

Editor: Celso Amodeo

Hipertensão arterial resistente verdadeira: sabendo identificar e conduzir

Real resistant hypertension: investigation and management

Frederico Scuto¹, Carolina Gonzaga², Márcio Sousa², Flávio Borelli², Leda Lotai², Oswaldo Passarelli Jr.², Celso Amodeo³, Amanda Sousa⁴

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica resistente (HAR) é definida atualmente como aquela que se mantém elevada apesar do uso de três classes de anti-hipertensivos em doses otimizadas, sendo, idealmente, um deles um diurético, ou aquela controlada com o uso de quatro ou mais drogas¹.

Apesar de sua real prevalência ser desconhecida, essa entidade vem se tornando cada vez mais comum na prática clínica diária, e seu maior potencial de lesões de órgãos-alvo torna essenciais o diagnóstico etiológico preciso e o controle pressórico precoce.

O primeiro passo na investigação da HAR é a pesquisa da pseudorrefratariedade. Para tanto, deve-se observar a técnica correta de medida da PA; verificar a adesão à terapia medicamentosa e não medicamentosa; diagnosticar o efeito do avental branco; modificar o estilo de vida com redução do peso, dieta hipossódica, atividade física regular, interrupção do tabagismo e do etilismo.

Excluídas essas causas e persistindo a HAR, a pesquisa de secundarismo se faz necessária. Entre os casos de HAS, a prevalência de secundarismo é de aproximadamente 5% a 10%. O método mnemônico ABCDE pode ser utilizado para o auxílio na determinação de causas secundárias de HAS², a saber:

- A:** Acurácia (pseudorrefratariedade); apneia do sono; aldosteronismo;
- B:** (*Bad kidneys*): doença renal parenquimatosa e doença renovascular;
- C:** Catecolaminas (feocromocitoma); coarctação da aorta; síndrome de Cushing;
- D:** Drogas com ação hipertensiva (anticoncepcional oral, AINE, descongestionante nasal, entre outros); dieta inadequada;
- E:** Endocrinopatias; uso de eritropoetina.

Após a investigação e a identificação de causa secundária de HAS, esta deve ser adequadamente tratada ou controlada³. Não se encontrando causa secundária e afastadas as causas de pseudorrefratariedade, deve-se saber firmar e conduzir os casos resistentes verdadeiros.

CASO CLÍNICO

IDENTIFICAÇÃO

MJS, 31 anos, afrodescendente, sexo feminino, natural de Pesqueira, PE, procedente de São Paulo há 16 anos, florista.

HPMA

Paciente sabidamente hipertensa desde os 16 anos de idade, com quadro de picos hipertensivos associados a sudorese e cefaleia.

Iniciou acompanhamento na Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em 2003, apresentando HAS de difícil controle em uso de quatro classes de fármacos anti-hipertensivos, a saber: captopril 50 mg 8/8h, nifedipina retard 20 mg 8/8h, clortalidona 25 mg/dia, metildopa 250 mg 8/8h.

Apresentava-se ao exame físico em bom estado geral, corada, hidratada, afebril, acianótica, eupneica, orientada, com FC = 86 bpm e PA = 190 x 120 mm Hg, em ambos os membros superiores. Não apresentava demais alterações no exame físico específico, exceto por baqueteamento digital discreto. Peso: 49 kg. Altura: 1,55 m. IMC: 20,42 kg/m².

ANTECEDENTES PESSOAIS

Refere quadro de "bronquite" (*sic*). Nega história de tabagismo ou etilismo. Nega diabetes melito (DM) e dislipidemia. Usa preservativo há dois anos como método anticoncepcional.

1 Residente de Cardiologia Clínica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

2 Médico(a)-assistente da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3 Médico chefe da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

4 Diretora técnica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Correspondência para: Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 04012-909 – São Paulo, SP.

GI PI OA (cesariana, criança nascida na 26ª semana, peso ao nascer: 910 g, hoje saudável).

ANTECEDENTES FAMILIARES

Mãe hipertensa desde os 40 anos de idade. Nega história familiar de DM ou insuficiência coronariana (ICO).

EVOLUÇÃO

Iniciadas a investigação para HAS secundária e a pesquisa de lesões de órgãos-alvo, foram solicitados os seguintes exames laboratoriais e de imagem:

- 1) hemograma e bioquímica (25/8/2003): Hb = 14,9 Ht = 44%, leucócitos = 5.900, plaquetas = 268.000, glicemia = 80 mg/dL, colesterol total = 220 mg/dL, triglicérides = 120 mg/dL;
- 2) USG de rins e vias urinárias (25/11/2003): RD = 90 x 39 mm; RE = 99 x 36 mm; boa diferenciação parenquimatosa, sem demais alterações;
- 3) *clearance* de creatinina (24/11/2003): 76,3 mL/min e proteinúria de 24 horas (24/11/2003): 39,6 mg/24h.

Posteriormente, foi iniciado o *screening* para feocromocitoma, como sugeria o quadro clínico. A investigação, porém, obteve resultado negativo, conforme evidenciado pelos seguintes exames laboratoriais:

- metanefrinas urinárias (5/2/2004): 0,2 mcg/mg/24h (VN: 0,05-1,2);
- ácido vanilmandélico (5/2/2004): 2,4 mg/24h (VN: até 12 mg/24h).

A paciente apresentou dois episódios de edema agudo de pulmão em dezembro e janeiro de 2004, em outro serviço, associado a edema de MMII e diminuição do débito urinário.

No retorno ambulatorial, optou-se pela internação dela no IDPC no dia 14/2/2004. Apresentava PA de entrada de 226 x 140 mmHg em ambos os membros superiores, sem demais comemorativos registrados no exame físico de entrada. Fazia uso do seguinte esquema posológico: enalapril 20 mg, 12/12h, anlodipino 10 mg/dia, hidroclorotiazida 25 mg/dia e hidralazina 25 mg, 12/12h.

Realizou, durante a internação, os seguintes exames:

- 1) bioquímica (15/2/2004): Na = 138; K = 3,9; Ca sérico = 8,5; P = 3,0; U = 17; Cr = 0,6; proteinúria de 24 horas: 560 mg;
- 2) TSH = 1,63 mUI/mL; urina I: proteínas +; leucócitos: 1.000; hemácias: 1.000;
- 3) fundo de olho (16/2/2004): não apresenta vasoespasmos, exsudatos ou edema de papila;
- 4) eletrocardiograma (16/2/2004): ritmo sinusal, sinais de sobrecarga ventricular esquerda.

Durante a internação (Tabela 1), os níveis pressóricos da paciente cederam com a medicação vigente, porém ela recebeu alta em uso de cinco anti-hipertensivos com PA de 152 x 90 mmHg, não sendo observada má adesão à terapêutica anti-hipertensiva instituída.

Tabela 1. Evolução pressórica e fármacos utilizados na internação de 14 a 27/2/2004

DATA	PA (mmHg)	Fármacos anti-hipertensivos em uso (supervisionado)
14/2/2004 Admissão	222/140	Furosemida 40 mg 2x/d; enalapril 20 mg 12/12h; anlodipino 10 mg; hidralazina 50 mg 8/8h
15/2/2004	200/140	
16/2/2004	202/114	Metildopa 500 mg, 8/8h
17/2/2004	146/90	
18/2/2004	138/90	
19/2/2004	132/78	Tontura, porém, sem hipotensão postural. Retirada de hidralazina
20/2/2004	202/118	Colhidos: ARP, aldosterona, catecolaminas e metanefrinas
22/2/2004	152/110	Reintroduzida hidralazina 50 mg, 12/12h
27/2/2004	152/90	Alta hospitalar com HCTZ 25 mg/d, enalapril 20 mg, 12/12h, anlodipino 10 mg, metildopa 500 mg, 8/8h, hidralazina 50 mg, 8/8h

Em consulta de retorno no Ambulatório da seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do IDPC, foi solicitado USG Doppler de artérias renais (15/6/2004), que teve como resultado: RD = 10,7 cm; RE = 10,3 cm; IRD/Ao = 0,89; IRE/Ao = 0,94. Inconclusivo, não se podendo excluir estenose < 60% do terço médio das artérias renais, com aumento da velocidade de fluxo e pontos de tortuosidade, sem lesões estruturais aparentes.

Desse modo, optou-se pela realização de arteriografia renal, em 21/7/2004, que demonstrou ausência de sinais de estenose e apresentou nefropatia crônica parenquimatosa bilateral.

Foi solicitado *screening* para hiperaldosteronismo, que obteve como resultados: aldosterona sérica (23/5/2005) = 11 ng/100 mL; atividade de renina plasmática = 7,1 ng/mL; aldosterona urinária = 4,7 mcg/24h. Todos normais.

Ainda na mesma data foi solicitado novo *screening* para feocromocitoma, obtendo resultado novamente negativo, conforme observado a seguir: metanefrinas totais (23/5/2005) = 317 mcg/24h (VR < 1.000), sendo metanefrinas = 108 mcg/24h (VR < 400) e normetanefrinas = 209 mcg/24h (VR < 600).

Nas consultas subsequentes, realizaram-se duas MAPAS, com os níveis pressóricos mantendo-se persistentemente elevados apesar da otimização terapêutica.

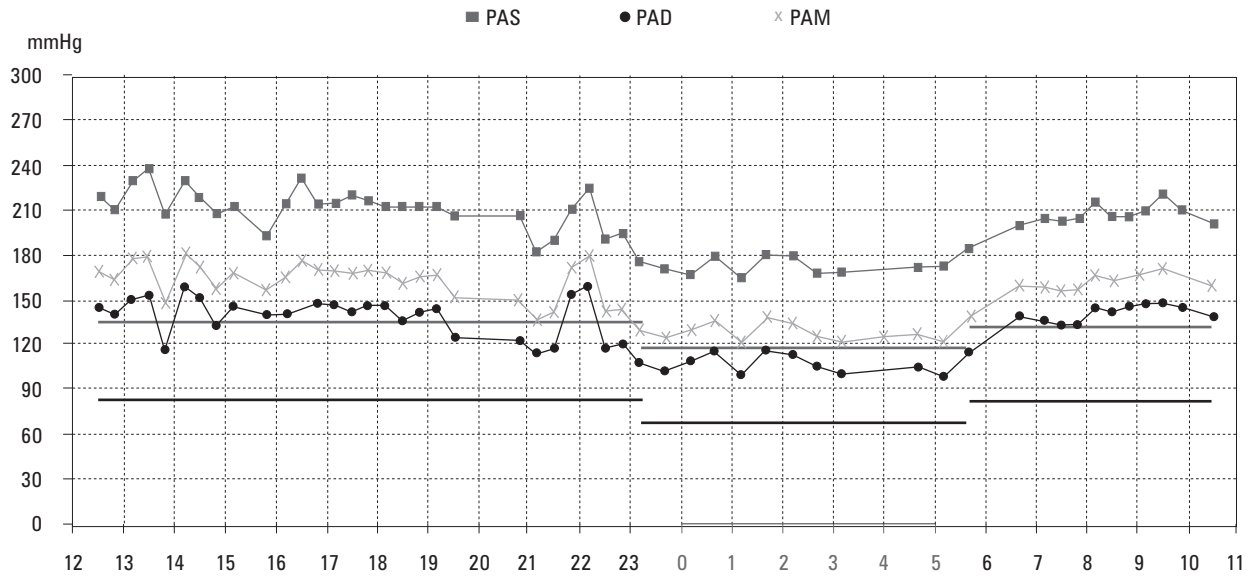


Figura 1. Algoritmo de investigação de hipertensão arterial de difícil controle.

Dados de gravação			
Total de medidas: 73	Válidas: 51	Inválidas	
Percentual válido: 70%	Início: 12:32 h	Fim: 10:31 h	
Tempo de gravação: 21:59 h	Início vigília: 05:30 h	Início sono: 23:10 h	
Valores médios			
	Vigília	Sono	Período total
PAS mmHg	211	175	203
PAD mmHg	141	109	134
PAM mmHg	165	131	157
FC bpm	103	92	101
Descenso do sono			
PAS		17%	
PAD		23%	
FC		11%	

Figura 2. Questionário de investigação de hipertensão arterial de difícil controle.

Realizou-se ecocardiograma que evidenciou (8/12/2005): AE = 39 mm; VE = 43/30; septo/parede posterior = 10 mm; FE = 64%, disfunção diastólica do VE tipo alteração de relaxamento.

Insistindo num possível diagnóstico de HAS secundária, realizaram-se novos exames:

- tomografia computadorizada de abdome (10/1/2006): sem alterações;
- polissonografia (3/7/2006): relação apneia/hipopneia normal, roncos leves e despertares breves. Saturação da oxi-hemoglobina normal;
- sódio em urina de 24h (7/5/2007): 96 mEq/24h.

Optou-se por nova internação no IDPC em 6/8/2007 para avaliar a refratariedade da HAS ao esquema anti-hipertensivo que ela fazia uso: enalapril 20 mg, 12/12h, anlodipino 10 mg/dia, clortalidona 25 mg/dia, clonidina 0,2 mg, 8/8h e espironolactona 25 mg/dia.

Exames laboratoriais durante a internação:

- catecolaminas plasmáticas (7/8/2007): dopamina 142 pg/mL (VR < 30), adrenalina = 199 pg/mL (VR < 20); noradrenalina = 304 pg/mL (VR = 70-750); totais = 503 (VR < 800);
- USG Doppler de artérias renais (8/8/2007): sem estenoses.

Otimizada a medicação, ela recebeu alta em 15/8/2007 em uso de htdz 25 mg, 1x/d, enalapril 20 mg, 12/12h, anlodipino 10 mg/d, espironolactona 50 mg/d, hidralazina 25 mg, 8/8h e clonidina 0,2 mg, 8/8h, com PA: 160 x 100 mmHg.

Apesar da orientação dos riscos de uma eventual gravidez, a paciente tornou-se gestante em junho de 2008. Foi acompanhada com pré-natal em hospital-escola de ginecologia (Hospital Mário Covas) e no serviço de cardiopatia e gravidez, com ajustes das drogas anti-hipertensivas indicadas na gestação.

Foi internada em três ocasiões por picos hipertensivos. Em 7/1/2009 foi realizada cesariana de urgência por sofrimento fetal. O feto nasceu com 28 semanas e 3/7 com 1.055 kg e sobreviveu por apenas 10 dias.

Os últimos retornos da paciente com suas respectivas prescrições estão colocados na tabela 2. Atualmente, a paciente mantém níveis pressóricos elevados apesar do uso de

seis classes plenas de anti-hipertensivos. Ela relata ainda que pretende ter mais filhos.

DISCUSSÃO

A prevalência exata da HAR é desconhecida, porém dados de ensaios clínicos como o estudo ALLHAT⁴, que seguiu prospectivamente 40 mil pacientes, demonstraram que 49% dos pacientes tiveram sua PA controlada com uma ou duas drogas, sendo assim, a outra metade necessitaria de três ou mais drogas. Sabe-se, ainda, que sua prevalência vem aumentando pela epidemia de obesidade, pela maior longevidade e pela maior ocorrência de doenças renais na população nos últimos anos⁵.

É conhecido ainda que os pacientes com HAR apresentam mais precocemente lesões de órgãos-alvo como hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e insuficiência renal crônica⁶. Portanto, a identificação precoce e a avaliação precisa são as bases para um tratamento efetivo.

Conforme observado no caso anteriormente descrito, a paciente foi pesquisada tanto para a pseudorrefratariedade, tendo realizado duas internações para avaliação da adesão à terapêutica, como para secundarismo, apresentando todos os exames, de imagem ou laboratoriais, negativos para tal diagnóstico.

Desse modo, afastadas as causas descritas e permanecendo a paciente em controle pressórico inadequado, mesmo com esquema anti-hipertensivo otimizado, a paciente pode ser caracterizada como verdadeiro-resistente quanto à hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 2. Seguimento ambulatorial pressórico e medicamentoso

Data da consulta	PAS	PAD	FC	Drogas em uso (mg/dia)
6 a 15/8/2007				Internação
28/8/2007	240	131	86	Htdz 25 + enalapril 40 + anlodipino 10 + hidralazina 75 mg + espironolactona 25 + clonidina 0,6 (+ diltiazem 300)
9/10/2007	234	135	82	Htdz 25 + enalapril 40 + anlodipino 10 + metildopa 1.500 + hidralazina 150 + espironolactona 25 + losartan 100 + diltiazem 300 (+ minoxidil 20)
13/2/2008	224	125	90	(+ prazosin SR 2)
3/6/2008	206	115	83	Aumentado prazosin SR 4
4/8/2008	170	103	84	Hidralazina 150 + pindolol 30 + metildopa 2.000 Grávida de dois meses e meio. Queixas: náuseas/vômitos Encaminhada à cardiopatia e gravidez
29/9/2008	232	127	67	Metildopa 2.000 + hidralazina 200 + anlodipino 10 + pindolol 30 Acompanhada no Hospital Mário Covas (duas internações GO) Suspenso pindolol > broncoespasmo
17/11/2008	171	105	76	Metildopa 2.000 + hidralazina 200 + anlodipino 10 + pindolol 30 (reintroduzido pelo GO)
7/1/2009	223	126	86	Hidralazina 75 + anlodipino 10 (+ clortalidona 25 + enalapril 40)
18/2/2009	232	125	68	Clortalidona 25 + enalapril 40 + anlodipino 10 + hidralazina 150 (+ espironolactona 25 + clonidina 0,6)

Várias hipóteses têm sido propostas na literatura para a existência do verdadeiro-resistente quanto à HAS. Os primeiros estudos demonstravam maior retenção de sódio nesses pacientes, a despeito de dieta e terapêutica adequadas⁷. No caso apresentado, a paciente chegou a receber por três meses diurético de alça, no sentido de se melhorar a retenção de sódio, porém sem sucesso.

Foi demonstrado, ainda, exacerbado tônus das células musculares lisas da vasculatura, podendo ser explicado por maior tônus vasomotor do sistema nervoso simpático, maior quantidade de vasopressores circulantes, maior sensibilidade às substâncias vasopressoras e diferenças no tônus miogênico delas⁷.

Nesse caso, a hipótese diagnóstica que se configurou inicialmente foi de feocromocitoma. No entanto, após exaustivas investigações, apresentando tanto *screening* quanto exames de imagens sem alteração, tal hipótese diagnóstica foi descartada. Contudo, pelos dados anteriormente descritos, a paciente pode apresentar maior sensibilidade às substâncias vasopressoras, com HAS de difícil controle, mesmo com valores normais de epinefrina, norepinefrina e dopamina.

Quanto ao tratamento, pacientes caracterizados como verdadeiro-resistentes podem fazer uso de combinações não usuais de fármacos anti-hipertensivos, visando ao menor nível de pressão arterial que possa ser atingido.

Entre tais combinações pode-se fazer uso do duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), também podendo ser utilizada a combinação de um bloqueador do canal de cálcio

diidropiridínico com um não diidropiridínico, bem como pode-se fazer uso da associação de um diurético tiazídico com a amilorida⁸.

Saliente-se, ainda, que não existem na literatura estudos prospectivos para avaliação de pacientes com pobre resposta à terapêutica anti-hipertensiva otimizada que não apresentam causa identificável de HAS, desse modo, reforça-se sua necessidade, tendo em vista a prevalência crescente da HAR na prática clínica diária.

Atualmente, cabe a nós saber investigar exaustivamente as causas de pseudo-hipertensão e secundarismo. Na sua ausência, confirmar o diagnóstico da hipertensão resistente-verdadeira e utilizar a melhor associação de drogas otimizada, simplificada e tolerável, no alcance da mais baixa PA possível.

REFERÊNCIAS

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. *Hypertension*. 2008;51:1403-19.
2. Diagnosing Secondary Hypertension. *Am Fam Physician*. 2003;67:67-74.
3. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006; 13(4):256-312.
4. 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*. 2002;288:2981-97.
5. Acelajado MC, Calhoun DA. Resistant hypertension: who and how to evaluate. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:340-44.
6. Cuspidi C, Macca G, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *Hypertension*. 2001;19(11):2063-70.
7. Andersson O, Hansson L, Sivertsson R. Primary Hypertension Refractory to Triple Drug Treatment: a Study on Central and Peripheral Hemodynamics. *Circulation*. 1978;58(4):615-22.
8. Moser M, Setaro JF. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med*. 2006;355(4):385-92.