	12,0 ‖	14,0 ‖	-	-	-
Hiperglicemia	-	-	-	-	5,0 ‖	7,0 ‖	-	-	-
Pneumonia	-	-	-	-	5,0 ‖	6,0 ‖	-	-	-
Hemorragia digestiva¶	-	-	-	-	-	-	8,8	8,0	9,6

* cefaléia foi a mais freqüente. † $P < 0,001$. ‡ $P = 0,006$. § associados ou não a tiazídicos e/ou outros anti-hipertensivos em idosos ($66,9 \pm 7,0$). ‖ $P < 0,01$. ¶ eventos adversos graves. Nas células com traço, o EA não foi medido ou identificado

Estão apresentados no quadro 5, os EA do estudo INVEST(31), que comparou, em mais de 20.000 pacientes, terapia com Antag. Ca (verapamil SR) com não uso de Antag. Ca (atenolol), em associação com trandolapril ou hidroclorotiazida nos casos em que os níveis pressóricos desejados não eram atingidos. Os EA foram variados, sendo alguns mais freqüentes com verapamil, enquanto outros o foram no grupo controle.

Quadro 5: EA observados no estudo INVEST (41).

Evento adverso	Antag. Ca (verapamil SR) (n=11. 267)	Não uso de Antag. Ca (atenolol) (n=11. 309)	Valor P
Angina	2,32	2,02	0,13
Constipação	1,73	0,13	< 0,001
Tosse	1,78	1,34	0,01
Tontura	1,37	1,34	0,84
Dispnéia	0,73	1,01	0,03
Aturdimento	0,43	0,62	0,05
Sibilância	0,15	0,39	< 0,001
Bradicardia sintomática	0,66	1,26	< 0,001
Angina instável	1,16	1,08	0,55
Outros	10,28	10,43	0,70

No estudo MIDAS (n=441), 183 pacientes no grupo do isradipino e 172 no grupo da hidroclorotiazida apresentaram ao menos um EA grave durante os 36 meses de seguimento (27). A ocorrência de EA que demandaram interrupção da terapia no estudo TOMHS foi de 2,1% no grupo intervenção e 3,8% no grupo placebo (30). Em metanálise de ECR, Law e colaboradores (45) avaliaram os eventos adversos a fármacos por meio do percentual de indivíduos, com um ou mais sintomas atribuídos ao tratamento, de acordo com categoria do fármaco e dose (quadro 6). Os sintomas mais comuns relacionados aos tiazídicos foram vertigem, impotência, náuseas e câimbras; aos β -bloq. foram extremidades frias, fadiga e náuseas; aos IECA, tosse e, aos Antag. Ca, rubor facial, edema e vertigem (45).

Quadro 6: Taxa de pacientes com pelo menos um evento adverso*, de acordo com a categoria do fármaco e dose, segundo metanálise de Law e colaboradores (45) .

Grupo	Nº ECR	Percentual (IC 95%) com sintomas (tratado X placebo)		
		Metade da dose padrão	Dose padrão	Dobro da dose padrão
Tiazídicos	59	2,0 (-2,2 a 6,3)	9,9 (6,6 a 13,2)	17,8 (11,5 a 24,2)
β-bloq.	62	5,5 (0,3 a 10,7)	7,5 (4,0 a 10,9)	9,4 (3,6 a 15,2)
IECA	96	3,9 (-3,7 a 11,6)	3,9 (-0,5 a 8,3)	3,9 (-0,2 a 8,0)
Antag.Receptores de Angiotensina II	44	-1,8 (-10,2 a 6,5)	0 (-5,4 a 5,4)	1,9 (-5,6 a 9,3)
Antag. Ca	96	1,6 (-3,5 a 6,7)	8,3 (4,8 a 11,8)	14,9 (9,8 a 20,1)

*Calculadas as diferenças entre grupo tratado e placebo, pela proporção dos participantes que desenvolveram um ou mais sintomas, excluindo cefaléia, que foi significativamente menos comum nos grupos tratados.

No estudo ATIME, foram comparadas estratégias de aumento lento (semanas 6, 12 e 18) e rápido (semanas 2, 4 e 6) da dose de cloridrato de quinapril, a partir de 20 mg, até 80 mg. Na avaliação basal, distúrbios do sono ($P = 0,04$), tosse ($P = 0,03$), zumbido ($P = 0,05$), rubor facial, respiração ofegante ($P = 0,007$) e edema ($P = 0,06$) foram mais freqüentes em pacientes com PA estágio 2, segundo o VI JNC. Outros EA estiveram presentes na avaliação basal, mas aturdimento ($p=0,07$), cefaléia ($P =0,04$), sonolência ($P =0,001$) e cansaço ($P =0,03$) foram mais freqüentes no grupo de progressão rápida. Diarréia e náusea não estiveram presentes na avaliação basal; no entanto, durante o estudo foram mais freqüentes no grupo de progressão rápida ($P =0,08$ e $P =0,02$, respectivamente). Proporção similar de indivíduos relataram EA nos dois grupos, 10,8% na progressão lenta e 10,7% na progressão rápida (41).

O abandono da monoterapia anti-hipertensiva por EA também foi avaliado por metanálise de ensaios clínicos, cujos resultados (quadro 7) sugerem que a ocorrência desses eventos com conseqüente descontinuidade da terapia varia de acordo com os grupos terapêuticos utilizados (46).

Quadro 7: Frequência de eventos adversos conforme o grupo de anti-hipertensivos.

Grupo	%
Tiazídicos	3,1
Antagonistas Receptores Angiotensina II	3,1
Bloqueadores Alfa-adrenérgicos	6,0
Antag. Ca	6,7

Sakai e colaboradores (1999), também em metanálise, não encontraram diferença significativa na incidência total de EA graves no grupo dos Antag. Ca, em comparação com os que receberam a tiazídicos ($P=0,254$) ou β -bloq. ($P=0,604$). O risco calculado na metanálise (*pooled risk*) para os Antag. Ca, no subgrupo com tempo de tratamento menor ou igual a 12 semanas, foi 0,58% menor que nos tratados com tiazídicos (IC 95%: -4,01 a 5,17%) e 0,31% mais alto, quando comparado aos que recebiam β -bloq. (IC 95%: -1,4 a 2,09%). No entanto, quando analisados os subgrupos com período de tratamento superior a 12 semanas, o risco conjunto para os Antag. Ca foi 2,27% maior do que naqueles tratados com tiazídicos (IC 95%: -3,46 a 7,99%) e 0,94% mais baixo do que naqueles tratados com β -bloq. (IC 95%: -1,73 a 3,6%). Pela análise de regressão logística, nenhuma covariável (país, tamanho do estudo, duração do tratamento, fármaco) afetou significativamente o risco calculado. A análise por sintomas está descrita no quadro 8 (47).

Quadro 8 – Diferença de risco para eventos adversos entre grupos de anti-hipertensivos (*pooled risk*), estimado por meio de metanálise (46).

	Diferença do risco - Antag.Ca X β -bloq.	Diferença do risco - Antag.Ca X Diur.Tiazídicos
Cefaléia	*	7,36 (IC 95%: 1,90 a 12,81%)
Edema	2,83 (IC 95%: -0,11 a 5,77%)	6,57 (IC 95%: 1,29 a 11,84%)
Rubor facial	8,75 (IC 95%: 4,00 a 13,49%)	*
Taquicardia	0,79 (IC 95%: -0,31 a 1,88%)	*

* dados não disponíveis

Zanchetti e colaboradores, comparando atenolol e lacidipino na redução da progressão da aterosclerose assintomática de carótida, encontraram EA graves em 55,37/1.000 pacientes/ano para atenolol e 51,38/1.000 pacientes/ano para lacidipino (28).

Em artigo de revisão, Coyne e colaboradores identificaram grande variedade de sintomas e nove diferentes questionários para acessar essas informações, não encontrando relação entre os diferentes grupos de anti-hipertensivos e sintomas ou EA (distúrbios no sono, função sexual, função cognitiva). Os ensaios clínicos analisados usavam uma

variedade de dimensões e instrumentos, tinham um pequeno tamanho de amostra, curto tempo de avaliação e falha na avaliação referente à perda de dados (48).

Da revisão ora apresentada, conclui-se que é grande a variabilidade tanto de EA relacionados aos anti-hipertensivos quanto de métodos de aferição e quantificação. A ocorrência dos EA é mais freqüentemente relatada com Antag. Ca e β -bloq. Sonolência, tontura, cefaléia e rubor facial são mais consistentemente associados a Antag. Ca. Tosse ocorre mais freqüentemente com IECA, enquanto bradicardia e dispnéia ocorrem mais freqüentemente com β -bloq. Uma vez que EA podem comprometer o resultado terapêutico objetivado, além de serem responsáveis por demanda de atendimento em saúde e queda na qualidade de vida, é importante conhecer o problema na prática assistencial de um ambulatório de referência para avaliação e tratamento de hipertensão arterial sistêmica.

OBJETIVOS

1. Gerais

1. Determinar a incidência de eventos adversos (EA) relacionados à terapia anti-hipertensiva, referidos por pacientes hipertensos acompanhados no Ambulatório de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
2. Descrever os EA mais frequentes no Ambulatório de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2. Objetivos Específicos

1. Determinar a taxa de incidência de eventos adversos relacionados a tiazídicos, β -bloq., Antag. Ca e IECA, quando usados em monoterapia por pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
2. Identificar os fatores de risco para a ocorrência de EA.

3. Hipóteses Operacionais

- 1) O risco relativo de ocorrência de EA para os pacientes tratados com dois ou mais fármacos anti-hipertensivos em relação a monoterapia é igual a um.
- 2) O risco relativo de ocorrência de EA para os pacientes em monoterapia, tratados com tiazídicos, em relação àqueles tratados com β -bloq., IECA ou Antag. Ca é igual a um.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- (1) Kaplan NM. Hypertension in Population at Large In: Kaplan NM. Clinical Hypertension. William, Wilkins, editors. Baltimore. 2000.
- (2) World Health Organization (WHO). Arterial Hypertension: report of a WHO expert committee.v 628. 1978. Geneva.
- (3) World Health Organization (WHO), ISH Mild Hypertension Liaison Committee. Guidelines for management of mild hypertension. Hypertension 22, 392-403. 1993.
- (4) Chobanian AV, Bakris GH, Cushman W, et al. The seventh report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 289, 2560-2582. 2003.
- (5) IV Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. Campos do Jordão: 2002. disponível em www.sbh.org.br <acesso em 24/01/2003>
- (6) Achutti A, Medeiros MA. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. B.Saúde da SSMA 12, 2-72. 1985.
- (7) Klein CH, Araújo JWG, Leal MC. Inquérito epidemiológico sobre hipertensão arterial em Volta Redonda-RJ. Cad Saude Publica 1[1], 58-70. 1985.
- (8) Piccini RX, Victoria CG. Hipertensão arterial sistêmica em área urbana no sul do Brasil: prevalência e fatores de risco. Rev Saude Publica 28[4], 261-267. 1994.
- (9) Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Estudo de base populacional. Arq Bras Cardiol 63[6], 473-479. 1995.
- (10) Klein CH, Souza-Silva NA, Nogueira AR, Bloch KV, Campos LHS. Hipertensão arterial na Ilha do Governador, Brasil. II Prevalência. Cad Saude Publica 11[3], 389-394. 1995.
- (11) Freitas OC, Carvalho R, Neves JM, Veludo PK, Parreira RS, Gonçalves RM et al. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica na população urbana de Catanduva,SP. Arq Bras Cardiol 77[1], 9-15. 2001.
- (12) Trindade IS, Heineck G, Machado JR, Ayzemberg H, Formighieri M, Crestani M et al. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica na população urbana de Passo Fundo (RS). Arq Bras Cardiol 71[2], 127- 130. 1998.
- (13) Neutel JM, Smith DH. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 5[2], 127-132. 2003.
- (14) Cohen JS. Adverse drug effects, compliance, and initial doses of antihypertensive drugs recommended by the Joint National Committee vs the Physician's Desk Reference. Arch Intern Med 161[6], 880-885. 2001.

- (15) Andrade JP, Vilas-Boas F, Chagas H, Andrade M. Epidemiological aspects of adherence to the treatment of hypertension. *Arq Bras Cardiol* 79[4], 380-384. 2002.
- (16) Kjellgren KI, Ahlner J, Dahlöf B, Gill H, Hedner T, Säljö R. Perceived symptoms among hypertensive patients in routine clinical practice - a population-based study. *J Intern Med* 244, 325-332. 1998.
- (17) World Health Organization (WHO). National Centres participating in the WHO International Drug Monitoring Programme. Disponível em <<http://www.who-umc.org/umc.html>> <acesso em 04/10/2004>
- (18) Olsen H, Klemetsrud T, Stokke H, Tretli S, Westheim A. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. *Blood Press* 8[2], 94-101. 1999.
- (19) Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, Williams DW. Placebo-associated blood pressure response and adverse effects in the treatment of hypertension: observations from a department of veterans affairs Cooperative Study. *Arch Intern Med* 160[10], 1449-1454. 2000.
- (20) Jokisalo E, Kumpusalo E, Enlund H, Takala J. Patient's perceived problems with hypertension and attitudes towards medical treatment. *J Hum Hypertens* 15, 755-761. 2001.
- (21) Jones JK, Gorkin L, Lian JF, Staffa JA, Fletcher AP. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *BMJ* 311, 293-295. 1995.
- (22) Benson J, Britten N. Patients' views about taking antihypertensive drugs: questionnaire study. *BMJ* 326, 1314-1315. 2003.
- (23) Bardage C, Isacson D. Self-reported side effects of antihypertensive drugs: An epidemiological study on prevalence and impact on health-state utility. *Blood Press* 9[6], 328-334. 2000.
- (24) Figueiras A, Tato F, Fontañás JBS, Gestal-Otero JJ. Influence of physician's attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. *Med Care* 37[8], 809-814. 1999.
- (25) The ALLHAT Officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 288, 2981-2987. 2002.
- (26) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359, 995-1003. 2002.
- (27) Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA et al. Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS). *JAMA* 276[10], 785-791. 1996.
- (28) Zanchetti A, Bond MG, Henning M, Neiss A, Mancia G, Dal Palú C et al.

Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial. *Circulation* 106, 2422-2427. 2002.

(29) Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 356, 359-365. 2000.

(30) Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ et al. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 270[6], 713-724. 1993.

(31) Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 290[21], 2805-2819. 2003.

(32) BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução-RDC nº 268, de 26 de setembro de 2003 -D.O.U de 29/09/2003. 2003.

(33) Kloner RA, Weinberger M, Pool JL, Chrysant SG, Prasad R, Harris SM et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 87, 727-731. 2001.

(34) Papademetriou V, Prisant M, Neutel JM, Weir MR. Efficacy of low-dose combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide compared with amlodipine and enalapril in men and women with essential hypertension. *Am J Cardiol* 81, 1363-1365. 1998.

(35) Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB et al. Principal results of controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. *JAMA* 289, 2073-2082. 2003.

(36) Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope LM, Niegowska J, Kipnes MS et al. Efficacy of *Eplerenone* Versus *Enalapril* as Monotherapy in Systemic Hypertension. *Am J Cardiol* 93, 990-996. 2004.

(37) Oparil S, Aurup P, Snively D, Goldberg A. Efficacy and Safety of Losartan/Hydrochlorothiazide in Patients With Severe Hypertension. *Am J Cardiol* 87, 721-726. 2001.

(38) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 363, 2022-2031. 2004.

(39) Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL. Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 360, 752-760. 2002.

(40) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with

type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345[12], 870-878. 2001.

(41) Flack JM, Yunis C, Preisser J, Holmes CB, Mensah G, McLean B et al. The rapidity of drug dose escalation influences blood pressure response and adverse effects burden in patients with hypertension: the quinapril titration interval management evaluation (ATIME) study. *Arch Intern Med* 160[12], 1842-1847. 2000.

(42) McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 362, 767-771. 2003.

(43) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients (HOPE). *N Engl J Med* 342[3], 145-153. 2000.

(44) Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345[23], 1667-1675. 2004.

(45) Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 326, 1-8. 2003.

(46) Ross SD, Akhras KS, Zhang SH, Rozinsky M, Nalysnyk L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 21[8], 940-953. 2001.

(47) Sakai H, Hayashi K, Origasa H, Kusunoki T. An application of meta-analysis techniques in the evaluation of adverse experiences with antihypertensive agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 8[3], 169-177. 1999.

(48) Coyne KS, Davis D, French F, Hill MN. Health-related quality of life in patients treated for hypertension: a review of literature from 1990 to 2000. *Clin Ther* 24[1], 142-169. 2001.

ARTIGO EM INGLÊS

Adverse events incidence in a hypertensive cohort.

Gonçalves, Carla B.C; Gus, Miguel; Fuchs, Flávio D; Moreira, Leila B.

Courses of Pharmacy and Medicine of the University of Passo Fundo, RS, Brazil and Post-Graduation Program of Medicine: Medical Sciences UFRGS (Pharm.

Gonçalves); Service of Cardiology of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (Dr

Fuchs, Dr Miguel and Dra Moreira) and Departments of Internal Medicine of the

FAMED (Dr Fuchs) and of Pharmacology of the ICBS (Dra Moreira), Federal

University of Rio Grande do Sul, RS, Brazil. Correspondence adress: Carla B.C.

Gonçalves, Course of Pharmacy, University of Passo Fundo, Teixeira Soares, 817,

CEP 99010-080, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brazil. Telephone: (54) 3168530.

Electronic mail: carlag@saude.upf.br. ²

² Financing of the Foundation of Protection to the Research of Rio Grande do Sul (FAPERGS) and Bottom of Incentive to the Research of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (FIPE).

ABSTRACT

Background: Hypertension is an important risk factor for cardiovascular diseases, but the control of high blood pressure is insufficient. One reason for the unsuitable control is the poor adherence among patients who receive antihypertensive agents, partially explained by the occurrence of adverse events. The incidence of these events gets to 28% on clinical trials, but the real magnitude of the problem on the assistant practice is little known.

Methods: We underwent a prospectively planned cohort study followed up from 1989 to 2000, from the outpatient hypertension clinic of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (Cardiology and Clinical Pharmacology Divisions of HCPA). The objectives were to determine the incidence of adverse events (AE) related to antihypertensive therapy, referred by the hypertensive patients, to describe the more frequent AE and the risk factors to AE. In each visit, patients were asked for the presence of AE and in case of positive response it was applied one list directed towards specific adverse events.

Results: From 1,957 patients in the cohort, 1,508 met criteria of inclusion. They were followed by 12.3 ± 12.2 months (median 10 months) resulting in 18,548 patients / month. From all patients included, 534 (35.4%) patients showed at least one complaint of adverse event, resulting in the incidence of 28.8 patients with AE /1,000 patients/month (CI 95% 26.4 – 31.3). Among the subjects in pharmacological treatment (1366), the incidence of patients that referred AE was of 31.3 patients/1,000 patients / month (CI 95% 28.6-33.9) and, between those that used only monotherapy, 29.6 patients with AE /1,000 patients / month (CI 95% 22.3 – 36.9). The patients who were using more than one antihypertensive drug had a crude relative risk for

presenting adverse event of 2.10 (C 95% 1.67 – 2.63). There was association between the antihypertensive class used in monotherapy and the occurrence of adverse event in some moment of the segment ($P < 0.001$), which were more frequent with calcium channel blockers compared to thiazides. Among specific complains, dizziness ($P = 0.007$). headache ($P = 0.003$) and sexual dysfunction ($P = 0.045$) were more frequent in the first group.

Conclusions: The present study described the incidence of adverse events in one cohort of hypertensive patients of a specialized outpatient service, confirming data of observacional studies and clinical trials indicateing that these problems are frequent. The use of more than one antihypertensive agent increases the risk of adverse event significantly and, among the groups of antihypertensives used in monotherapy, the thiazide diuretics turned out to be the safest.

INTRODUCTION

Hypertension is an important risk factor for cardiovascular diseases, with high prevalence on the population. But, in spite of the evidences that blood pressure control substantially reduces the risks, the suitable control is still insufficient, being situated around 34%¹. The poor adhesion to the treatment is one of the reasons which contribute for this picture². The rates of adhesion vary from 23%³ to 60%⁴. It has been attributed, at least in part, to the occurrence of adverse events to drug therapy^{2 5}, that can take the patients to change or abandon of the treatment with antihypertensives agents^{6 7}.

Any occurrences during the therapy with pharmaceutical products, even without defined causal relation with the therapy, are considered adverse events, while adverse drug reactions are harmful responses and not desired to the drug, which occur at doses normally used in humans for the prophylaxis, diagnosis or therapy of diseases or for the modification of physiological functions⁸. The impact of these events on the quality of patient's life must be considered when the therapy and doses to be prescribed² are being selected in order to promote better adhesion and answer to the therapy.

The incidence of these events gets to 28% on clinical trials⁹, but the real magnitude of the problem on the assistant practice is little known¹⁰. Common problem in studies that evaluate adverse events to antihypertensive treatment is the variety and subjectivity of complains, which are also frequently referred by normotensive individuals, without the use of medicine¹¹. Another aspect is the difficulty on physicians part in relation to the identification and notification of the adverse events and reactions to drugs¹².

The main objective of the study was to determine the incidence of adverse events related to antihypertensive therapy in a cohort of outpatients of one specialized clinic. The secondary objectives were to determine the incidence of adverse events related to thiazide diuretics (thiazides), β -blockers, calcium channel blockers (CCBs) and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-inhibitors), when they were used in monotherapy, and to identify risk factors for the occurrence of adverse events. The study was approved by the institutional Ethics Committee and the cohort results and its planning's details were previously published ¹³.

PATIENTS AND METHODS

All patients followed by a minimum of one and at the maximum of seven visits after initial evaluation were included. Exclusion criterion was insufficient data on adverse events. The data of the initial evaluation were recorded by a trained team, in three different visits, including detailed clinical history and physical examination, cardiovascular risk factors and socioeconomic data. The blood pressure was measured according to international recommendations ¹⁴, with cuff size suitable to the brachial perimeter. The average of six measurements was taken as qualifying pressure. At each visit of follow-up the patient was inquired about the occurrence of complains that, in its understanding, were related to antihypertensive drugs. It was used opened question initially and, in the case of a positive answer, it was applied one list directed towards specific adverse events.

Considering different length of patients follow-up, the frequency of adverse events was quantified by the incidence of density. The sample studied allowed to estimate the incidence of density with accuracy of $\pm 2.5/1,000$ patient/month with 95% of confidence interval (CI).

For statistical analysis, a level of significance of 0.05 was considered and confidence interval of 95%, when applicable. The Qui-square test or Test *t* of Student were used on the evaluation of crude associations, and logistic regression was applied in the analysis of potencial risk factors for AE. Continuous co-variables were included in the multivariable model, considering groups differences with $P < 0.1$ and plausability for confounding such as age and corporal mass index because of differences in the drugs distribution volume, and basal systolic and diastolic blood pressure to account for severity of hypertenstion. Considering the small sample of patients using monotherapy, only the crude relative risk (RR) for pharmacologic group was computed, taking diuretics as reference.

RESULTS

From the 1,957 patients of the cohort, 1,508 met the criterions of inclusion and were followed-up by the average of 12.3 ± 12.0 months (median of 10 months), resulting in 18,548 patients / month. Drug therapy was used in any moment during the period of follow-up by 1,366 (90.6%) patients, being 21.1% (288) of them, in monotherapy. From all patients included, 534 (35.4%) patients showed at least one complain of adverse event during the follow-up, resulting in the incidence of 28.8 patients with AE /1,000 patients / month (CI 95%: 26.4 to 31.3). Among the patients submitted to pharmacological therapy (1,366), the incidence of density was of 31.3 patient with AE /1,000 patients /month (CI 95%: 28.6 to 33.9) and, among those that used only monotherapy (288) it was of 29.6 patients with AE /1,000 patients / month (CI 95%: 22.3 to 36.9).

The characteristics of the sample studied and stratified by the presence or not of adverse events are showed on table 1. The patients who presented complains of adverse events had less schooling and corporal mass index, were elderly, had less

smoking proportion, higher basal blood pressure, larger proportion of subjects who were already in treatment to hypertension before they underwent the clinic and using two or more antihypertensive drugs. Only the last four variables reached statistical significance.

The patients who were using more than one antihypertensive drug had a crude relative risk for presenting adverse event of 2.10 (CI 95% 1.67 to 2.63) compared to those in use of monotherapy. In the multivariate analysis, including number of antihypertensive drugs, systolic and diastolic blood pressure, corporal mass index, age and length of follow-up, use of more than one antihypertensive (OR 2.73; CI 95% 1.96 to 3.80) and systolic blood pressure (OR 1.01; CI 95% 1.004 to 1.018) showed as independent risk factors to the occurrence of adverse events (table 2). The crude relative risk of adverse event according to the antihypertensive's group taking diuretics as reference is presented on figure 1. Relative risks of AE between monotherapies are presented in table 3 and CCBs had higher risk of AE than beta-blockers .

The adverse events observed in at least 1% of the patients, by subgroups of monotherapy with thiazides, beta-blockers, CCBs and ACE inhibitors are described in table 4. Another less frequent complains on cohort were heat on the body, modification on taste, edema, anorexia, oliguria, hirsutism, abdominal pain, parestesia and whistling. There was association between the antihypertensive class used in monotherapy and the occurrence of adverse event in some moment of the follow-up ($P < 0.001$), which were more frequent with CCBs (figure 2). Among specific complains, dizziness ($P = 0.007$), headache ($P = 0.003$) and sexual disfunction ($P = 0.045$) were more frequent in this group.

COMMENT

Observational studies utilize retrospective evaluation of medical registers, interview with patients by means of questionnaires and their application by telephone or mail by post Office utilizing opened questions or respecting one pre-determined list of potential AE ^{5 15}. As described in literature, opened questions and a pre-determined list were utilized in this study to identify the occurrence of adverse events during the follow-up.

Considering the prevalence of AE in the study, the rate of 35.4% is situated at the rate recorded in observational studies that vary from 20 to 62%, ^{6 16} depending on the method and on the sample studied. This intermediary rate must be related to the methodology used, since the patients were inquired about complains attributed by them to the medical treatment on the health care context, reflecting better patients' complains. Limitations of the study were no application of algorithm to determine causality between the antihypertensive and complain attributed by the patient to the treatment and no information obtaining about the use of others medicines.

Nevertheless, the relation made by the patient between the complain and the use of antihypertensive is a reason to abandon the treatment. Since the abandon may reach 24% ¹⁷, the limitations of the described study do not invalidate the results, which strength the need of assistant doctors precociously detect any complain that can culminate with discontinuity of the therapy.

Density incidence data in observational studies was not found in literature for comparison with that obtained in the present cohort. In one study, Zanchetti and collaborators ¹⁸ recorded 51.38 severe AE /1,000 patients/year for lacidipin and 55.37 severe AE/1,000 patients/year for atenolol. This incidence was small

(4.3/1000/month and 4.6/1000/month) but it included only severe AE, not observed in our cohort.

In clinical trials of antihypertensive drugs the rates of adverse events described vary from 2.4 to 28%^{9 19} being compatible with 21.1% of patients in monotherapy who show complains in the cohort. Nevertheless, the results of the clinical trials are not directly comparable due to the patients' features and to the experimental context.

The smaller incidence of adverse events to diuretics is in agreement with some studies that demonstrated that they were safer^{10 20}, besides in others, they were similar to other classes of antihypertensives^{21 22}.

The association of calcium antagonists with greater incidence of adverse events here demonstrated has been reported in the literature. Dizziness^{23 24}, headache^{20 23}, edema and facial flush²⁰ are the most frequently observed AE, but only the two first ones showed association with the CCBs in this study. On the other hand, sexual dysfunction ($P= 0.045$), a complaint common related to antihypertensive therapy¹⁶, showed association with this group and it isn't described in clinical trials. However, the ACE inhibitors did not associate with cough, an adverse event well established^{22 23 24}, fact possibly related to a small number of patients in monotherapy with this group.

It was confirmed, as already described,^{6 11}, the use of more than one antihypertensive as risk factor, increasing in more than two times the probability of adverse events occurrence. Well known risk factors to occurrence of adverse events such as diastolic blood pressure, age and schooling¹¹ were not identified in this cohort. The risk associated to systolic blood pressure can reflect not only the hypertension's severity, but also the profile of cohort's cardiovascular risk. Since that, in Brazil, the incidence of stroke, that is more consistently associated with systolic

blood pressure elevation, is greater than those described in other populations, in which coronary hard disease is more frequent.²⁵ So, the systolic blood pressure may be a more important cardiovascular risk factor in this cohort and nullify the effect of diastolic blood pressure on the incidence of AE. The literature is controversy^{2 11} about the role of the age as risk factor for occurrence of AE. The absence of association with AE in the cohort would be attributed to the most frequent use of diuretics in monotherapy and to the doses utilized, not evaluated in this study.

The present study described the incidence of adverse events in one cohort of patients in treatment in a specialized outpatient service, confirming data of observational studies and clinical trials that indicate these problems as frequent. Because of the high frequency of the outcome in our study, the observed adjusted OR is an over-estimation of the real RR, probably near to 2, like the crude RR. The use of more than one antihypertensive drug increases significantly the risk and, among the groups of antihypertensive used in monotherapy, the thiazides turned out to be the safest.

REFERENCES

1. Chobanian AV, Bakris GH, Cushman W, and et al. The seventh report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003. 289, 2560-2582. .
2. Cohen JS. Adverse drug effects, compliance, and initial doses of antihypertensive drugs recommended by the Joint National Committee vs the Physician's Desk Reference. *Arch Intern Med*. 2001.161(6), 880-885.
3. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, and Avorn J. Compliance with antihypertensive therapy among elderly Medicaid enrollees: the roles of age, gender, and race. *Am J Public Health*.1996. 86(12), 1805-1808.
4. Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: unsettled issues about compliance. *Am Heart J*. 1995. 130(3 pt 1), 572-579.
5. Jokisalo E, Kumpusalo E, Enlund H, and Takala J. Patient's perceived problems with hypertension and attitudes towards medical treatment. *J Hum Hypertens*. 2001. 15, 755-761.
6. Olsen H, Klemetsrud T, Stokke H, Tretli S, and Westheim A. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. *Blood Press*. 1999. 8(2), 94-101.
7. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, and Williams DW. Placebo-Associated Blood Pressure Response and Adverse Effects in the Treatment of Hypertension: Observations From a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arch Intern Med*. 2000.160(10), 1449-1454.
8. World Health Organization (WHO). National Centres participating in the WHO International Drug Monitoring Programme. Disponível em <<http://www.who-umc.org/umc.html>> <acesso em 04/10/2004>
9. Papademetriou V, Prisant M, Neutel JM, and Weir MR. Efficacy of low-dose combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide compared with amlodipine and enalapril in men and women with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1998. 81, 1363-1365.
10. Ross SD, Akhras KS, Zhang SH, Rozinsky M, and Nalysnyk L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and metanalysis. *Pharmacotherapy*. 2001. 21(8), 940-953.
11. Kjellgren KI, Ahlner J, Dahlöf B, Gill H, Hedner T, and Säljö R. Perceived

symptoms amongst hypertensive patients in routine clinical practice - a population-based study. *J Intern Med.* 1998. 244, 325-332.

12. Figueiras A, Tato F, Fontaiñas JBS, and Gestal-Otero JJ. Influence of physician's attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. *Med Care.* 1999. 37(8), 809-814.

13. Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, Moreira WD, Goncalves SC, and Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 2003. 17(11), 787-790.

14. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997. 157, 2413-2446.

15. Benson J and Britten N. Patients' views about taking antihypertensive drugs: questionnaire study. *BMJ.* 2003. 326, 1314-1315.

16. Bardage C and Isacson D. Self-reported side effects of antihypertensive drugs: An epidemiological study on prevalence and impact on health-state utility. *Blood Press.* 2000. 9(6), 328-334.

17. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, and et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003. 362, 767-771.

18. Zanchetti A, Bond MG, Henning M, and et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation.* 2002. 106, 2422-2427.

19. Kloner RA, Weinberger M, Pool JL, and et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2001. 87, 727-731.

20. Sakai H, Hayashi K, Origasa H, and Kusunoki T. An application of meta-analysis techniques in the evaluation of adverse experiences with antihypertensive agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999. 8(3), 169-177.

21. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, and et al. Principal results of controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003. 289, 2073-2082.

22. Law MR, Wald NJ, Morris JK, and Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003. 326, 1-8.

23. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, and et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem

(NORDIL) study. *Lancet*. 2000. 356, 359-365.

24. Flack JM, Yunis C, Preisser J, and et al. The rapidity of drug dose escalation influences blood pressure reponse and adverse effects burden in patients with hypertension: the quinapril titration interval management evaluation (ATIME) study. *Arch Intern Med*. 2000. 160(12), 1842-1847.

25. Lotufo PA and Bensenor IM. Stroke mortality in São Paulo (1997 - 2003) - A description using the Tenth Revision of the International Classification of Diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004. 62(4), 1008-1011.

Table 1: Baseline characteristics of the patients in the cohort by presence or not of adverse event (SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; CIM=corporal index mass; n=number of patients; SD=standart deviation)

	All patients (n=1508)	Patients with no AE (n=974)	Patients with AE (n=534)	p
Age (years) ±SD	52.7±12.6 (1,403)	52.2±12.5 (895)	53.4±12.9 (508)	0.09
Female %	68.7 (1,409)	69.6 (900)	67.2 (509)	0.36
White people %	81.5 (1,370)	82.2 (877)	80.1 (493)	0.34
Smokers %	18.0 (1,392)	18.9 (885)	16.4 (507)	0.24
Years of schooling ±SD	6.1 ± 3.6 (1,307)	6.2 ± 3.7 (831)	5.9 ±3.4 (476)	0.16
Glicemia >126 mg/ dL	7.4 (1,129)	7.0 (724)	8.1 (405)	0.50
CIM (kg/ m²)±SD	29.2 ± 5.3 (1,291)	29.4 ±5.3 (824)	28.8 ± 5.3 (467)	0.07
SBP (mmHg) ±SD	158.6 ±26.4 (1411)	154.1 ± 23.8 (901)	166.6 ± 28.8 (510)	< 0.01
DBP (mmHg) ±SD	95.0 ±15.1 (1,411)	92.9 ±13.8 (901)	98.6 ± 16.7 (510)	< 0.01
Prior treatment %	73.5 (1,411)	69.9 (901)	79.8 (510)	< 0.01
Nº of drugs (%) in the baseline	1,508	974	525	< 0.01
No drug	33.2 (501)	37.6 (366)	25.3 (135)	
One drug	29.1 (439)	29.5 (287)	28.5 (152)	
Two drugs	24.1 (363)	22.5 (219)	27.0 (144)	
Three drugs	10.3 (156)	8.4 (82)	13.9 (74)	
Four drugs	3.2 (49)	2.1 (20)	5.4 (29)	
Follow-up (month) ±SD	12.3 ± 12.0 (1,508)	11.8 ± 11.3 (974)	13.3 ± 13.0 (534)	0.02

Table 2: Multivariable analysis of risk factors to AE.

	Odds Ratio	CI 95%	P
N° of anti-hypertensive drugs (%)			
One drug	-	-	
Two or more drugs	2.73	1.96 – 3.80	< 0.001
DBP (mmHg)	1.00	0.99 – 1.01	0.970
SBP (mmHg)	1.01	1.00 – 1.04	0.002
CIM Kg/m²	0.98	0.96 – 1.00	0.133
Follow-up (month)	1.00	0.99 – 1.01	0.875
Age (years)	0.99	0.98 – 1.00	0.206

Table 3: Relative risk to AE, when compare different groups in em monotherapy

	Relative Risk	CI 95%	P
beta-blockers X ACE inhibitors	0.57	0.25 – 1.27	0.20
beta-blockers X CCBs	0.40	0.24 – 0.68	0.003
CCBs X ACE inhibitors	1.42	0.71 – 2.85	0.29

Table 4: More frequent Adverse Events in the cohort according to the drug therapy. (ACE-I= angiotensin converting enzyme- inhibitors; CCBs= calcium channel blockers; NI = not identified).

	Cohort (n=1,508)	Monotherapy (n= 288) ‡	Thiazides (n=119)	Beta-blockers (n= 74)	CCBs (n= 72)	ACE inhibitors (n= 18)
Dry mouth	9.5	3.4	1.7	4.1	6.9	NI
Dizziness	9.1	5.2	1.7	2.7	15.3 *	NI
Sonolence	7.0	3.4	0.8	4.1	6.9	5.6
Headache	6.3	5.9	2.5	4.1	13.9 *	5.6
Cramps	4.6	2.4	1.7	1.4	5.6	NI
Epigastric pain	3.4	1.0	NI	NI	2.8	5.6
Sexual difficulties	2.9	2.4	NI	2.7	6.9 †	NI
Cutaneous manifestations	2.1	1.4	NI	NI	2.8	5.6
Dyspnoea	2.1	0.7	0.8	NI	1.4	NI
Constipation	2.0	1.4	NI	NI	4.2	NI
Other GI manifestations	1.7	1.0	NI	2.7	NI	NI
Fatigue	1.1	0.3	NI	NI	1.4	NI
Cough	1.1	0.3	NI	NI	NI	5.6

* $P < 0.01$, related to other groups (Qui Square test) † $P = 0.045$, related to other groups (Qui Square test) ‡ five patients used vasodiladores, one presented AE.

Table 4: continuation

	Cohort (n=1508)	Monotherapy (n= 288)	Thiazides (n= 119)	Beta-blockers (n= 74)	CCBs (n= 72)	inhibitors)
Palpitations	0.9	1.0	NI	NI	4.2	NI
Diarrea	0.7	0.7	NI	NI	2.8	NI
Poliury/noctury	0.7	1.7	NI	NI	5.6	NI
Insomnia	0.5	0.7	NI	1.4	NI	NI
Tremor	0.4	0.3	NI	NI	1.4	NI
Flushing	0.4	1.0	NI	NI	4.2	NI
Hipotension	0.3	0.3	NI	NI	NI	NI
Mialgy	0.2	0.3	NI	NI	1.4	NI
Depression	0.1	0.3	NI	NI	1.4	NI

* $P < 0.01$, related to other groups

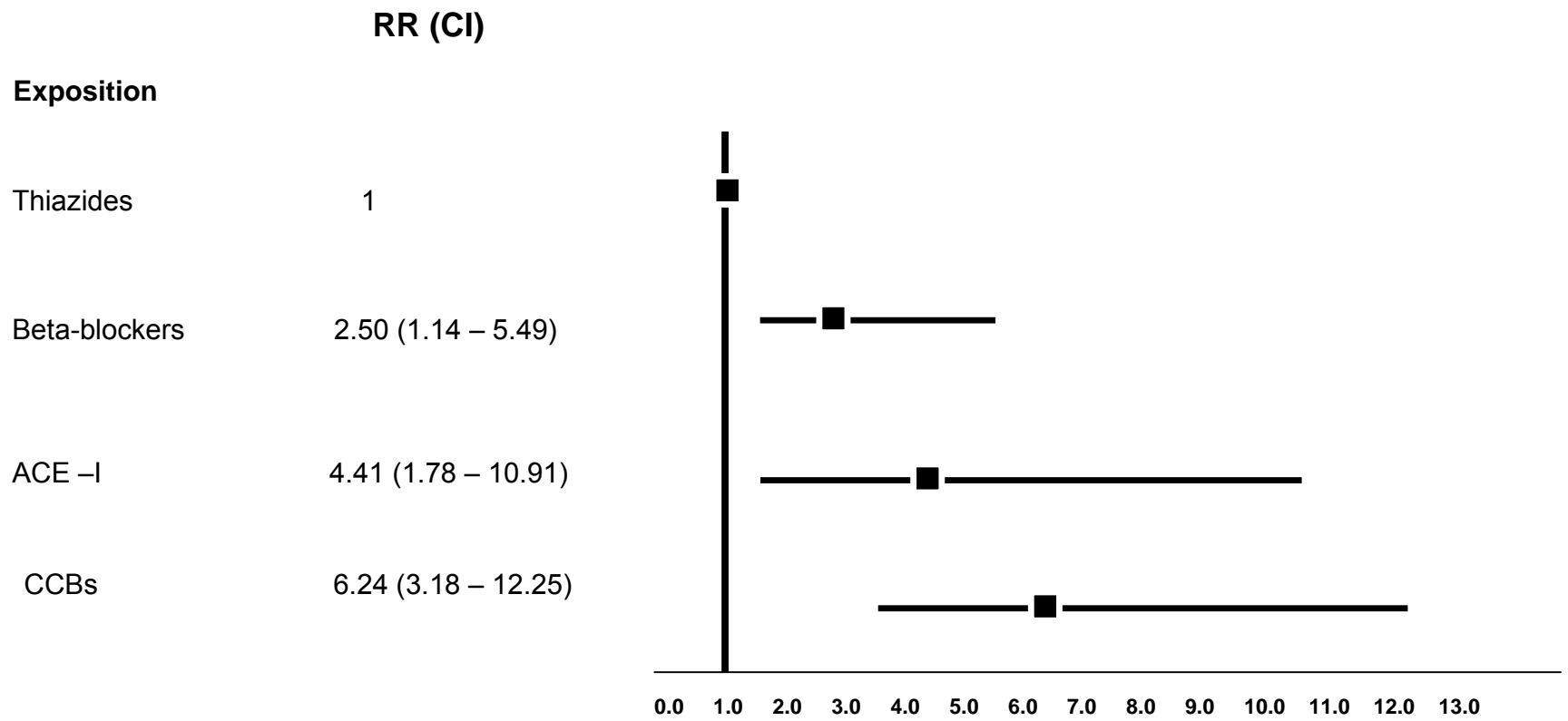


Figure 1. Relative risk of adverse event for beta-blockers, angiotensin converting enzyme- inhibitors(ACE-I) and calcium channel blockers (CCBs) compared to thiazides.

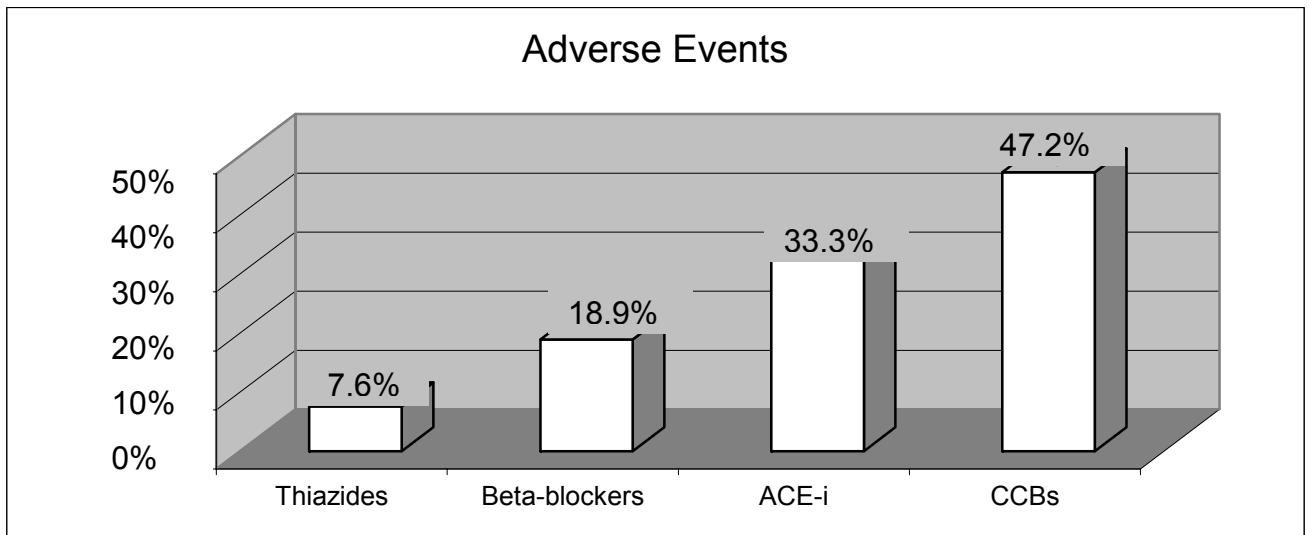


Figure 2. Frequency of adverse events in the groups of anti-hypertensive drug, in monotherapy ($P < 0.001$; ACE-I =angiotensin converting enzyme- inhibitors; CCBs= calcium channel blockers).

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Incidência de eventos adversos em uma coorte de hipertensos.

Gonçalves, Carla B.C; Fuchs, Flávio D; Gus Miguel; Moreira, Leila B.

Cursos de Farmácia e Medicina da Universidade de Passo Fundo, RS, Brasil e Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências Médicas da UFRGS (Farm^a Gonçalves); Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Dr. Fuchs, Dr. Gus e Dra. Moreira) e Departamentos de Medicina Interna da FAMED(Dr. Fuchs) e de Farmacologia do ICBS (Dra. Moreira), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

Correspondência para os autores: Carla B.C. Gonçalves, Curso de Farmácia , Universidade de Passo Fundo, Teixeira Soares, 817, CEP 99010-080, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. Telefone: (54) 3168530. Endereço eletrônico: carlag@saude.upf.br .

3

³ Financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul e do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESUMO

Introdução: A hipertensão é fator de risco importante para doenças cardiovasculares, mas o controle da pressão arterial é insatisfatório. Um dos motivos para o controle inadequado é a fraca adesão entre os pacientes que recebem anti-hipertensivos, parcialmente explicada pela ocorrência de eventos adversos. A incidência de eventos adversos chega a 28% em ensaios clínicos, mas a real magnitude do problema na prática assistencial é pouco conhecida.

Métodos: Realizou-se um estudo de coorte prospectivamente planejado, acompanhada de 1989 a 2000, no ambulatório de hipertensão arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Divisão de Cardiologia e Farmacologia Clínica do HCPA). Os objetivos foram, determinar a incidência de eventos adversos (EA) relacionadas à terapia anti-hipertensiva, referidos por pacientes hipertensos, descrever os EA mais freqüentes e os fatores de risco para ocorrência de EA. Em cada consulta, os pacientes eram indagados sobre a presença de evento adverso e, no caso de resposta positiva, era aplicada uma lista dirigida a eventos adversos específicos.

Resultados: De 1957 pacientes da coorte, 1508 preencheram os critérios de inclusão e foram seguidos por $12,3 \pm 12,2$ meses (mediana, 10 meses), resultando em 18548 pacientes/mês. Entre todos os pacientes incluídos, 534 (35,4%) apresentaram pelo menos uma queixa de evento adverso durante o acompanhamento, resultando em 28,8 pacientes com EA /1000 pacientes/mês (IC 95% 26,4 a 31,3). Entre os pacientes em tratamento farmacológico (1366), a incidência foi de 31,3 pacientes com EA /1000 pacientes/mês (IC 95% 28,6 a 33,9) e, entre aqueles em uso de monoterapia, de 29,6 pacientes com EA /1000 pacientes / mês (IC 95% 22,3 a 36,9). Os pacientes em uso de mais de um anti-hipertensivo

apresentaram risco relativo bruto para eventos adversos de 2,10 (IC 95% 1,67 a 2,63). Houve associação entre a classe do anti-hipertensivo usado em monoterapia e a ocorrência de eventos adversos em algum momento do seguimento ($P < 0,001$), os quais foram mais freqüentes com bloqueadores dos canais de cálcio comparados aos tiazídicos e betabloqueadores. Entre as queixas específicas, tontura ($P = 0,007$), cefaléia ($P = 0,003$) e problemas sexuais ($P = 0,045$) foram mais freqüentes no primeiro grupo.

Conclusões: O presente estudo descreveu a incidência de eventos adversos em uma coorte de pacientes hipertensos de um ambulatório especializado, confirmando dados de estudos observacionais e ensaios clínicos que indicam que estes são problemas freqüentes. O uso de mais de um anti-hipertensivo aumenta significativamente o risco de eventos adversos e, entre as classes de anti-hipertensivos usados em monoterapia, os tiazídicos mostram-se os mais seguros.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é fator de risco importante para doenças cardiovasculares, com alta prevalência na população. Mas, apesar das evidências de que o seu manejo reduza substancialmente os riscos, o controle adequado ainda é insuficiente, situando-se em torno de 34% ¹. A fraca adesão ao tratamento é um dos motivos que contribuem para esse quadro ². As taxas de adesão variam de 23% ³ a 60% ⁴ e têm sido atribuídas, ao menos em parte, à ocorrência de eventos adversos ao tratamento medicamentoso ^{2 5}, que podem levar à mudança ou abandono da terapia com anti-hipertensivos ^{6 7}.

Quaisquer ocorrências durante o tratamento com produtos farmacêuticos, mesmo sem relação causal definida, são consideradas eventos adversos, enquanto reações adversas a medicamentos são respostas nocivas e não desejadas ao fármaco, as quais ocorrem em doses normalmente usadas em humanos para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou para a modificação de funções fisiológicas ⁸. O impacto desses eventos na qualidade de vida do paciente deve ser considerado no momento da seleção dos fármacos e doses a serem prescritos ², a fim de promover melhor adesão e resposta ao tratamento.

A incidência desses eventos chega a 28% nos ensaios clínicos ⁹, mas a real magnitude do problema na prática assistencial é pouco conhecida ¹⁰. Problema comum em estudos que avaliam eventos adversos ao tratamento anti-hipertensivo é a variedade e a subjetividade das queixas, as quais também são freqüentemente relatadas por indivíduos normotensos, sem uso de medicamentos ¹¹. Outro aspecto é a dificuldade por parte dos médicos em relação a identificação e notificação de eventos e reações adversas a medicamentos ¹².

Esse estudo teve como objetivo principal determinar a incidência e descrever os eventos adversos a medicamentos anti-hipertensivos, em uma coorte de pacientes hipertensos de um ambulatório especializado, e como objetivos secundários, determinar a incidência de eventos adversos (EA) relacionados aos diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina, quando usados em monoterapia, e identificar fatores de risco para ocorrência de eventos adversos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e detalhes do planejamento da coorte e resultados foram publicados anteriormente ¹³.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram incluídos nesse estudo todos os pacientes seguidos por, no mínimo, uma e, no máximo, sete consultas após a avaliação inicial, excluindo-se aqueles com dados insuficientes sobre a ocorrência de eventos adversos. Os dados da avaliação inicial foram aferidos, por equipe treinada, em três consultas, incluindo história clínica e exame físico detalhados, fatores de risco cardiovascular e dados socioeconômicos. A pressão foi aferida segundo as recomendações internacionais ¹⁴, com manguitos adequados ao perímetro braquial. Tomou-se como pressão classificatória a média de seis medidas. Em cada visita de seguimento, o paciente foi indagado sobre a ocorrência de queixas que, no seu entender, eram relacionadas aos fármacos. Utilizou-se pergunta aberta inicialmente e, em caso de resposta positiva, aplicava-se uma lista dirigida a eventos adversos específicos.

Considerando-se os tempos diferentes de seguimento dos pacientes, a frequência de eventos adversos foi quantificada pela incidência de densidade. A amostra

estudada permitiu estimar a incidência de densidade com precisão de $\pm 2,5/1000$ pacientes/mês, com Intervalo de Confiança (IC) de 95%. Para análise estatística, foram considerados nível de significância de 0,05 e intervalo de confiança de 95%, quando aplicável. Na avaliação das associações brutas foram utilizados os testes Qui-quadrado ou Teste *t* de Student e, para análise de potenciais fatores de risco para presença de evento adverso, regressão logística. No modelo de regressão, as covariáveis foram incluídas como variáveis contínuas, levando-se em conta diferenças entre os grupos (tabela 1) com $P < 0,1$ e potencialidade teórica para confusão como idade e índice de massa corporal devido a diferenças no volume de distribuição dos fármacos, além da gravidade de hipertensão representada pelas pressões arteriais sistólica e diastólica basais. Calculou-se apenas o risco relativo (RR) bruto de eventos adversos por grupo farmacológico, tomando-se como referência diuréticos, devido ao pequeno número de indivíduos em monoterapia.

RESULTADOS

Dos 1957 pacientes da coorte, 1508 atenderam aos critérios de inclusão e foram seguidos por $12,3 \pm 12,0$ meses em média (mediana de 10 meses), resultando em 18.548 pacientes / mês. Destes, 1366 (90,6%) pacientes usaram fármacos em qualquer momento durante o período de seguimento, sendo que 21,1% (288) em monoterapia. De todos os pacientes incluídos, 534 (35,4%) apresentaram pelo menos uma queixa de evento adverso durante o acompanhamento, resultando na incidência de 28,8 pacientes com EA /1000/ mês (IC 95% 26,4 a 31,3). Entre os pacientes em tratamento farmacológico (1366), a incidência de densidade foi de 31,3 pacientes com EA/1000/mês (IC 95% 28,6 a 33,9) e, entre os que usaram apenas monoterapia (288), de 29,6 pacientes com EA/1000/ mês (IC 95% 22,3 a 36,9). As

características da amostra estudada e estratificada pela presença ou não de eventos adversos estão demonstradas na tabela 1. Os pacientes que apresentaram queixas de eventos adversos tinham menor escolaridade, índice de massa corporal e proporção de fumantes e maior idade, pressão arterial e tempo de seguimento, maior proporção de indivíduos que já vinham em tratamento para HAS e que usavam dois ou mais fármacos. Somente houve diferença estatisticamente significativa em relação às quatro últimas características. O risco relativo bruto de apresentar evento adverso para os pacientes em uso de mais de um anti-hipertensivo foi de 2,10 (IC 95% 1,67 a 2,63) quando comparados àqueles em uso de monoterapia. Na análise multivariável, incluindo número de anti-hipertensivos, pressões arteriais sistólica e diastólica, índice de massa corporal, idade e tempo de seguimento, mostraram-se como fatores de risco independentes para ocorrência de eventos adversos o uso de mais de um anti-hipertensivo (RC 2,73; IC 95% 1,96 a 3,80) e pressão arterial sistólica (RC 1,01; IC 95% 1,004 a 1,018), tabela 2. O risco relativo bruto de evento adverso para os grupos de anti-hipertensivos, tendo diuréticos como referência, é apresentado na figura 1. Os riscos relativos para a ocorrência de EA entre os grupos de anti-hipertensivos são apresentados na tabela 3, sendo maior o risco para bloqueadores de canais de cálcio quando comparados a beta-bloqueadores.

Os eventos adversos observados em pelo menos 1% dos pacientes, nos subgrupos de monoterapia com diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina, estão descritos na tabela 4. Outras queixas menos freqüentes na coorte foram calor no corpo, modificação do paladar, edema, anorexia, oligúria, hirsutismo, dor abdominal, parestesia e sibilos. Houve associação entre a classe de anti-hipertensivo usado em monoterapia e a

ocorrência de evento adverso em algum momento do seguimento ($P < 0,001$), os quais foram mais freqüentes com antagonistas do cálcio (figura 2). Entre as queixas específicas, tontura ($P = 0,007$), cefaléia ($P = 0,003$) e problemas sexuais ($P = 0,045$) foram mais freqüentes neste grupo.

DISCUSSÃO

Estudos observacionais versando sobre eventos adversos têm utilizado a avaliação retrospectiva de registros médicos, entrevistas com pacientes por meio de questionários e aplicação dos mesmos por telefone ou correspondência via correio, com perguntas abertas ou baseadas em uma lista pré-determinada de potenciais eventos adversos^{5 15}. Assim como descrito na literatura, utilizou-se nesse estudo perguntas abertas e uma lista pré-determinada para identificar a ocorrência de eventos adversos durante as consultas de seguimento.

Considerando-se a prevalência de pacientes que referiram eventos adversos no estudo, a taxa de 35,4% situa-se na faixa relatada em estudos observacionais que varia de 20 até 62%^{16 6}, dependendo do método, e da amostra estudada. Esta taxa intermediária deve estar relacionada à forma de aferição, uma vez que os pacientes foram indagados sobre queixas atribuíveis ao tratamento medicamentoso no contexto assistencial, refletindo melhor as queixas dos pacientes. Limitações do estudo foram a não aplicação de algoritmos para determinar causalidade entre o anti-hipertensivo e a queixa atribuída pelo paciente ao tratamento e a não obtenção de informações sobre o uso de outros medicamentos. Contudo, a relação feita pelo paciente da queixa com o uso do anti-hipertensivo é um motivo para abandono do tratamento. Uma vez que o abandono do tratamento devido a eventos adversos pode chegar a 24%¹⁷, essas limitações do estudo não invalidam os achados, que ressaltam a importância do problema e a necessidade de os médicos assistentes detectarem precocemente queixas que possam culminar na descontinuidade da terapia.

Não foram localizados na literatura dados de incidência de densidade em estudos observacionais para comparação à obtida na presente coorte. Em um estudo,

Zanchetti e colaboradores ¹⁸ relataram 51,38 eventos adversos graves /1000 pacientes/ano (4,3/1000/mês) para lacidipino e 55,37/1000 pacientes/ano (4,6/1000/mês) para atenolol. A menor incidência pode ser explicada, ao menos em parte, por tratar-se apenas de eventos adversos graves, os quais não foram observados nesta coorte.

Em ensaios clínicos, as taxas de eventos adversos descritos para os fármacos em estudo variam de 2,4 a 28% ^{19 9}, sendo compatíveis com os 21,1% de pacientes em monoterapia que apresentaram queixas na coorte. Contudo, os resultados de ensaios clínicos não são diretamente comparáveis devido às características dos pacientes e ao contexto experimental.

A menor incidência de eventos adversos aos diuréticos é condizente com alguns estudos que demonstraram serem eles mais seguros ^{10 20}, apesar de, em outros, assemelharem-se a outras classes de anti-hipertensivos ^{21 22}.

A associação de antagonistas do cálcio com maior incidência de eventos adversos aqui demonstrada também tem sido relatada na literatura. Tontura ^{23 24}, cefaléia ^{23 20}, edema e rubor facial ²⁰ são os mais freqüentemente observados, sendo que os dois primeiros mostraram associação com os antagonistas do cálcio neste estudo. Diferentemente dos ensaios clínicos, encontrou-se associação com problemas sexuais nesse grupo, queixa relacionada ao uso de anti-hipertensivos em estudos observacionais ¹⁶. A ausência de associação dos IECA com tosse, uma reação adversa bem estabelecida ^{22 23 24}, pode estar relacionada ao pequeno número de pacientes em monoterapia com esse grupo.

Confirmou-se, como já foi descrito ^{11 6}, o uso de mais de um anti-hipertensivo como fator de risco, aumentando em mais de duas vezes a probabilidade de ocorrer eventos adversos. Fatores de risco para ocorrência de eventos adversos

anteriormente descritos como pressão arterial diastólica, idade e escolaridade ¹¹ não foram identificados nesta coorte. O risco associado à pressão arterial sistólica pode refletir não só a gravidade da hipertensão, mas também o perfil de risco cardiovascular da coorte. No Brasil, a incidência de acidente vascular cerebral, mais associado à elevação da pressão arterial sistólica, é maior que a descrita em outras populações ²⁵, nas quais predomina cardiopatia isquêmica. Conseqüentemente, o risco de EA determinado pela pressão sistólica absorveria o risco representado pela pressão diastólica isoladamente na análise multivariável. Os achados da literatura em relação ao papel da idade como fator de risco para ocorrência de EA são controversos ^{2 11}. A ausência de associação com EA na coorte poderia ser atribuída ao uso mais freqüente de diuréticos em monoterapia e às doses utilizadas, não avaliadas neste estudo.

O presente estudo descreveu a incidência de eventos adversos em uma coorte de pacientes em tratamento em um serviço ambulatorial especializado, confirmando dados de estudos observacionais e de ensaios clínicos que indicam que esses são, problemas freqüentes. Devido à alta freqüência do desfecho, a razão de chances ajustada para a presença de eventos adversos, é uma hiper-estimativa do risco relativo real, provavelmente mais próximo de dois, valor do risco relativo bruto. O uso de mais de um anti-hipertensivo aumenta significativamente o risco e, entre as classes de anti-hipertensivos usados em monoterapia, os diuréticos mostram-se os mais seguros.

REFERÊNCIAS

1. Chobanian AV, Bakris GH, Cushman W, and et al. The seventh report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003. 289, 2560-2582.
2. Cohen JS. Adverse drug effects, compliance, and initial doses of antihypertensive drugs recommended by the Joint National Committee vs the Physician's Desk Reference. *Arch Intern Med*. 2001.161(6), 880-885.
3. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, and Avorn J. Compliance with antihypertensive therapy among elderly Medicaid enrollees: the roles of age, gender, and race. *Am J Public Health*.1996. 86(12), 1805-1808.
4. Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: unsettled issues about compliance. *Am Heart J*. 1995. 130(3 pt 1), 572-579.
5. Jokisalo E, Kumpusalo E, Enlund H, and Takala J. Patient's perceived problems with hypertension and attitudes towards medical treatment. *J Hum Hypertens*. 2001. 15, 755-761.
6. Olsen H, Klemetsrud T, Stokke H, Tretli S, and Westheim A. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. *Blood Press*. 1999. 8(2), 94-101.
7. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, and Williams DW. Placebo-Associated Blood Pressure Response and Adverse Effects in the Treatment of Hypertension: Observations From a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arch Intern Med*. 2000.160(10), 1449-1454.
8. World Health Organization (WHO). National Centres participating in the WHO International Drug Monitoring Programme. Disponível em <<http://www.who-umc.org/umc.html>> <acesso em 04/10/2004>
9. Papademetriou V, Prisant M, Neutel JM, and Weir MR. Efficacy of low-dose combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide compared with amlodipine and enalapril in men and women with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1998. 81, 1363-1365.
10. Ross SD, Akhras KS, Zhang SH, Rozinsky M, and Nalysnyk L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and metaanalysis. *Pharmacotherapy*. 2001. 21(8), 940-953.
11. Kjellgren KI, Ahlner J, Dahlöf B, Gill H, Hedner T, and Säljö R. Perceived symptoms amongst hypertensive patients in routine clinical practice - a

population-based study. *J Intern Med.* 1998. 244, 325-332.

12. Figueiras A, Tato F, Fontaiñas JBS, and Gestal-Otero JJ. Influence of physician's attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. *Med Care.* 1999. 37(8), 809-814.

13. Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, Moreira WD, Goncalves SC, and Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 2003. 17(11), 787-790.

14. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997. 157, 2413-2446.

15. Benson J and Britten N. Patients' views about taking antihypertensive drugs: questionnaire study. *BMJ.* 2003. 326, 1314-1315.

16. Bardage C and Isacson D. Self-reported side effects of antihypertensive drugs: An epidemiological study on prevalence and impact on health-state utility. *Blood Press.* 2000. 9(6), 328-334.

17. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, and et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003. 362, 767-771.

18. Zanchetti A, Bond MG, Henning M, and et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation.* 2002. 106, 2422-2427.

19. Kloner RA, Weinberger M, Pool JL, and et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2001. 87, 727-731.

20. Sakai H, Hayashi K, Origasa H, and Kusunoki T. An application of meta-analysis techniques in the evaluation of adverse experiences with antihypertensive agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999. 8(3), 169-177.

21. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, and et al. Principal results of controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003. 289, 2073-2082.

22. Law MR, Wald NJ, Morris JK, and Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003. 326, 1-8.

23. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, and et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet.* 2000. 356, 359-365.

24. Flack JM, Yunis C, Preisser J, and et al. The rapidity of drug dose escalation influences blood pressure reponse and adverse effects burden in patients with hypertension: the quinapril titration interval management evaluation (ATIME) study. Arch Intern Med. 2000. 160(12), 1842-1847.

25. Lotufo PA and Bensenor IM. Stroke mortality in São Paulo (1997 - 2003) - A description using the Tenth Revision of the International Classification of Diseases. Arq Neuropsiquiatr. 2004. 62(4), 1008-1011.

Tabela 1: Características dos pacientes na avaliação inicial e de acordo com a presença ou não de eventos adversos (PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; IMC=índice de massa corporal; n=número de pacientes; DP=desvio padrão)

	Todos pacientes (n=1508)	Pacientes sem EA (n=974)	Pacientes com EA (n=534)	P
Idade (anos) ±DP	52,7±12,6 (1403)	52,2±12,5 (895)	53,4±12,9 (508)	0,09
Mulheres %	68,7 (1409)	69,6 (900)	67,2 (509)	0,36
Cor Branca %	81,5 (1370)	82,2 (877)	80,1 (493)	0,34
Fumantes %	18,0 (1392)	18,9 (885)	16,4 (507)	0,24
Anos de estudo ±DP	6,1 ± 3,6 (1307)	6,2 ± 3,7 (831)	5,9 ±3,4 (476)	0,16
Glicemia >126 mg/ dL	7,4 (1129)	7,0 (724)	8,1 (405)	0,50
IMC (kg/ m²)±DP	29,2 ± 5,3 (1291)	29,4 ±5,3 (824)	28,8 ± 5,3 (467)	0,07
PAS (mmHg) ±DP	158,6 ±26,4 (1411)	154,1 ± 23,8 (901)	166,6 ± 28,8 (510)	< 0,01
PAD (mmHg) ±DP	95,0 ±15,1 (1411)	92,9 ±13,8 (901)	98,6 ± 16,7 (510)	< 0,01
Tratamento prévio %	73,5 (1411)	69,9 (901)	79,8 (510)	< 0,01
Nº de fármacos (%) na avaliação	1508	974	525	< 0,01
Nenhum fármaco	33,2 (501)	37,6 (366)	25,3 (135)	
Um fármaco	29,1 (439)	29,5 (287)	28,5 (152)	
Dois fármacos	24,1 (363)	22,5 (219)	27,0 (144)	
Três Fármacos	10,3 (156)	8,4 (82)	13,9 (74)	
Quatro Fármacos	3,2 (49)	2,1 (20)	5,4 (29)	
Seguimento (meses) ±DP	12,3 ± 12,0 (1508)	11,8 ± 11,3 (974)	13,3 ± 13,0 (534)	0,02

Tabela 2: Análise multivariável de fatores de risco para ocorrência de EA

	Razão de Chances	IC 95%	P
Nº de anti-hipertensivos			
Um anti-hipertensivos	-	-	
Dois ou mais	2,73	1,96 – 3,80	< 0,001
PADM (mmHg)	1,00	0,99 – 1,01	0,970
PASM (mmHg)	1,01	1,00 – 1,04	0,002
IMC Kg/m²	0,98	0,96 – 1,00	0,133
Tempo de seguimento	1,00	0,99 – 1,01	0,875
Idade	0,99	0,98 – 1,00	0,206

Tabela 3: Risco relativo para ocorrência de EA, quando comparados grupos em monoterapia

	Risco Relativo	IC 95%	P
β -bloq X IECA	0,57	0,25 – 1,27	0,20
β -bloq X Antag.Ca	0,40	0,24 – 0,68	0,003
Antag.Ca X IECA	1,42	0,71 – 2,85	0,29

Tabela 4: Eventos Adversos mais freqüentes na coorte e segundo terapia medicamentosa.(IECA=inibidores da enzima conversora de angiotensina; NI=não identificado).

	Coorte (n=1508)	Monoterapia (n= 288) ‡	Diuréticos (n=119)	Betabloqueador (n= 74)	Bloq. canais Ca (n= 72)	IECA (n= 18)
Boca seca	9,5	3,4	1,7	4,1	6,9	NI
Tontura	9,1	5,2	1,7	2,7	15,3 *	NI
Sonolência	7,0	3,4	0,8	4,1	6,9	5,6
Cefaléia	6,3	5,9	2,5	4,1	13,9 *	5,6
Câimbras	4,6	2,4	1,7	1,4	5,6	NI
Dor epigástrica	3,4	1,0	NI	NI	2,8	5,6
Problemas sexuais	2,9	2,4	NI	2,7	6,9†	NI
Manif. Cutâneas	2,1	1,4	NI	NI	2,8	5,6
Dispneia	2,1	0,7	0,8	NI	1,4	NI
Constipação	2,0	1,4	NI	NI	4,2	NI
Outras manifestações	1,7	1,0	NI	2,7	NI	NI
Gastrintestinais						
Fadiga	1,1	0,3	NI	NI	1,4	NI
Tosse	1,1	0,3	NI	NI	NI	5,6

* $P < 0,01$ relacionado aos outros grupos (teste Qui Quadrado). † $P = 0,045$ relacionado aos outros grupos (teste Qui Quadrado).

‡ cinco pacientes usavam vasodilatadores, um apresentou EA.

Tabela 4: continuação

	Coorte (n=1508)	Monoterapia (n= 288)	Diuréticos (n= 119)	Betabloqueador (n= 74)	Bloq. canais Ca (n= 72)	IECA (n= 18)
Palpitações	0,9	1,0	NI	NI	4,2	NI
Diarréia	0,7	0,7	NI	NI	2,8	NI
Poliúria/noctúria	0,7	1,7	NI	NI	5,6	NI
Insônia	0,5	0,7	NI	1,4	NI	NI
Tremores	0,4	0,3	NI	NI	1,4	NI
Calor na face	0,4	1,0	NI	NI	4,2	NI
Hipotensão	0,3	0,3	NI	NI	NI	NI
Mialgia	0,2	0,3	NI	NI	1,4	NI
Depressão	0,1	0,3	NI	NI	1,4	NI

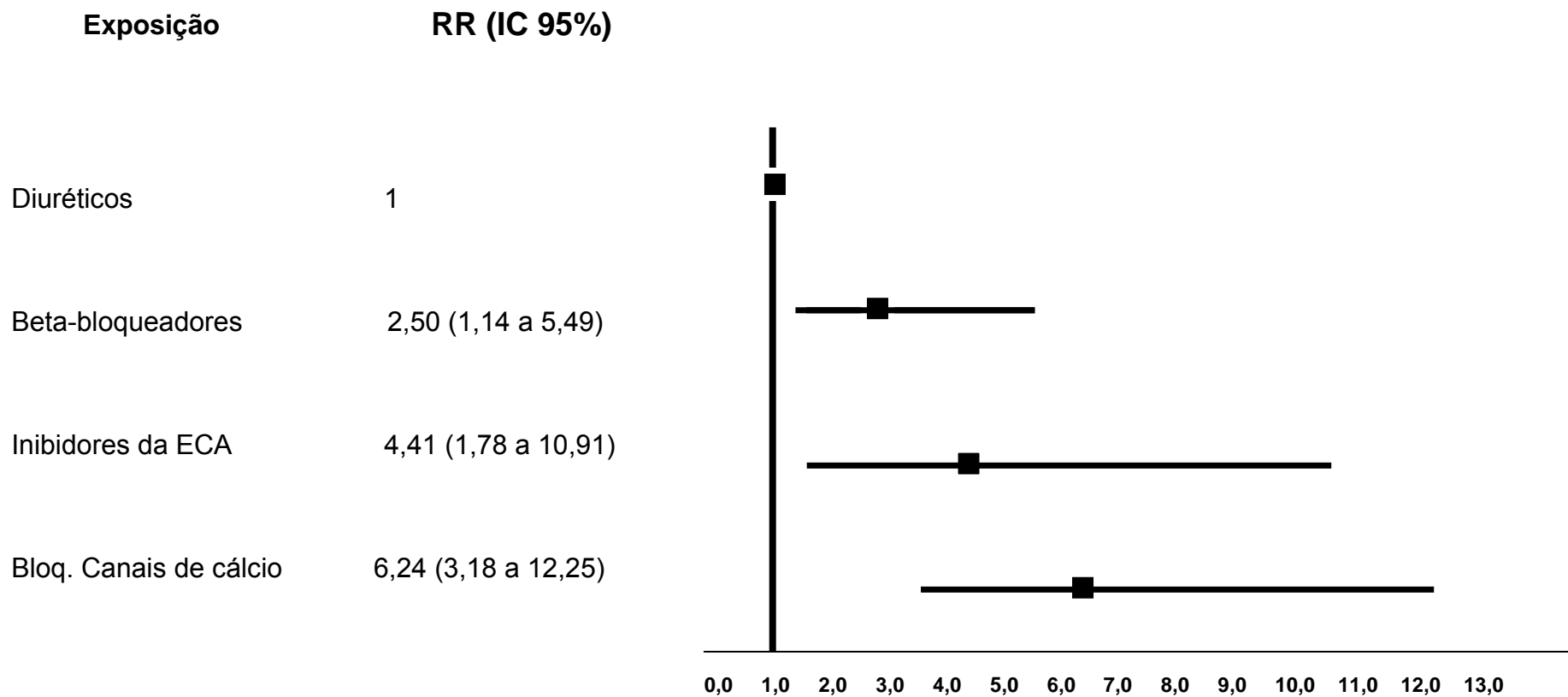


Figura 1. Risco relativo (RR) de evento adverso para beta-bloqueadores, inibidores da ECA e bloqueadores dos canais de cálcio comparados a tiazídicos.

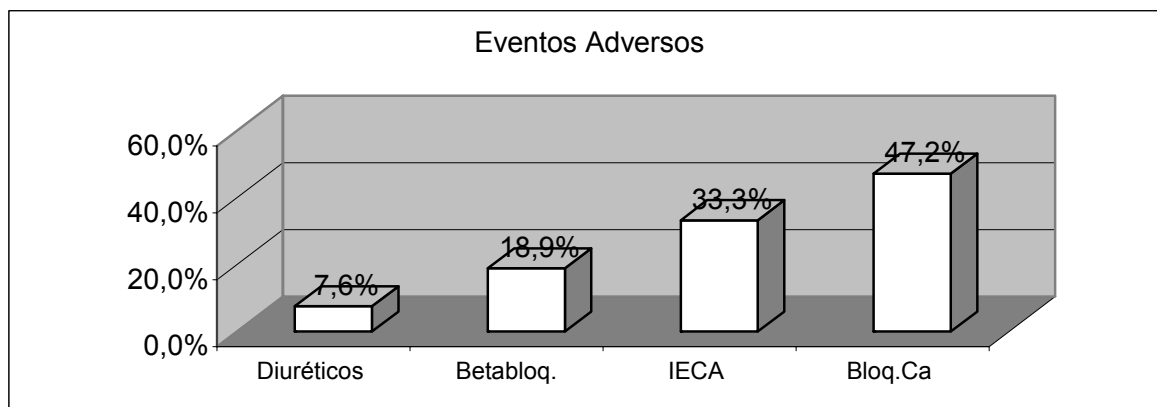


Figura 2. Frequência de eventos adversos nos grupos de anti-hipertensivos, em monoterapia ($P < 0,001$, IECA e Bloq.Ca)

ANEXOS

Anexo A : Ambulatório de Hipertensão Arterial – Ficha I: Dados Básicos

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA
AMBULATÓRIO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL
FICHA I: DADOS BÁSICOS**

DADOS DE CADASTRO

CASO Nº: _____ REGISTRO: _____ MÊS E ANO DA COLETA DOS DADOS BÁSICOS: ____/____/____
SOBRENOME: _____ NOME: _____
NASCIMENTO: ____/____/____ SEXO: _____ COR: _____ ESTADO CIVIL: _____ PROF: _____
ENDERÇO RESIDENCIAL : _____ TELEFONE: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____ CEP: _____
ENDERÇO PROFISSIONAL : _____ TELEFONE: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____ CEP: _____
NOME DE PARENTE/AMIGO: _____
ENDERÇO DE PARENTE/AMIGO: _____ TELEFONE: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____ CEP: _____

DADOS DE HISTÓRIA

01. O paciente sabe ter pressão alta? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 10)

02. Em caso afirmativo, como soube? _____

- | | | |
|------------------------|----------------------------------|------------------|
| 1. Médico | 4. Medidores de rua/supermercado | 8. Não se aplica |
| 2. Enfermeiro/auxiliar | 5. Suspeita ter | 9. Não se lembra |
| 3. Banco de sangue | 6. Outros: _____ | |

03. Desde quando sabe ter pressão alta? _____

- | | | |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 1. Há menos de 1 ano | 4. De 5 anos a menos de 10 anos | 6. Há mais de 20 anos |
| 2. De 1 ano a menos de 3 anos | 5. De 10 a menos de 20 anos | 8. Não se aplica |
| 3. De 3 a menos de 5 anos | | |

04. Que medicamentos para pressão está usando?

NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1. _____	_____	_____	_____	_____
2. _____	_____	_____	_____	_____
3. _____	_____	_____	_____	_____

05. Que medicamentos usou anteriormente para a pressão?

NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1. _____	_____	_____	_____	_____
2. _____	_____	_____	_____	_____
3. _____	_____	_____	_____	_____

06. Assinale os motivos para abandono? _____

- | | | |
|----------------------------|--------------------------------------|------------------|
| 1. Efeitos adversos | 4. O médico mandou parar | 8. Não se aplica |
| 2. Achou que estava curado | 5. Achou que a pressão baixou demais | 9. Não se lembra |
| 3. Custo | 6. Outros: _____ | |

07. Houve recomendação de tratamento não-farmacológico prévio? _____.
- | | | |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Não houve | 5. Diminuir sal e comida | 9. Parar o anticoncepcional hormonal |
| 2. Parar de fumar | 6. Diminuir as gorduras animais | 10. Outra: _____ |
| 3. Diminuir as bebidas | 7. Diminuir o peso | 88. Não se aplica |
| 4. Fazer exercícios | 8. Aumentar ingestão de frutos/verd. | 99. Não se lembra |
08. Quais das medidas recomendadas o paciente segue? _____ (USE O CÓDIGO ACIMA)
09. O Paciente usa ou usou outros tratamentos alternativos para hipertensão? _____.
- | | | |
|--------------------|-----------------|------------------|
| 1. Não usa ou usou | 4. Espiritismo | 8. Não se aplica |
| 2. Homeopatia | 6. Outro: _____ | 9. Não se lembra |
| 3. Chás: _____ | | |
10. O paciente tem falta de ar? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 13)
11. Qual a relação da falta de ar com os esforços físicos? _____
- | | | |
|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 1. Ocorre aos grandes esforços | 4. Ocorre ao deitar | 7. Surge em crises paroxísticas |
| 2. Ocorre aos médios esforços | 5. Melhora com os esforços | 8. Não se aplica |
| 3. Ocorre aos pequenos esforços | 6. Não tem relação com os esforços | |
12. Se a dispnéia tem relação com os esforços: _____
- | | | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------|
| 1. Tem piorados progressivamente | 2. Tem melhorado progressivamente | 3. Não tem se modificado | 8. Não se aplica |
|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------|
13. O paciente tem ou teve dor ou desconforto no peito? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 19)
14. Qual a relação com caminhar rápido ou subir uma lomba/escada? _____
- | | | |
|-----------------------|--------------------|---------------|
| 1. É desencadeada por | 3. Não tem relação | 9. Não lembra |
| 2. Alivia | 8. Não se aplica | |
15. Se o paciente pára de caminhar rápido ou subir a lomba/escada, a dor/desconforto: _____
- | | | |
|-----------|---------------|------------------|
| 1. Alivia | 2. Não alivia | 8. Não se aplica |
|-----------|---------------|------------------|
16. Se alivia, em quanto tempo? _____
- | | | | |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| 1. Menos de 5 minutos | 2. Menos de 10 minutos | 3. Mais de 10 minutos | 8. Não se aplica |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
17. A dor é desencadeada por algumas das seguintes situações? _____.
- | | | | |
|---------------|-------------|------------------|-------------------|
| 1. Emoções | 4. Deitar | 7. Frio | 88. Não se aplica |
| 2. Nervosismo | 5. Tossir | 10. Repouso | 99. Não lembra |
| 3. Refeição | 6. Respirar | 11. Outro: _____ | |
18. Qual o lugar da dor: _____.
- | | | |
|-----------------------------|--------------------|------------------|
| 1. Esterno médio e superior | 4. MSE | 6. Outro: _____ |
| 2. Esterno inferior | 5. Sobre o coração | 8. Não se aplica |
| 3. Face anterior do tórax | | |
19. O paciente tem dor no(s) membro(s) inferior(es)? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 25)
20. Em que parte? _____ 1. Na(s) panturrilha(s) 2. Outro(s): _____ 8. Não se aplica
21. Qual a relação com caminhar rápido ou subir uma lomba/escada? _____
- | | | | | |
|-----------------------|-----------|--------------------|------------------|---------------|
| 1. É desencadeada por | 2. Alivia | 3. Não tem relação | 8. Não se aplica | 9. Não lembra |
|-----------------------|-----------|--------------------|------------------|---------------|
22. O que ocorre com a dor se permanece caminhando/subindo? _____
- | | | | | |
|----------|-----------|-----------------|------------------|---------------|
| 1. Piora | 2. Alivia | 3. Não modifica | 8. Não se aplica | 9. Não lembra |
|----------|-----------|-----------------|------------------|---------------|
23. O que ocorre se o paciente pára? _____
- | | | | | |
|-----------|---------------|-----------------|------------------|---------------|
| 1. Alivia | 2. Não Alivia | 3. Não modifica | 8. Não se aplica | 9. Não lembra |
|-----------|---------------|-----------------|------------------|---------------|
24. Se alivia, em quanto tempo? _____
- | | | | |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| 1. Menos de 5 minutos | 2. Menos de 10 minutos | 3. Mais de 10 minutos | 8. Não se aplica |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------|

25. O paciente se queixa de palpitações? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 27)
26. As palpitações ocorrem: _____
1. Aos esforços 3. Em crises paroxísticas 5. Sem correlação evidenciada
2. Em repouso 4. Outro: _____ 8. Não tem palpitações
27. Há queixas potencialmente atribuíveis a problema neurológico? _____
1. Não há queixas 5. Alterações de marcha 10. Alterações de memória recente
2. Diminuição de força 6. Tremor de extremidades 11. Alterações de memória remota
3. Alterações de sensibilidade 7. Outro: _____ 88. Não se aplica
4. Alterações de equilíbrio
28. Na família biológica do paciente tem alguém com pressão alta? _____
0. Ninguém 2. Mãe 4. Tios 6. Filhos 8. Não se aplica
1. Pai 3. Irmãos 5. Avós 7. Primos 9. Ignorado
29. Na família biológica alguém teve provável infarto do miocárdio, AVC ou morte súbita antes dos 60 anos? _____
0. Ninguém 2. Mãe 4. Tios 6. Filhos 8. Não se aplica
1. Pai 3. Irmãos 5. Avós 7. Primos 9. Ignorado
30. O paciente fuma? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 34) 3. Não fuma mais, parou há _____ meses _____ anos
31. O que o paciente fuma(va)? _____
1. Cigarro com filtro 3. Palheiro 5. Outro: _____
2. Cigarro sem filtro 4. Charuto
32. Preencha o quadro:

TIPO	IDADE			QUANTIDADE	
	INICIOU	PAROU	CONTINUA	DIA	SEMANA
1	_____				
2	_____				
3	_____				

33. O paciente já parou de fumar por algum tempo? _____
0. Não 4. De 3 anos a menos de 5 anos 7. Há 20 anos ou mais
1. Menos de 6 meses 5. De 5 anos a menos de 10 anos 8. Não se aplica
2. De 6 meses a menos de 1 ano 6. De 10 anos a menos de 20 anos 9. Não lembra
3. De 1 ano a menos de 3 anos
34. O paciente tem alguma atividade física regular? _____
1. Não tem atividade 3. Corre regularmente 5. Outra: _____
2. caminha regularmente 4. Tem atividade física associada ao trabalho
35. O paciente costuma tomar bebidas alcoólicas? _____ 1. Sim 2. Não (VÁ PARA A PERGUNTA 37)
36. Especifique o tipo e a quantidade usada: _____
1. Cerveja 5. Mistura duas _____ + _____
2. Cachaça 6. Mistura três _____ + _____ + _____
3. Vinho 7. Outro: _____
4. Conhaque 8. Não se aplica 9. Não bebe mais

TIPO	IDADE			UNIDADES POR SEMANA	
	INICIOU	PAROU	CONTINUA	UNIDADE	NÚMERO
1					X
2					X
3					X
4					X
5					X

UNIDADE: 1. Martelo (100 mL) 3. Cálice (??? mL) 5. ½ garrafa (300 mL) 7. Lata (350 mL)
2. Copo comum (250 mL) 4. Dose (80 mL) 6. 1 garrafa (600 mL)

37. Anote outros diagnósticos estabelecidos anotados no prontuário:

DIAGNÓSTICO	DATA	CID	DIAGNÓSTICO	DATA	CID
1			1		
2			2		
3			3		

38. Anote outras doenças que o paciente refere ter:

DIAGNÓSTICO	DATA	CID	DIAGNÓSTICO	DATA	CID
1			1		
2			2		
3			3		

39. Que outras queixas, não devidas às doenças referidas acima, o paciente informa ter: _____.

- | | | | |
|-------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------|
| 1. Cefaléia | 6. Problemas ginecológicos | 13. Dor osteoarticular | 18. Alergia |
| 2. Ansiedade patológica | 7. Deficiência visual | 14. Anorexia | 19. Outro: _____ |
| 3. Insônia | 10. Deficiência auditiva | 15. Cansaço | 88. Não se aplica |
| 4. Constipação | 11. Problemas dermatológicos | 16. Obstrução nasal | 99. Não lembra |
| 5. Dispepsia | 12. Problemas sexuais | 17. Tosse | |

40. Que remédios usa/usou para essa(s) doença(s) ou sintoma(s)?

NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1. _____	_____	_____	_____	_____
2. _____	_____	_____	_____	_____
3. _____	_____	_____	_____	_____
4. _____	_____	_____	_____	_____

41. Que outros tratamentos, como homeopatia, chás, cirurgia, espiritismo, umbanda, outro, usa/usou para esta(s) doença(s)?

1. _____	4. _____
2. _____	5. _____
3. _____	6. _____

42. Que outros remédios usou na última semana?

NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1. _____	_____	_____	_____	_____
2. _____	_____	_____	_____	_____
3. _____	_____	_____	_____	_____
4. _____	_____	_____	_____	_____

SE O PACIENTE FOR DO SEXO MASCULINO PULAR PARA A PERGUNTA 50

43. A paciente já esteve grávida? _____ 1. sim 2. não
44. Quantas vezes? 1. _____ 8. Não se aplica
45. Quantos filhos nasceram vivos? 1. _____ 8. Não se aplica
46. A paciente teve pressão alta durante alguma gravidez? 1. sim 2. não 8. não se aplica 9. não sabe
47. A paciente faz ou fez anticoncepção? _____ 1. sim 2. não (VÁ PARA PERGUNTA 50) 8. não se aplica
48. Que método emprega ou empregou? _____
1. Tabela 3. pílula: _____ 5. diafragma 8. não se aplica
2. camisinha 4. DIU 7. outro: _____
49. Se usa ou usou pílula, por quanto tempo (desconte interrupções)? _____
1. Menos de 6 meses 4. De 3 anos a menos de 5 anos 7. Há 20 anos ou mais
2. De 6 meses a menos de 1 ano 5. De 5 anos a menos de 10 anos 8. Não se aplica
3. De 1 ano a menos de 3 anos 6. De 10 anos a menos de 20 anos 9. Não sabe
50. O paciente estudou no colégio? _____ 0. Não estudou 1. _____ série do _____ grau
51. Quem é o principal responsável pela renda familiar? _____
1. O próprio paciente 3. A esposa/companheira 5. Outro: _____
2. O marido/companheiro 4. Ambos 9. Não sabe
52. A principal fonte de renda é? _____
1. Empregador 3. Emprego público 5. Aposentado
2. Assalariado empresa particular 4. Autônomo 9. Não sabe
53. A renda familiar mensal estimada em salários mínimos é: _____
1. Até um salário mínimo 3. De três a dez salários 5. De vinte a cinquenta
2. De um a três salários 4. De dez a vinte salários 6. Mais de cinquenta

DADOS DE EXAME FÍSICO

54. PRESSÃO ARTERIAL

PA1: ____/____ mmHg

PA2: ____/____ mmHg

PA3: ____/____ mmHg

PA4: ____/____ mmHg

PA CLASSIFICATÓRIA: ____/____ mmHg

PA5: ____/____ mmHg

PA6: ____/____ mmHg

55. Classificação da pressão arterial: _____

1. Pressão arterial normal

5. Hipertensão severa

2. Pressão arterial normal-alta

6. Hipertensão sistólica limítrofe isolada

3. Hipertensão leve

7. Hipertensão sistólica isolada

4. Hipertensão moderada

10. Não classificado por anti-hipertensivo

56. Frequência cardíaca:

FC1: ____ bpm

FC3: ____ bpm

FC5: ____ bpm

FC média: ____ bpm

FC2: ____ bpm

FC4: ____ bpm

FC6: ____ bpm

57. PESO: _____ Kg

58. ALTURA: _____ cm

59. CIRCUNFERENCIA BRANQUIAL: _____ cm

60. QUADRIL: _____ cm

61. CINTURA: _____ cm

62. Inspeção e palpação do ictus cordis: _____

1. Ictus invisível e impalpável

3. Palpável com impulsão pré-sistólica

4. Palpável em decúbito lat. E

2. Palpável normal

4. Palpável impulsivo

63. Extensão do ictus cordis: _____
 1. Uma polpa digital 2. Duas polpas digitais 3. Três ou mais polpas digitais 8. Não se aplica
64. Posição do ictus cordis _____
 1. 5° EIE, LHC 3. 5° EIE, LAA 5. 6° EIE, entre LHC e LAA 7. outro: _____
 2. 5° EIE, entre LHC e LAA 4. 6° EIE, LHC 6. 6° EIE, LAA 8. Não se aplica
65. Há impulsão para-esternal esquerda? _____ 1. Sim 2. Não
66. Os pulsos carotídeos são: _____
 1. Normais 3. Com ascensão e quedas rápidas 5. Impalpável a E 7. Com sopro E
 2. Com ascensão lenta 4. Impalpável a D 6. Com sopro D
67. Há sopros no precórdio: _____
 1. Não há sopros 3. Em área aórtica 5. Em área pulmonar
 2. Em área de ventr. E 4. Em área ventr. D
68. Intensidade do sopro em cruzes de seis: _____
 1. Uma 2. Duas 3. Três 4. Quatro 5. Cinco 6. Seis 8. Não se aplica
69. A terceira bulha é audível? _____ 1. Sim 2. Não
70. A quarta bulha é audível? _____ 1. Sim 2. Não
71. A segunda bulha é: _____ 1. Normal 2. Hipofonética 3. Hiperfonética
72. O ritmo cardíaco é: _____
 1. Regular 2. Irregular, sugere extrassístolia 3. Irregular, sugere fibrilação arterial 4. Irregular inespecífico
73. Há turgência jugular a 45°? _____ 1. Sim 2. Não
74. Há edemas de membros inferiores? _____ 1. Uma cruz em 4 2. Duas 3. Três 4. Quatro 5. Não há edema
75. A tireóide é: _____ 1. Impalpável 2. Palpável normal 3. Palpável aumentada de volume
76. Anote a frequência respiratória em repouso: _____ mrm
77. Anote as anormalidades de semiologia respiratória: _____, _____, _____, _____, _____
 1. Não há anormalidade 4. Diminuição do MV à E 7. Estertores
 2. Aumento do diâmetro AP 5. Sibilos 10. outra: _____
 3. Diminuição do MV à D 6. Roncos
78. Há massas palpáveis no abdômen? _____
 1. Não 3. Sim, sugere fígado aumentado 5. Sim, outra: _____
 2. Sim, sugere rins aumentados 4. Sim, sugere baço aumentado
79. A aorta é palpável no abdômen? _____
 1. Não 3. Sim, aparentemente normal 3. Sim, sugere dilatação aneurismática
80. Há sopros no abdômen? _____
 1. Não 3. Sim, na altura da artéria renal E 5. Sim, sobre as artérias ilíacas
 2. Sim, a altura da artéria renal D 4. Sim, sobre a aorta 6. Sim, outra: _____
81. Exame dos pulsos periféricos: anote os seguintes códigos:
 1. Normais 3. Ausente a E 5. Diminuído à D 7. Diminuídos bilateralmente
 2. Ausente a D 4. Ausente bilateralmente 6. Diminuído à E 10. Com sopro (femorais)
 Pulso braquial: _____ Pulso tibial anterior: _____ Pulso femoral: _____
 Pulso cubital: _____ Pulso tibial posterior: _____ Pulso radial: _____
82. Anormalidades no exame neurológico: _____
 1. Não há alteração 5. Hemiparesia a E 10. Distúrbio de equilíbrio
 2. Hemiplegia a D 6. Alterações da sensibilidade 11. Afasia/disfasia
 3. Hemiplegia a E 7. Alteração par craneano 12. outra: _____
 4. Hemiparesia a D

83. Anormalidades do fundo do olho: _____, _____, _____, _____

1. Sem anormalidades

3. Apagamento venoso

5. Exsudatos

7. Edema de papila

2. Estreitamento arteriolar

4. Represamento venoso

6. Hemorragia

RESULTADO DOS EXAMES COMPLEMENTARES

84. Exame qualitativo de urina: _____, _____, _____, _____

1. Sem alterações

5. Proteinúria moderada

10. Cilindros granulosos: _____

2. Hematúria

6. Proteinúria maciça

11. Cilindros hialinos: _____

3. Leucocitúria

7. Glicosúria

12. Cilindros hemáticos: _____

4. Proteinúria leve

85. Creatinina: _____ mg/dl

86. Potássio: _____ mEq/l

87. Colesterol: _____ mg/dl

88. Glicemia em jejum: _____ mg/dl

89. ECG: (ver se há códigos padronizados)

90. Outros exames feitos: anote o tipo e resultado

1. _____ : _____

2. _____ : _____

3. _____ : _____

4. _____ : _____

DIAGNÓSTICOS ESTABELECIDOS APÓS AVALIAÇÃO INICIAL

91. Considere os diagnósticos constantes do prontuário (pergunta...), os diagnósticos referidos pelo paciente e que foram confirmados, e outros eventualmente estabelecidos:

DIAGNÓSTICO

CID

1. _____

2. _____

3. _____

DIAGNÓSTICO

CID

4. _____

5. _____

6. _____

92. Assinale os achados relacionados à repercussão cardiovascular de hipertensão:

1. Insuficiência cardíaca E classe I

11. Angina de Prinzmetal

2. Insuficiência cardíaca E classe II

12. Dor torácica de etiologia duvidosa para cardiopatia isquêmica

3. Insuficiência cardíaca E classe III

13. Dor torácica de outra etiologia

4. Insuficiência cardíaca E classe IV

14. Claudicação intermitente

5. Dispnéia não devida à insuficiência cardíaca

15. Dor nos membros inferiores de outra etiologia

6. Insuficiência cardíaca direita

16. Acidente vascular cerebral prévio

7. Angina de peito estável

17. Outro: _____

10. Angina de peito instável

18. Não há nenhuma repercussões suspeitadas

CONDUTA APÓS A AVALIAÇÃO INICIAL

93. Assinale o plano inicial para o paciente: _____, _____, _____.

1. Retorno à consulta em dois anos, sem recomendações específicas
2. Retorno à consulta em dois anos, com recomendações para controle de fatores de risco para doença cardiovascular
3. Retorno à consulta em um ano, com recomendação para controle de fat. De risc para hipertensão ou doença cardiov.
4. Indicado tratamento não-medicamentoso
5. Manter tratamento medicamentoso em uso
6. Indicado tratamento medicamentoso
7. Encaminhado a outro ambulatório: _____
10. Outro: _____

94. Qual o tratamento não medicamentoso recomendado: _____, _____, _____, _____.

- | | |
|--|---|
| 1. Parar de fumar | 5. Aumentar a ingestão de frutos e verduras |
| 2. Tratar obesidade | 6. Limitar a ingestão de álcool |
| 3. Reduzir gorduras saturadas e carboidratos refinados | 7. Realizar exercícios físicos dinâmicos |
| 4. Reduzir ingestão de sal | 10. Substituir a anticoncepção hormonal |

95. Qual o tratamento medicamentoso em uso e que foi mantido?

	NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1.	_____	_____	_____	_____	_____
2.	_____	_____	_____	_____	_____
3.	_____	_____	_____	_____	_____
4.	_____	_____	_____	_____	_____

96. Qual o tratamento medicamentoso prescrito para hipertensão:

	NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1.	_____	_____	_____	_____	_____
2.	_____	_____	_____	_____	_____
3.	_____	_____	_____	_____	_____
4.	_____	_____	_____	_____	_____

97. Qual tratamento prescrito para diagnóstico listados na pergunta 91:

	DIAGNÓSTICO	NOME COMERCIAL	NOME FARMACOLÓGICO	CÓDIGO	DOSE	INTERVALO DE DOSE
1.	_____	_____	_____	_____	_____	_____
2.	_____	_____	_____	_____	_____	_____
3.	_____	_____	_____	_____	_____	_____
4.	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Data prevista para retorno a consulta: ____/____/____

Médico que coletou os dados básicos: _____

Responsável pelo preenchimento: _____

Anexo B : Ambulatório de Hipertensão Arterial – Ficha II: Seguimento

CASO Nº _____ REGISTRO: _____ RECONSULTA Nº: _____

NOME: _____ DATA: ____/____/____

01. O retorno a consulta se deu: _____
1.No prazo marcado 4.Após telefone ou correspondência
2.Antes do prazo marcado 5.Após a visita domiciliar
3.Com atraso

02. O paciente considero o seu atendimento prévio: _____
1.Plenamente satisfeito 2.Satisfatório 3.Insatisfatório 4.Não se aplica

03. No caso da opção 3, aponte o(s) motivo(s): _____
1.Pouca atenção do médico 3.Dificuldades de marcar consultas 8.Não se aplica
2.Não concordância com a conduta médica 4.Outro: _____

04. Assinale o seguimento dos tratamentos não-medicamentosos prescritos segundo o seguinte código
1.Seguindo rigorosamente 2.Seguindo parcialmente 3.Não está seguindo 8.Não se aplico 9.Ignorado

1.Parar de fumar	_____	5. Aumentar ingestão de frutos e verduras.	_____
2.Tratar obesidade	_____	6.Limitar a ingestão de álcool:	_____
3.Reduzir gorduras sat. e carboidratos refinados:	_____	7.Realizar exercícios físicos dinâmicos	_____
4.Reduzir a ingestão de sal	_____	10.Substituir o método anticoncepcional	_____

05. Porque não houve seguimento rigoroso do tratamento não-medicamentoso? _____
1.Porque achava que não ia ter efeito 3.Por problemas econômicos ou de horário 5.Outro: _____
2.Porque achou que perdeu o efeito 4.Por falta de persistência 8.Não se aplica

06. Assinale o seguimento do tratamento não-medicamentoso:
1.Seguindo rigorosamente 2.Seguindo parcialmente 3.Não está seguindo 8.NSA

07. Se não está seguindo rigorosamente, assinale o(s) motivo(s): _____
1.Porque a pressão baixou demais 5.Porque os medicamentos induziram efeitos adversos
2.Porque a pressão estava normal 6.Testar se está curado
3.Porque os medicamentos não estavam disponíveis na CEME 7.Outro: _____
4.Porque os medicamentos eram muito caros 8.Não se aplica

08. Assinale os efeitos adversos atribuíveis os medicamentos prescritos: _____
1.Nenhum 6.Diarréia 14.Diminuição do desempenho sexual
2.Cefaléia 10.Constipação 15.Falta de ar
3.Tontura 11.Câimbras Outro: _____
4.Dor epigástrica 12.Diminuição da libido 88.Não se aplica
5.Sonolência 13.Boca seca

09. Liste, **exclusivamente**, novos diagnósticos, queixas ou evidências de repercussão de hipertensão detectada e a evolução de achados previamente referidos, segundo o seguinte código:

1.Novo diagnóstico, queixa ou repercussão 4.Melhorado moderadamente

- | | |
|-----------------------------|---------------|
| 2. Problema resolvido | 5. Piorado |
| 3. Melhorado acentuadamente | 6. Inalterado |
| 1. _____ | 4. _____ |
| 2. _____ | 5. _____ |
| 3. _____ | 6. _____ |

DADOS DE EXAME CLÍNICO

MANGUITO: _____

10. Pressão arterial: PA1: ____/____ mmHg PA2: ____/____ mmHg PAmédia: ____/____ mmHg
 11. Frequência Cardíaca: FC1: _____ bpm FC2: _____ bpm FCmédia: _____ bpm
 12. PESO: _____ Kg 13. QUADRIL: _____ cm 14. CINTURA: _____ cm

13. Liste, **exclusivamente**, novos achados de exame físico e a evolução de achados previamente referidos, segundo o segundo código:

- | | | |
|--------------------------------|-------------------------|----------------------|
| 1. Novo achado | 3. Achado menos intenso | |
| 2. Achado não é mais detectado | 4. Achado mais intenso | 5. Achado inalterado |
| 1. _____ | 4. _____ | |
| 2. _____ | 5. _____ | |
| 3. _____ | 6. _____ | |

RESULTADOS DE NOVOS EXAMES COMPLEMENTARES

14. Exame qualitativo de urina: _____.

- | | | |
|---------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1. Sem alterações | 5. Proteinúria moderada | 10. Cilindros granulosos |
| 2. Hematúria | 6. Proteinúria maciça | 11. Cilindros hialinos |
| 3. Leucocitúria | 7. Glicosúria | 12. Cilindros hemáticos |
| 4. Proteinúria leve | | |

15. Creatinina: _____ mg/dl 16. Potássio: _____ mEq/l 17. Colesterol: _____ mg/dl 18. Glicemia: _____ mg/dl

CONDUTA APÓS A CONSULTA

19. Assinale o plano estabelecido na consulta: _____.

- | | |
|---|--|
| 1. Retorno à consulta em dois anos, sem recomendações específicas. | 10. Modificar tratamento não-medicamentoso |
| 2. Retorno à consulta em dois anos, com recomendações para controle de fatores de risco para doença cardiovascular. | 11. Modificar tratamento medicamentoso |
| 3. Retorno à consulta em um ano; recomendação de controle de fatores de risco para hipertensão e doença cardiovascular. | 12. Encaminhado a outro ambulatório: _____ |
| 4. Indicado manter tratamento não-medicamentoso em uso. | 13. Outro: _____ |
| 5. Indicado manter o tratamento medicamentoso em uso | |
| 6. Indicado iniciar tratamento não-medicamentoso | |
| 7. Indicado iniciar tratamento medicamentoso | |

20. Indique a modificação d tratamento não medicamentoso segundo o código:

- | | | | |
|------------|--------------|------------------------------|-----------|
| 1. Iniciar | 2. Suspender | 3. Seguir mais adequadamente | 4. Manter |
|------------|--------------|------------------------------|-----------|

- | | |
|--|---|
| 1. Parar de fumar _____ | 5. Aumentar a ingestão de frutos e verduras _____ |
| 2. Tratar obesidade _____ | 6. Limitar a ingestão de álcool _____ |
| 3. Reduzir gorduras saturadas e carboidratos refinados _____ | 7. Realizar exercícios físicos dinâmicos _____ |
| 4. Reduzir ingestão de sal _____ | 10. Substituir a anticoncepção hormonal _____ |

21. Qual a prescrição feita nessa consulta:

	DOSE	INTERVALO
1.		
2.		
3.		

22. Qual o tratamento prescrito para os novos diagnósticos ou queixas detectados:

	DIAGNÓSTICO OU QUEIXA	FÁRMACO	DOSE	INTERVALO
1.				
2.				

23. MAPA: PA 24h: PAD ____/____ mmHg PAdia: PAD ____/____ mmHg PAnoite: PAD ____/____ mmHg
 PAS ____/____ mmHg PAS ____/____ mmHg PAS ____/____ mmHg

24. Caída pressórica : Dia PAD _____% Noite PAD _____%
 PAS _____% PAS _____%

25. Descenso noturno: _____ 1. Sim 2. Não 8. Não se aplica

Responsável _____ Data previsto para retorno à consulta: ____/____/____

Anexo C : Normas de Publicação – *Archives of Internal Medicine*

Archives of Internal Medicine

MANUSCRIPT CRITERIA AND INFORMATION

Electronic Submission Only

These instructions apply to all categories of manuscripts, including letters to the editor. **Manuscripts must be submitted electronically.** Please note that the required author responsibility form must still be submitted by mail or fax. Manuscripts submitted by regular mail after February 1, 2004, will NOT be reviewed and will not be returned. Authors will be notified by e-mail or fax to **resubmit via e-mail**.

The journal's mailing address is *Archives of Internal Medicine*, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, c/o Philip Greenland, MD, Editor, 680 N Lake Shore Dr, Suite 1102, Chicago, IL 60611 USA; phone: (312) 503-5387; fax (312) 503-5388; e-mail: archinternmed@jama-archives.org.

To ensure that the electronic submission is usable, please adhere to the following guidelines when submitting your manuscript electronically.

- In the subject line of the e-mail, type "Manuscript submission." Include your mailing address, e-mail address, and telephone and fax numbers on the title page.
- **Text:** Save the text in Microsoft Word.
- **Tables:** Save any tables in the same file, embedded in the manuscript. Make certain that each item in the table is in its own table cell. Do not use paragraph returns (to start new rows) or tabs (to start new columns) to format the table.
- **Figures:** Save any figures in the same file, embedded in the manuscript. Please refer to the instructions in "Digital Art Submissions" for proper formatting and resolution requirements.
- **Manuscripts should not also be submitted by regular mail or fax.** However, if the manuscript is accepted for publication, we will need 3 hard copies of the manuscript and glossies of the figures, as well as 2 sets of slides for each color illustration. We will also need the text, tables, and figures to be on a diskette or CD at this stage.
- Manuscripts received are not to be under simultaneous consideration by another publication.
- Accepted manuscripts become the permanent property of the *Archives* and may not be published elsewhere without permission from both the author(s) and the publisher (American Medical Association [AMA]).
- Any materials submitted to the *Archives* will NOT BE RETURNED.
- **Copyright Form and Patient Consent.** Upon submission, the corresponding author should fax the completed author responsibility forms for all authors to the editorial office: (312) 503-5388. On the fax cover page, please indicate the date that the manuscript was submitted electronically. At the same time, please send a signed statement of informed consent to publish (in print and online) patient photographs and pedigrees from all persons who can be identified in such photographs and pedigrees.

Types of Manuscripts

Archives of Internal Medicine publishes Original Investigations, Reviews, Clinical Observations, Controversies, Editorials, and many other categories of articles. Topics of interest include all subjects that relate to the science and practice of internal medicine. The most frequently published types of articles are described below.

Original Investigations. Randomized trials, intervention studies, studies of screening and diagnostic tests, cohort studies, cost-effectiveness analyses, case-control studies, and surveys with high response rates. Registered trials should include the registry and registration number. Each manuscript should clearly state an objective or hypothesis; the design and methods (including the study setting and dates, patients or participants with inclusion and exclusion criteria, or data sources and how these were selected for the study); the essential features of any interventions; the main outcome measures; the main results of the study; a comment section placing the results in context with the published literature; and the conclusions. Typical length: 2000 to 3000 words (not including tables, figures, and references).

Reviews. Systematic, critical assessments of literature and data sources pertaining to clinical topics, emphasizing factors such as cause, diagnosis, prognosis, therapy, or prevention. All articles or data sources should be selected systematically for inclusion and be critically evaluated, and the selection process should be described in the manuscript. The specific type of study or analysis, population, intervention, exposure, and tests or outcomes should be described for each article or data source. Meta-analyses also will be considered as reviews. (pp528-529) Typical length: 2000 to 3000 words (not including tables, figures, and references).

Clinical Observations. Short reports of original studies or evaluations or unique, first-time reports of clinical case series. Typical length: 750 to 1200 words (not including tables, figures, and references). Case reports must be of special interest to be considered.

Controversies in Internal Medicine. Readers are invited to submit their ideas about a controversial area in internal medicine. The submission should consist of a 250-word abstract clearly outlining the position you take on the controversial issue (either "pro" or "con") and the reasons for your position. The abstracts will be peer reviewed. If the abstract is selected, you will be invited to write a feature article that expands on your arguments. Abstracts (no longer than 250 words) and inquiries may be directed to archinternmed@jama-archives.org.

Letters to the Editor. Letters discussing a recent *Archives of Internal Medicine* article should be received within 4 weeks of the article's publication and should not exceed 400 words of text and 5 references. Research letters reporting original research, including case series or case reports, also are welcome and should not exceed 600 words of text and 6 references, and may include a table or figure. Letters should be double-spaced and a word count should be provided with each letter.

Criteria for Manuscripts. Manuscripts should meet the following general criteria: material is original; writing is clear; study methods are appropriate; the data are valid; conclusions are reasonable and supported by the data; information is important; and topic has internal medicine interest. From these basic criteria, we assess a manuscript's eligibility for publication.

Authorship Requirements, Financial Disclosure, Assignment of Copyright, and Acknowledgment Forms. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. One or more authors should take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article. Authorship credit should be based only on (1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; and (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and (3) final approval of the version to be published. Conditions 1, 2, and 3 must all be met.² Authors are required to identify their contributions to the work described in the manuscript. With the cover letter include the authorship form with statements on (1) authorship responsibility, criteria, and contributions, (2) financial disclosure, and (3) either copyright transfer or federal employment. Each of these 3 statements must be read and signed by all authors.^{1(pp89-93)} (4) The corresponding author must sign the Acknowledgment statement. Authors should obtain written permission from all individuals named in an Acknowledgment, since readers may infer their endorsement of data and conclusions.^{1(pp96-97)} See [Authorship Criteria and Responsibility Form](#).

Group Authorship. If authorship is attributed to a group (either solely or in addition to 1 or more individual authors), all members of the group must meet the full criteria and requirements for authorship described in the form at the end of these Instructions. A group must designate at least 1 or more individuals as authors or members of a writing group who meet full authorship criteria and requirements and who will take responsibility for the group, in which case the other group members are not authors, but may be listed in an acknowledgment.²⁻³

Copyediting and Authorship Responsibility. All accepted manuscripts are copy edited and an edited typescript is sent for the author's approval. The author is responsible for all statements in the work, including the copy editor's changes.

Data Access and Responsibility. For reports containing original data, at least 1 author (eg, the principal investigator) should indicate that he or she "had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis".⁴

Reference to Patients. Refer to patients by number (or, in anecdotal reports, by fictitious given names). Do not use real names or initials in the text, tables, or illustrations.

Ethical Requirements. For human or animal experimental investigations, appropriate institutional review board approval is required and should be so stated.^{1(p140)} For those investigators who do not have formal ethics review committees, the principles outlined in the Declaration of Helsinki should be followed.⁵ For investigations of human subjects, state in the "Methods" section the manner in which informed consent was obtained from the study participants.

Style of Writing. The style of writing should conform to acceptable English usage and syntax. Slang, medical jargon, obscure abbreviations, and abbreviated phrasing are to be avoided.

Units of Measure. Conventional units of measure are preferred, with Système International (SI) units expressed secondarily (in parentheses). In tables and figures, a conversion factor to SI may be presented in the footnote or legend to economize space. Exceptions to this policy include calories, hematocrit, glycosylated hemoglobin, blood cell counts, and ejection fraction, for which conventional units alone should be expressed. The metric system is preferred for length, area, mass, and volume. (See [Système International Conversion Table](#).)

Manuscript Preparation. Manuscripts should be prepared in accordance with the *American Medical Association Manual of Style*¹ and/or the [Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals](#).² All copy must be typed double-spaced with 1-inch margins, numbered consecutively, beginning with the title page. Do not justify lines. Double-space throughout, including title page, abstract, text, acknowledgments, references, legends, and tables.

Length of Manuscript. As a rule of thumb, 3 typed double-spaced pages translate into 1 typeset page when manuscripts are prepared in 12-point font with standard 1-inch (2.5-cm) margins. The right margin should be unjustified (ragged). Authors should make allowance for tables and illustrations; use a rough estimate of one-quarter page for each table and each figure.

While the editors occasionally approve nonconforming manuscripts, they do so only when they are considered to possess exceptional merit. Submissions that do not conform to recommended space limitations are subjected to a particularly rigorous editorial review and are thus less likely to be accepted than those that fall within recommended guidelines.

Original Investigations are generally limited to 12 double-spaced text pages (about 3000 words), 25 references, and no more than 6 to 8 tables and figures.

These guidelines assume that a table or figure is about one-quarter page in the journal.

Title Page (page 1 of manuscript). Titles should not exceed 75 characters, including punctuation and spacing. Avoid abbreviations in the title, abstract, and text. Give full names, highest academic degrees, and institutional affiliations of all authors. (If an author's affiliation has changed since the work was done, list the new affiliation as well.) Designate a corresponding author and include a complete mailing address, telephone number, fax number, and e-mail address. Specify the address to which requests for reprints should be sent. If the manuscript was presented at a meeting, please specify the name of the meeting, the city where it was held, and the exact date on which the paper was read or the poster was presented. Also include on the title page a word count for the text only, exclusive of the title, abstract, references, tables, and figure legends.

Financial disclosure information should be included as a footnote on this page.

Abstract (page 2 of manuscript). Include a structured abstract of no more than 250 words for reports of original data from clinical or basic science investigations and reviews (including meta-analyses). Abstracts consist of 4 paragraphs labeled Background, Methods, Results, Conclusions. **Editorials, Commentaries, and Comments, Opinions, and Brief Case Reports, and letters to the editor do not require an abstract.**

Informed Consent. For experimental investigations of human subjects, state in the "Methods" section of the manuscript that the appropriate institutional review board approved the project. For those investigators who do not have formal ethics review committees (institutional or regional), the principles outlined in the Declaration of Helsinki should be followed.⁵ Specify in the "Methods" section the manner in which consent was obtained from all human subjects.

Acknowledgment Section. List all persons who have made substantial contributions to the work reported in the manuscript (including writing and editing assistance), but who are not authors; any financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript; any research or project support/funding; grant support. Manuscripts with statistical evaluations should include the name and affiliation of statistical reviewer(s).

References. List references in consecutive numerical order (not alphabetically). All subsequent reference citations should be to the original number. Cite all references in the text or tables. Unpublished data and personal communications should not be listed as references. References to journal articles should include (1) author(s) (list all authors and/or editors up to 6; if more than 6, list first 3 and "et al"), (2) title, (3) journal name (as abbreviated in *Index Medicus*), (4) year, (5) volume number, and (6) inclusive page numbers, in that order. References to books should include (1) author(s) (list all authors and/or editors up to 6; if more than 6, list first 3 and "et al"), (2) chapter title (if any), (3) editor (if any), (4) title of book, (5) city of publication, (6) publisher, and (7) year. Volume and edition numbers, specific pages, and name of translator should be included when appropriate. The reference numbers in the reference list (if any) should be keystroked. Do not let the word-processing program generate the reference numbers, using such features as automatic footnotes or endnotes. The author is responsible for the accuracy and completeness of the references and for their correct text citation. Do not include "personal communications" in the list of references. Authors who name an individual as a source for information in a personal communication, be it through conversation, a letter, e-mail message, or telephone call, should obtain written permission from the named individual.

Web References. Please keep a print copy of any reference to Web-only information. If the URL changes or disappears, interested readers may contact the corresponding author for a copy of the information.

Tables, Illustrations, Legends. Number all tables and illustrations in the order of their citation in the text. Include a title for each table and figure—a brief, succinct phrase, preferably no longer than 10 to 15 words.

Tables. Title all tables and number them in order of their citation in the text. Double-space each table on separate sheets of standard-sized white paper. If a table must be continued, repeat the title on a second sheet, followed by "cont."

Illustrations. RGB color submissions are preferred. Calibrated color proofs should be submitted with color digital files, if possible. The canvas size of continuous-tone images should be at least 5 inches wide (depth not important) with an image resolution of at least 350 ppi. Line art images should have a minimum resolution of 1270 ppi. Formats accepted are EPS, TIFF, and JPG. (See [guidelines for submitting digital figures](#).)

Legends. Include double-spaced legends (maximum length, 40 words) on separate pages. Indicate magnification and stain used for photomicrographs and method of enhancement for digitally enhanced images.

Photographic Consent. A letter of consent must accompany all photographs of patients in which a possibility of identification exists. It is not sufficient to cover the eyes to mask identity. (See [patient consent form](#).)

Acknowledgments. Acknowledge illustrations from other publications and, when applicable, include author(s), title of article, title of journal or book, volume number, page(s), month, and year. The publisher's permission to reproduce in print and online and in *Archives* licensed versions should be submitted to the *Archives* when the manuscript is submitted. (See [permission form](#).)

Prior Publication

Manuscripts are received with the understanding that they have not been published previously in print or electronic format and are not under consideration by another publication or electronic medium. A complete manuscript submitted following oral presentation that results in the publication of substantive information elsewhere, including magazines, or "tabloids," may be deemed ineligible for publication in the *Archives*. The *Archives* is willing to receive and evaluate manuscripts submitted following presentation or publication of preliminary findings (eg, in an abstract) at a major meeting, but only if publication in other print media is not under consideration. Press reports of the meeting should not be amplified by additional data or copies of tables and illustrations.

When submitting a manuscript, authors should include copies of possibly duplicative material that has been previously published or is currently being considered elsewhere. If after submission but before publication of a manuscript, publication of the findings occurs in press reports, interviews, or other formats, the Editors must be notified.

Authors submitting manuscripts or letters to the editor regarding adverse drug or medical device reactions, reportable diseases, and the like should also report such to the relevant government agency.

Editorial Review and Processing

Peer Review. Manuscripts are commonly (but not invariably) sent to expert consultants for peer review. Peer reviewer identities are kept confidential. Authors, by special request, may keep their identities confidential but must submit both an original and a second electronic copy of the manuscript with all identifying information edited out.

Editing. Accepted manuscripts are edited according to AMA style and returned to the author for approval. Authors are responsible for all statements made in their work, including changes made by the copy editor and authorized by the corresponding author. If you wish to receive page proofs for approval, contact the copy editor assigned to your paper within 2 days of receiving the typescript.

Reprints. Reprint order forms are included with the edited typescript sent for approval to authors. Reprints are shipped 3 weeks after publication. AMA does not charge a permission fee to authors who wish to use their articles or parts thereof in other books or journals. However, an author must obtain permission from AMA, as the copyright holder, for such use. To do so, send written request to Rhonda Bailey, Department of Licensing and Permissions, AMA, 515 N State St, Chicago, IL 60610; fax: (312) 464-5835; e-mail: rhonda_bailey@ama-assn.org. In the permission you receive, the proper credit line will be indicated.

Return of Submitted Materials. Rejected and revised materials will not be returned to authors. To ensure confidentiality, the manuscript and all copies will be destroyed.

Statistical Consultation. We recommend that statistical consultation be obtained as early as possible for studies with statistical content. The name and affiliation of the statistical consultant (if different from the author) should be included.

Animal Experimentation. In the case of animal experimentation, please indicate in the "Methods" section what animal-handling protocols were followed, eg, "Institutional guidelines regarding animal experimentation were followed."

Drug Names. The generic (nonproprietary) name of a drug is preferred in almost all instances. If it is necessary to include the brand (proprietary or trade) name for reproduction or interpretation of the study, the brand name should be given parenthetically, following the generic name, at first mention in the abstract, text, and each figure or table in which it appears. In addition, the brand name and supplier's name and location should be given in the "Methods" section. In the case in which a manuscript is comparing various brands of a single product, or in which an adverse event is described that might be unique to a single brand of product, both the brand name and generic name should appear at first mention and the brand name(s) should be used thereafter.

Embargo Policy. Information regarding the content and publication date of accepted manuscripts is confidential. Information contained in or about accepted articles cannot appear in print, radio, television, or in electronic form or be released to the media until 3 PM CST on the second and fourth Mondays of the month. (NOTE: For August and December, which each have only 1 issue, the embargo lifts on the second Monday of the month.)

Manuscript Checklist

- Electronic submission only.
- On the title page, include a word count for text only, exclusive of title, abstract, references, tables, and figure legends.
- Include statements signed by each author on (1) authorship criteria and responsibility, (2) financial disclosure, and (3) copyright transfer or federal employment.
- Include statement signed by corresponding author that written permission has been obtained from all persons named in the acknowledgment.
- Include research or project support/funding in an acknowledgment.
- Double-space manuscript (text and references) and leave right margins unjustified (ragged).
- Check all references for accuracy and completeness. Put references in proper format in numerical order, making sure each is cited in sequence in the text.
- Include a title for each table and figure—a brief, succinct phrase, preferably no longer than 10 to 15 words.
- All illustrations must be submitted in high-quality digital format embedded in the document.
- For digitally enhanced images, indicate method of enhancement in legend.
- Provide an abstract that conforms with the required abstract format.
- Include written permission from each individual identified as a source for personal communication.
- Include informed consent forms for identifiable patient descriptions, photographs, and pedigrees.
- Include written permission from publishers (or other copyright owner) to reproduce or adapt previously published illustrations and tables in the *Archives* (in print, online, and in Archives licensed versions).
- On the title page, designate a corresponding author and provide a complete address, telephone and fax numbers, and e-mail address.

REFERENCES

1. Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. *American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors*. 9th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1998.
2. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Available at: <http://www.icmje.org/>. Accessed November 17, 2003.
3. Flanagan A, Fontanarosa PB, DeAngelis CD. Authorship for research groups. *JAMA*. 2002;288:3166-3168.

4. DeAngelis CD, Fontanarosa PB, Flanagin A. Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *JAMA*. 2001;286:89-91.
5. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Available at: <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>. Accessed November 17, 2003.