

Tratamento medicamentoso do paciente com hipertensão de difícil controle

Pharmacological treatment of the hard-to-control hypertension

Luiz Cláudio Martins, Leandro de Matos Boer Martins, Samira Ubaid-Girioli, Heitor Moreno Júnior

RESUMO

O panorama atual e as perspectivas mostram-se melhores com relação à adesão medicamentosa e aos efeitos colaterais no tratamento da hipertensão arterial (HA) refratária, porém, até o presente momento, o controle real dos níveis de pressão arterial (PA) de pacientes refratários não pode ser comemorado ainda. O objetivo desta revisão é abordar algumas realidades práticas no tratamento de pacientes com HA refratária e/ou de difícil controle, também mostrando a experiência de nosso Ambulatório de Hipertensão Refratária (Unicamp), incluindo dados ainda não publicados. Nossos principais enfoques serão voltados a aspectos importantes, controversos ou inovadores, como o uso de diuréticos, o perfil dos betabloqueadores, a descrença polêmica nos vasodilatadores e, principalmente, o uso de combinações de fármacos anti-hipertensivos com diuréticos, entre outros.

PALAVRAS-CHAVE

Pressão arterial de difícil controle, tratamento farmacológico, anti-hipertensivos.

ABSTRACT

Nowadays, the perspectives are better than before concerning adherence to pharmacologic treatment and the presence of new antihypertensive drugs without severe adverse effects. However, the optimal goal of blood pressure reduction in patients with so called hard-to-control hypertension (HCHA) is far from being achieved. The main objective of this review is show a practical approach to treat such patients reporting our expertise developed in the Ambulatory of Refractory Hypertension from FCM/HC, State University of Campinas (Unicamp), including data not being published yet. The use of diuretics, beta-blockers and the controversy use of vasodilators drugs are debated. Also, we discussed some important points regarding association between antihypertensive drugs.

KEYWORDS

Hard-to-control blood pressure, antihypertensive pharmacological treatment, anti-hypertensive drugs, refractory hypertension, resistant hypertension.

INTRODUÇÃO

É bem conhecido que diversas classes de anti-hipertensivos apresentam potenciais benefícios para redução de eventos cardiovasculares mesmo em pacientes sem critérios diagnósticos de HA, interferindo nos processos de remodelamento do coração bem como em vasos arteriais^{1,2} e venosos^{3,4}. Assim, é fundamental e imprescindível a categorização do risco cardiovascular (RCV) individual para a adequada intervenção das medidas terapêuticas não-farmacológicas e farmacológicas a serem

prescritas. No entanto, para tal, há necessidade de adequada taxa de adesão (> 80%) a estas. Apesar das inúmeras diretrizes instrutivas quanto à adesão, na prática clínica os resultados são decepcionantes, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. A principal causa continua a ser a baixa adesão farmacológica e por várias razões complexas, que provavelmente incluem a resistência ao complexo esquema posológico e o alto custo inerente à prescrição de dois ou mais fármacos em apresentações isoladas. Isto é ainda mais evidente,

Recebido: 3/12/2007 Aceito: 4/1/2008

Setor de Farmacologia Cardiovascular e Hipertensão Refratária do Hospital das Clínicas, Laboratório de Farmacologia Cardiovascular da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Departamento de Farmacologia da Faculdade Ciências Médicas da Unicamp.

Correspondência para: Prof. Dr. Heitor Moreno Jr. Ambulatório de Farmacologia Cardiovascular e Hipertensão Refratária do Hospital das Clínicas. Laboratório de Farmacologia Cardiovascular – FCM. Departamento de Farmacologia – FCM. Unicamp – SP – 13083-970. E-mail: hmoreno@uol.com.br

em se tratando de hipertensos refratários. Em estudo recentemente publicado, avaliamos 44 pacientes comprovadamente refratários, por 12 semanas e com visitas a cada duas semanas, obtivemos 82% de adesão à terapêutica prescrita, sendo apenas 68% mantidos como “reais refratários”⁵. Esse alto valor de taxa de adesão de forma alguma reflete a realidade de outros hipertensos da população geral, principalmente indivíduos que necessitem posologia complexa, com vários comprimidos, de três ou mais classes de anti-hipertensivos ao dia. O panorama atual e as perspectivas mostram-se melhores, com relação à adesão medicamentosa e efeitos colaterais, porém, até o presente momento, o controle real dos níveis de PA de pacientes refratários não pode ser comemorado ainda.

CONCEITOS, DEFINIÇÕES E TERMINOLOGIAS

A necessidade fundamental para o tratamento da hipertensão arterial refratária (HAR) e da HA de difícil controle (“hard-to-control hypertension”) é de critérios universais para o diagnóstico diferencial entre a HAR biologicamente determinada e a HA pseudo-refratária. Ou seja, aquela relacionada a condições que, se identificadas e afastadas, possibilita o controle dos níveis de PA. Nesta linha, o “VII Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure”⁶ considera como HAR aquela em que, após duas consultas consecutivas, os valores pressóricos mantêm-se acima de 140 mmHg para a pressão arterial sistólica (PAS) e 90 mmHg para a pressão arterial diastólica (PAD), a despeito de tratamento não-farmacológico e farmacológico triplice, incluindo diurético em pacientes que tiveram adesão plena ao tratamento dietético e medicamentoso. Nossos pacientes hipertensos tidos inicialmente como resistentes vêm encaminhados dos vários setores clínicos do Hospital das Clínicas (HC) da Unicamp e outros centros de assistência médica da macrorregião de Campinas e Sul de Minas Gerais. Após criteriosa triagem, são atendidos, tratados e investigados, quando há dúvida diagnóstica, por período mínimo de seis meses. São acompanhados no Ambulatório de Hipertensão Refratária do HC da Unicamp somente aqueles pacientes que apresentem HAR após a criteriosa e padronizada tentativa de identificação de causas conhecidas de níveis de pressão elevados. Para tanto, os critérios adotados têm base nos “VII Report of the Joint National Committee (2003) – USA”⁶, “Guidelines of the European Society of Hypertension – 2007” e V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Na realidade, desde que criamos esse ambulatório, em 1999, já vínhamos utilizando o “VI Report of the JNC -USA (1997)” como diretriz para abordagem assistencial de hipertensos refratários, tendo sido isso essencial para a concepção inicial da criação de um serviço não só assistencial mas também fonte de investigação científica sistematizada, o que inexistia em nosso meio. Recentemente,

foram publicadas as VI Diretrizes da Sociedade Européia de Hipertensão que em nada alteraram essa definição, sendo isso assunto para outra oportunidade. Assim, nesta revisão, também utilizaremos a terminologia refratária, resistente e de difícil controle como única. Ressaltamos que, embora, conceitualmente, “hipertensão de difícil controle” não signifique o mesmo que refratária ou resistente para fins práticos, abordaremos ambas como tendo o mesmo significado clínico.

A EVOLUÇÃO DOS CONHECIMENTOS NA TERAPÊUTICA

Acompanhamos a literatura médica e científica sobre hipertensão refratária e de difícil controle e seu tratamento farmacológico desde a publicação do trabalho de Brown *et al.*, em 2001, cujo título chamou-nos a atenção (“Is resistant hypertension really resistant?”)⁷. Dessa forma, pudemos observar sua evolução de “problema de adesão” para “problema biológico”, bem como de nomenclaturas e conceitos relacionados. Também pudemos testemunhar o rápido e crescente interesse científico e médico em medidas não-farmacológicas e farmacológicas pertinentes. Aliás, historicamente, o tratamento dessas síndromes biológicas já constituía motivo de preocupação muito provavelmente pela relativa falta de anti-hipertensivos potentes disponíveis no arsenal terapêutico farmacológico à época. Mais recentemente, avanços foram obtidos utilizando-se modificações nas “moléculas-mães” das principais classes de anti-hipertensivos, beneficiando seu uso mais racional sob o ponto de vista farmacocinético e farmacodinâmico na hipertensão refratária ou de difícil controle. Novos fármacos (antagonista da renina, o alisquireno), ou outros, antigos e quase em desuso (antagonista de mineralocorticóide, a espironolactona) para hipertensão refratária, vêm sendo prescritos na tentativa de reduzir a pressão arterial sistêmica e o remodelamento cardiovascular, protegendo coração, rins e cérebro. Mas, sem dúvida, o avanço mais palpável e recente foi a utilização de associações e combinações fixas de fármacos já existentes, quase sempre em doses mais baixas, reduzindo a dificuldade posológica, os efeitos colaterais, sem diminuir a eficácia terapêutica, assim aumentando a taxa de adesão ao tratamento anti-hipertensivo.

ABORDAGEM CLÍNICA E LABORATORIAL INICIAIS

Como previsto, taxas de pesos mais elevadas, idade avançada e maior utilização de substâncias exógenas que aumentam a pressão estão relacionadas a uma elevação da prevalência da hipertensão resistente.

A avaliação de pacientes com hipertensão resistente exige, ao menos, seis meses para caracterização diagnóstica clínica

da “real HAR” e está necessariamente focada em identificar as causas contribuintes e secundárias de hipertensão. Exames sofisticados e de alto custo não necessariamente devem fazer parte da triagem inicial e diagnóstica de rotina, exceto se houver necessidade de encaminhamento ao especialista. O tratamento inclui remoção de fatores contribuintes, gerenciamento apropriado de causas secundárias e uso efetivo de regimes multidrogas.

RECOMENDAÇÕES FARMACOLÓGICAS GERAIS

O tratamento farmacológico da hipertensão resistente requer o uso efetivo de regimes multidrogas. A combinação seqüencial de agentes com diferentes mecanismos de ação é intuitiva e permanece a forma de tratamento geralmente recomendada.

Um grande número de estudos documenta o benefício anti-hipertensivo adicionado de combinar um diurético tiazídico com a maioria das outras classes de agentes. Isto é particularmente relevante no tratamento da HA, já que tratamentos têm sugerido que a retenção persistente do volume intravascular geralmente é a base da resistência ao tratamento anti-hipertensivo⁸.

Temos prescrito à maioria dos pacientes o ácido acetilsalicílico (AAS, 80 a 100 mg), pois consideramos os hipertensos refratários como pacientes de alto risco cardiovascular. Os cuidados não são diferentes daqueles tomados com outros pacientes com indicação e sem contra-indicação ao fármaco.

DIURÉTICOS E BETABLOQUEADORES

Analisaremos a abordagem terapêutica de hipertensos refratários ou de difícil controle proposta pelo Prof. Sheldon Hirsch, publicada em meados de 2007, no *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Segundo este, o levantamento de prescrições desses pacientes demonstra, freqüentemente, o uso de diversos vasodilatadores, com pouca ênfase em diuréticos e betabloqueadores. Pacientes com pobre resposta a vários vasodilatadores seriam insensíveis a estes, ou seja, uma parcela que requer maior diurese ou redução da ação de catecolaminas para redução ou controle da pressão. Essa avaliação, embora possa parecer antiquada, é racional e nos parece cientificamente sustentada. Em outras palavras, quando se prescrevem preferencialmente vasodilatadores, pode-se identificar, pela falta de resposta terapêutica adequada, pacientes que seriam não-responsivos a estes, ou seja, volume-dependentes. De fato, classicamente, cerca de 40% a 60% de hipertensos refratários são classificados como tal. Em estudo ainda não completado, em hipertensos refratários, ao contrário do que ocorre em hipertensos graus I e II⁹, não verificamos claramente subpopulações (volume-dependente e renina-dependente). Assim, a princípio, não identificamos pacientes que possam ser classificados como *vasodilator insensitive*. Entretanto, reconhecemos que, por razões

éticas e por definição, 94% de nossos pacientes já fazem uso de diuréticos tiazídicos, além de vasodilatadores.

Finalmente, concordamos que alguns pacientes devam ter como implementação ou substituição à terapêutica não eficaz com vasodilatadores a prescrição de diuréticos tiazídicos em doses adequadas. Além do excesso de volume como fisiopatologia, sabe-se que usualmente os mesmos hipertensos resistentes têm ação aumentada de catecolaminas que pode manter níveis pressóricos elevados. Este último fato demonstra também que o uso de betabloqueadores pode ser útil. Por outro lado, a introdução ou o aumento de doses de fármacos vasodilatadores na presença de hipervolemia compromete sua eficácia hipotensora. Finnerty, em 1971¹⁰, já afirmava, referindo-se aos vasodilatadores, que “aumentar a dose de outros anti-hipertensivos, na presença de volume do fluido do extracelular expandido, não afetava a PA”.

Vários mecanismos podem contribuir para o excesso de volume, sendo o mais comum o aumento de volume extracelular, e freqüentemente o mesmo fenômeno pode ser induzido por retenção hídrica causada por vasodilatadores. Isso pode levar ao excesso de volume (e insensibilidade a vasodilatadores) que não estavam, inicialmente, presentes. Apenas, como destaque, o trabalho de Taler *et al.*¹¹ foi muito importante, porque estabeleceu o sucesso da prescrição individualizada com base na hemodinâmica não-invasiva (pletismografia) para pacientes com HAR sobre o tratamento anti-hipertensivo indicado por especialistas em hipertensão (não cientes dos resultados da avaliação hemodinâmica). Não se trata, no entanto, de transpor o método pletismográfico utilizado na citada pesquisa para nossos consultórios, mas, sim, os critérios hemodinâmicos clinicamente identificáveis associados à experiência clínica tradicional, compondo a melhor opção para o tratamento farmacológico desses pacientes.

Por fim, lembramos que a eficácia anti-hipertensiva superior de 24 horas da clortalidona indubitavelmente reflete em grande parte a meia-vida maior da clortalidona comparada com hidroclorotiazida (HCTZ). Assim, no tratamento da hipertensão resistente, particularmente se a PAS permanece sem controle com o uso da HCTZ deve-se preferir o uso da clortalidona. Entretanto a clortalidona não está amplamente disponível em combinações em doses fixas e, portanto, seu uso requer prescrição de pílulas separadas. Também, a clortalidona, como se sabe, está mais propensa a causar hipocalemia do que a HCTZ, requerendo maior monitoração dos níveis séricos de potássio.

TERAPIA DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

O tratamento de um paciente com hipertensão resistente inclui mudança dos fatores de risco, tratamento apropriado das causas secundárias e uso de efetivos tratamentos multifármacos. Te-

rapias não-farmacológicas, tais como perda de peso, exercício, dieta com redução de sal e moderação na ingestão de álcool, devem ser encorajadas em todos os pacientes. Substâncias interferentes devem ser retiradas ou reduzidas gradualmente tanto quanto possíveis e apnéia obstrutiva do sono deve ser tratada. Mesmo não considerando como “reais refratários” por nós, esses fatores de risco cardiovascular devem ser abolidos ou controlados.

Fatores relacionados à baixa adesão ao tratamento devem ser avaliados. Análise do custo e dos efeitos adversos dos medicamentos, números de comprimidos e objetivos do tratamento podem melhorar a adesão ao tratamento. Equipes multidisciplinares, incluindo enfermeiras, farmacêuticos, nutricionistas, psicólogos e treinadores físicos, podem melhorar os resultados do tratamento¹².

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Doses plenas de combinações apropriadas, tais como um inibidor de enzima conversora de angiotensina (IECA) ou antagonista de receptores de angiotensina (ARA), bloqueador de canal de cálcio (BCC) e um diurético tiazídico, são geralmente muito efetivas e bem toleradas. Pacientes com hipertensão resistente frequentemente têm retenção de líquidos e a terapia diurética efetiva é essencial para o controle da PA^{13,14}. Diuréticos tiazídicos de longa ação são efetivos em muitos pacientes com hipertensão resistente. Diuréticos de alça são preferíveis em pacientes com insuficiência renal crônica se o *clearance* de creatinina for menor que 30 mL/min. A furosemida tem meia-vida curta e conseqüentemente ação também curta, devendo ser prescrita em, no mínimo, duas vezes ao dia. O potássio sérico necessita ser monitorado, principalmente para pacientes em uso de doses elevadas de diuréticos, idosos e com disfunção renal.

Antagonistas de receptores de mineralocorticoide promovem significativa redução adicional na PA independentemente dos níveis de aldosterona/renina em pacientes com hipertensão resistente¹⁵⁻¹⁸. Pesquisadores têm descrito os efeitos de baixas doses (12,5 a 25 mg/dia) de espironolactona em pacientes com PA não controlada apesar de estarem tomando quatro outras medicações, incluindo um IECA ou ARA e um diurético¹⁷. Após seis meses de seguimento, a PAS foi reduzida em 25 mmHg e a PAD, em 12 mmHg. Reduções na PA foram similares em pacientes com e sem hiperaldosteronismo, e a resposta da PA à espironolactona não foi predita pela CAP e ARP basais ou por excreção urinária de 24 horas de aldosterona. Os benefícios foram similares em pacientes afro-americanos e caucasianos. Dados do estudo ASCOT também demonstraram um significativo efeito da espironolactona na redução da PA¹⁵.

A espironolactona foi geralmente bem tolerada nesses estudos, embora ginecomastia tenha ocorrido em cerca de

10% dos homens. A eplerenona, um antagonista seletivo de receptor de mineralocorticóides, é mais bem tolerada do que a espironolactona, com menor incidência de ginecomastia, disfunção sexual e irregularidades menstruais, e tem mostrado efetividade na redução da PA. Hipercalemia, com ou sem insuficiência renal aguda, foi incomum apesar do uso concomitante de um IECA ou ARA, embora pacientes mais velhos, com diabetes e com doença renal crônica, apresentem risco aumentado de hipercalemia. Níveis séricos de potássio e creatinina devem ser monitorados em pacientes tratados com antagonistas de receptores de mineralocorticóides, principalmente se eles estão recebendo concomitante terapia com IECA ou ARA. Suplementação de potássio ou substitutos que contenham potássio deve ser descontinuada ou reduzida em pacientes que estão iniciando terapia com antagonistas de receptor de mineralocorticoide.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA, ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II E BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

Os IECAs e os ARAs são, comumente, prescritos para o manejo da hipertensão. Ademais, cada uma destas classes de drogas tem sido demonstrada como efetiva no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, doença renal crônica proteínúrica e, mais recentemente, no paciente com perfil de alto risco para eventos cardíacos. O sucesso individual de cada uma dessas classes de anti-hipertensivos impulsionou a teoria de que elas, sendo administradas conjuntamente, obteriam efeito sinérgico em relação à administração isolada. A fundamentação dessa premissa, embora biologicamente plausível, ainda necessita ser provada para a adoção sistematizada da terapia combinada dessas duas classes de anti-hipertensivos¹⁹.

A eficácia de ambos, IECA e ARA como agentes anti-hipertensivos está bem estabelecida²⁰. Em comparações “*head-to-head*”, os IECAs e os ARAs reduziram a PA igualmente²⁰. Entretanto, há grande contraste em relação à quantidade de informação disponível para essas duas classes em monoterapia quando comparada à reduzida quantidade de trabalhos sobre a eficácia da combinação entre IECA e BRA²¹⁻²³. Os trabalhos publicados não podem ser generalizados, visto que muitos deles estudaram pequena quantidade de pacientes seguidos por curto período de tempo. As limitações inerentes a esses estudos incluem seleção de dose não adequada à prática clínica, fracasso na comparação da combinação de IECA e BRA em relação a outras combinações mais comumente usadas, como também a diversidade racial e de idade dos sujeitos de pesquisa das amostras populacionais²¹. Corroborando os fatos, deve-se lembrar que dietas com altas taxas de sódio atenuam o efeito de ambas as classes dos fármacos dadas individualmente

como também o efeito vasodepressor da combinação de um IECA e um BRA^{22,23}.

Os bloqueadores de canais de sódio têm demonstrado ser tão eficazes quanto os IECAs e ARAll em hipertensos refratários. Após o uso de BCCs com farmacocinética e farmacodinâmica apropriadas, a hipertensão arterial tornou essa classe de fármacos muito útil nas associações com diuréticos e outras classes de anti-hipertensivos, porém, em pacientes refratários, persistem o edema, o rubor facial e palpitações como efeitos adversos relevantes. Estes podem estar mais relacionados à sobrecarga hídrica, um mecanismo fisiopatológico principal na HAR, mesmo que não presente em todos os pacientes. Mudanças das taxas de efeitos colaterais não ocorrem com o aumento de dosagem de diuréticos.

INIBIDORES DE RENINA

Embora estas moléculas sejam tidas como apenas “outras que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona”, o alisquireno visa a ser o primeiro representante de uma nova classe de anti-hipertensivos orais com esse mecanismo²⁴. Embora a atividade biológica do alisquireno seja aumentar a produção de renina, a atividade da renina secretada é inibida e sua capacidade de formar angiotensina I mensurada pela atividade da renina plasmática (ARP) é reduzida, ação oposta aos IECAs, aos ARAll e aos diuréticos tiazídicos que aumentam a concentração de renina plasmática e sua atividade (APR), levando ao aumento da produção de angiotensina I como substrato disponível para ser clivada em angiotensina II. Outra característica relevante é a não-interferência no metabolismo das cininas. Desta forma, não são esperados os efeitos adversos decorrentes da alteração da homeostase das cininas plasmáticas, como a tosse seca e o edema angioneurótico²⁴.

O alisquireno mostrou-se, consistentemente, eficaz na redução da pressão sanguínea em taxas maiores que 10 mmHg em monoterapia e apresentou reduções aditivas quando administrado combinado a outras drogas. Os efeitos adversos, comumente relatados, são diarreia, cefaléia e nasofaringite. Nenhuma interação farmacocinética foi identificada quando o alisquireno foi utilizado em conjunto com outras drogas usualmente prescritas a pacientes hipertensos²⁴. Se os resultados iniciais forem comprovados, pode vir a ser mais uma arma do arsenal terapêutico na HAR.

O alisquireno, em monoterapia ou em combinação com HCTZ em pacientes hipertensos, mostrou-se eficaz na redução da PA e pôde manter a PA em níveis baixos por mais de um ano de intervenção farmacológica²⁵.

Quando associado ao anlodipino, promoveu significativa redução adicional da PA sem o aumento da incidência de edema, comumente associado ao uso de anlodipino²⁶.

Também foi associado ao ramipril em pacientes hipertensos com diabetes. Os resultados deste estudo demonstraram que o tratamento por oito semanas com alisquireno combinado ao ramipril apresenta benefícios no manejo terapêutico anti-hipertensivo. Entretanto, o estudo conclui que a monoterapia com alisquireno é freqüentemente insuficiente para se atingirem os níveis pressóricos requeridos nessa população de alto risco²⁷.

A combinação de alisquireno e ramipril foi bem tolerada e mostrou-se eficaz na redução da tosse seca associada ao uso de IECA²⁷.

Até o momento, esta molécula tem-se mostrado útil para compor o arsenal terapêutico anti-hipertensivo na hipertensão leve a moderada como terapia adjuvante²⁸.

ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA

Embora a aldosterona tenha sido descoberta há mais de 50 anos, apenas na última década seu papel na patogênese da doença cardiovascular foi mais bem compreendido^{29,30}. Pesquisas concernentes à ação da aldosterona desafiaram o paradigma de que a aldosterona age, unicamente, em receptores epiteliais tissulares e na modulação do balanço hídrico e eletrolítico via mecanismo genômico. Verdadeiramente, a biossíntese extra-adrenal, alvos tissulares não-epiteliais alternativos e mecanismos não-genômicos rápidos foram revelados. Aparentemente, há sinergia entre os efeitos clássicos da aldosterona e esses novos mecanismos. Apesar da grande gama de tecidos-alvo e mecanismos de ação, todos os efeitos da aldosterona são focados na regulação do sistema cardiovascular. O papel da aldosterona como hormônio-chave cardiovascular foi evidenciado, especialmente na presença de alta ingestão de sal. Pesquisas têm focado a aldosterona e suas ações sobre os rins, na indução da disfunção endotelial, inflamação vascular, fibrose e necrose. O processo patológico ocasiona mudanças funcionais e estruturais de pequenas e grandes artérias, levando, conseqüentemente, ao aumento da PA que pode ser resistente à maioria dos tratamentos anti-hipertensivos. Essas evidências sugerem que o bloqueio dos efeitos da aldosterona na vasculatura por bloqueadores seletivos dos receptores de aldosterona podem beneficiar a terapêutica na hipertensão resistente³¹⁻³³.

Finalmente, como os estudos REASON e TROPHY demonstraram que é possível, prevenir ou corrigir o remodelamento vascular, em pré-hipertensos e hipertensos limítrofes, cremos ser válido extrapolar que o mesmo ocorra em pacientes com HAR. O desafio, sem dúvida, é “gigante”, mas a dúvida inicial de Brown nos parece estar respondida: A HAR existe. Existem quadros que tendem a ser considerados como tal, como a hipertensão de difícil controle. Talvez, resultem aparentemente diferentes apenas por a periodicidade e a variabilidade temporal da PA, não serem passíveis de investigação/identificação pelos

métodos vigentes disponíveis hoje. De qualquer forma, trata-se de quadro biológico complexo e cujo tratamento, com toda a certeza, depende não só de ciência e experiência, mas principalmente da persistência do especialista.

REFERÊNCIAS

- de Sousa MG, Yugar-Toledo JC, Rubira M, *et al*. Ascorbic acid improves impaired venous and arterial endothelium-dependent dilation in smokers. *Acta pharmacologica Sinica* 2005;26:447-52.
- Rubira MC, Consolim-Colombo FM, Rabelo ER, *et al*. Venous or arterial endothelium evaluation for early cardiovascular dysfunction in hypertensive patients? *J Clin Hypertens* 2007;9:859-65.
- Chalon S, Bedarida GV, Moreno Jr. H, Tejura B, Urae A, Hoffman BB, *et al*. Inhibition of angiotensin-converting enzyme in human hand veins. *Clin Pharm Ther* 1999;65:58-65.
- Chalon S, Moreno Jr. H, Hoffman BB, Blaschke TF. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves venous endothelial dysfunction in chronic smokers. *Clin Pharm Ther* 1999;65:295-303.
- de Souza WA, Yugar-Toledo JC, Bergsten-Mendes G, Sabha M, Moreno Jr. H. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hypertension. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1955-61.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001;14:1263-9.
- Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira Ada R, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens* 2005;18:1534-40.
- Yugar-Toledo JC, Bonalume Tacito LH, Ferreira-Melo SE, *et al*. Low-renin (volume dependent) mild-hypertensive patients have impaired flow-mediated and glyceryl-trinitrate stimulated vascular reactivity. *Circ J* 2005;69:1380-5.
- Finnerty Jr. FA, Cashion WR. The diagnostic value of salt depletion and salt loading in screening for secondary hypertension. *Am J Cardiol* 1971;27:710-1.
- Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39:982-8.
- Goessens BM, Visseren FL, Olijhoek JK, Eikelboom BC, van der Graaf Y. Multidisciplinary vascular screening program modestly improves the medical treatment of vascular risk factors. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:429-35.
- Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005;18:619-26.
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000;36:594-9.
- Chapman N, Dobson J, Wilson S, *et al*. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-45.
- Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, Feely J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens* 2005;18:1631-5.
- Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-30.
- Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:333-9.
- Sica DA. Combination angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy: its role in clinical practice. *J Clin Hypertens* 2003;5:414-20.
- Elliott WJ. Therapeutic trials comparing angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:402-11.
- Finnegan PM, Gleason BL. Combination ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers for hypertension. *Ann Pharmacotherapy* 2003;37:886-9.
- Griffiths CD, Morgan TO, Delbridge LM. Effects of combined administration of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist are prevented by a high NaCl intake. *J Hypertens* 2001;19:2087-95.
- Weir MR, Smith DH, Neutel JM, Bedigian MP. Valsartan alone or with a diuretic or ACE inhibitor as treatment for African American hypertensives: relation to salt intake. *Am J Hypertens* 2001;14:665-71.
- Brooks L. New data on first-in-class oral renin inhibitor, aliskiren. Medscape Conference Coverage of the American Society of Hypertension 21st Annual Scientific Meeting and Exposition; May 16-20, 2006; New York, NY. Medscape Cardiology. 2006. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewprogram/5431>. 2006.
- Sica DA, Gradman A, Lederballe O. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is well tolerated and has sustained BP-lowering effects alone or in combination with HCTZ during long-term (52 weeks) treatment of hypertension. *Eur Heart J* 2006;25(suppl)(121).
- Munger MA, Drummond W, Essop MR. Aliskiren as add-on to amlodipine provides significant additional blood pressure lowering without increased oedema associated with doubling the amlodipine dose. *Eur Heart J* 2006;25(suppl):117.
- Kilo C, Taylor A, Tschoepe D. Aliskiren, a novel renin inhibitor for treatment of hypertension, enhances renin system suppression by reducing plasma rennin activity alone or in combination with ramipril in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2006;25(suppl)(118).
- Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2007;67(12):1767-92.
- Dluhý RG, Williams GH. Aldosterone-villain or bystander? *NEJM* 2004;351:8-10.
- Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:2364-72.
- Carl D, Sica DA. Spironolactone use in resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:297-8.
- Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:353-9.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2008;10:239-44.