

Estratégias medicamentosas na hipertensão arterial resistente

Pharmacological strategies in resistant hypertension

Rui Póvoa¹, Luiz César Nazário Scala², Heitor Moreno Filho³

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida quando a pressão arterial está acima dos níveis de pressão arterial-alvo, a despeito do uso otimizado de três agentes anti-hipertensivos de classes diferentes, ou quando atinge a pressão-alvo com quatro ou mais agentes¹.

A etiologia da HAR é também multifatorial, em semelhança à hipertensão arterial, e o tratamento objetiva a identificação e a reversão dos possíveis fatores ambientais que contribuem para a resistência.

A mudança do estilo de vida é fundamental, incentivando a perda de peso, a diminuição do sal na dieta, a redução ou cessação da ingestão alcoólica, uma dieta saudável com alta porcentagem de fibras e redução da gordura e, principalmente, a atividade física. Esta mudança no estilo de vida é importante para uma ação mais efetiva dos medicamentos anti-hipertensivos, principalmente o sal e o álcool.

É importante a procura por causas secundárias, principalmente a apneia obstrutiva do sono, estenose de artéria renal e aldosteronismo primário.

A aderência ao uso crônico de medicação é um grande problema no controle da pressão arterial (PA).

A dificuldade em seguir o esquema terapêutico proposto por volta de 50% dos pacientes com HAR². Esta falta de adesão pode estar relacionada a diversos fatores, dentre eles o custo da medicação, o conhecimento inadequado da doença, a complexidade do esquema terapêutico e os possíveis efeitos colaterais dos medicamentos. Por vezes, a falta de adesão ao tratamento é difícil de detectar, entretanto, o médico deve suspeitar quando o paciente não comparece a algumas consultas, tem história de abuso de álcool ou a falta de efeitos biológicos de alguns medicamentos, como o uso de betabloqueadores, e a ausência de bradicardia.

O médico deve sempre esclarecer o paciente a respeito da doença e da necessidade de múltiplas medicações. Deve prescrever o menor número de comprimidos possível, dando

preferência para as combinações em uma mesma formulação galênica. Também deve incentivar a tomada medicamentosa não relacionada com as refeições, mas sim com os hábitos de vida, em especial, aqueles domésticos, como após escovar os dentes, antes do banho etc. Com isso haverá melhor adesão. A medida da pressão arterial, realizada pelo paciente ou familiar, em casa, com aparelho calibrado e validado, após orientação médica sobre os cuidados na medida da pressão, é útil na melhora da adesão ao tratamento e auxilia o médico nos ajustes da medicação.

Outro aspecto a ser considerado é a utilização concomitante de medicamentos que possam elevar a pressão ou interferir na ação dos medicamentos anti-hipertensivos. Os anti-inflamatórios não hormonais por agirem na COX-1 ou COX-2 podem ter uma participação relevante no não controle da PA, além disso são utilizados em parte não desprezível da população idosa. A lista de medicamentos que interferem na pressão arterial é extensa, entretanto não esquecer dos mais comuns, como antidepressivos tricíclicos, drogas simpaticomiméticas, anti-inflamatórios e anticoncepcionais.

Os pacientes com HAR geralmente tem expansão de volume inapropriada, por isso a utilização de diuréticos torna-se fundamental e os tiazídicos são bastante efetivos. A clortalidona se mostrou mais eficaz que a hidroclorotiazida em reduzir a pressão arterial, por isso deve ser a primeira opção dentro daquela classe³. Nos pacientes com lesão renal em que o *clearance* de creatinina é inferior a 30 mL/min e há evidências clínicas de retenção hídrica, devem ser utilizados diuréticos de alça tipo furosemida. Em vista do tempo de ação mais curto, em geral, é necessário a utilização de duas vezes ao dia.

Na escolha da associação de medicamentos, a combinação deve ser a mais sinérgica possível. Apesar de não existir um número de estudos suficientes com associação de medicamentos, o médico deve sempre preferir as associações em que o efeito anti-hipertensivo seja o mais intenso. Na figura 1, modificado da "2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

Recebido: 7/7/2009 Aceito: 7/9/2009

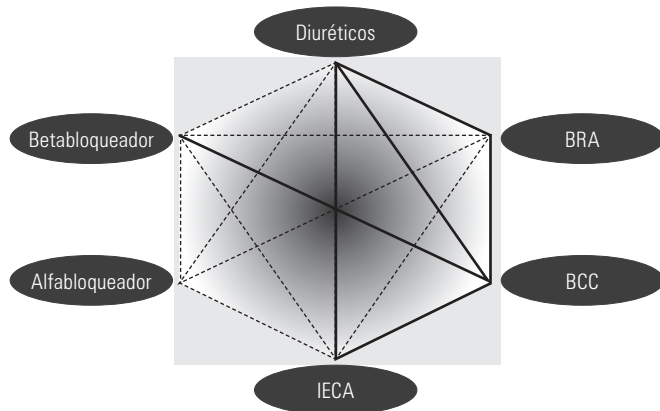
1 Professor da disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (USP).

2 Professor da disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

3 Professor da disciplina de Farmacologia Cardiovascular da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Correspondência para: Rui Póvoa. Rua Professora Carolina Ribeiro, 221, ap. 91, Vila Mariana – 04116-020 – São Paulo, SP.

(ESC and ESH Guidelines)", o esquema orienta quais as melhores associações⁴. Entretanto, na HAR existem evidências que a associação tripla (aspecto não contemplado na figura) de bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) ou os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) com bloqueadores de canais de cálcio e diuréticos seja uma boa associação. Calhoun *et al.*⁵, ao avaliarem a associação tríplice de anlodipino (10 mg), valsartana (320 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) na hipertensão arterial moderada ou grave, verificaram que esta terapia era superior à terapia dupla em reduzir a pressão arterial. Estes benefícios de eficácia e segurança eram independentes de idade, sexo, raça ou níveis basais de pressão arterial.



Fonte: ESH/ESC Guidelines 2007. J Hypertens, 2007.

BRA = bloqueadores dos receptores da angiotensina; BCC = bloqueador de canal de cálcio; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Figura 1. Melhores combinações – Diretrizes 2007 ESH/ESC.

Na escolha dos medicamentos deve-se levar em consideração a história de efeitos adversos, doenças concomitantes, como doença renal, diabetes e, em especial, as condições financeiras.

Em vista da alta prevalência de aldosteronismo primário nos pacientes com HAR, alguns estudos demonstraram que os antagonistas dos receptores mineralocorticoides produzem importante efeito anti-hipertensivo. Nishizaka *et al.*⁶, ao avaliarem o efeito da espironolactona em dosagens de 12,5 a 50 mg/dia, em 76 pacientes com HAR, observaram reduções de PA de 25 mmHg para a sistólica e 12 mmHg para a diastólica. A média do número de medicamentos utilizados para reduzir a pressão foi de quatro e o efeito anti-hipertensivo foi independente da raça dos pacientes. De aspecto interessante neste estudo foi que a resposta da PA não teve relação com os níveis basais da aldosterona plasmática, da atividade da renina plasmática ou a relação da aldosterona/renina plasmática.

Saha *et al.*⁷, em um estudo cego, comparando a ação da amilorida 10 mg/dia, espironolactona 25 mg/dia ou a combinação das duas associadas aos outros medicamentos anti-hipertensivos na HAR, verificaram reduções de PA de graus expressivos.

A redução média na pressão do grupo amilorida quando comparado com o placebo foi de 12,2 mmHg para a sistólica e de 4,8 mmHg para a diastólica. O grupo espironolactona apresentou reduções de 7,3 mmHg e 3,3 mmHg para as pressões sistólica e diastólica, respectivamente, e a associação foi aditiva em redução com quedas de 14,1 mmHg e 5,1 mmHg, respectivamente, para as pressões arterial sistólica e diastólica (Figura 2).

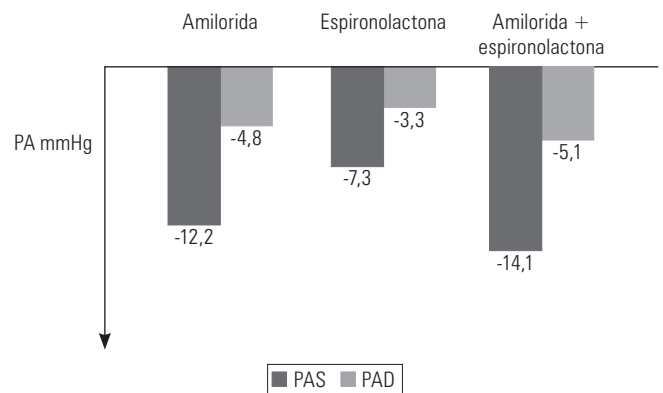


Figura 2. Redução da pressão arterial na associação aos medicamentos usuais na hipertensão resistente com o uso de amilorida, espironolactona e amilorida mais espironolactona⁷.

Estes estudos mostram a importância destes medicamentos na HAR, sendo seguros e bem tolerados. Entretanto, a espironolactona pode apresentar como efeito adverso ginecomastia. Em alguns casos pode aparecer hipercalemia, principalmente nos pacientes diabéticos, aqueles com o *clearance* de creatinina diminuído e em idosos.

Tabela 1. Fatores relacionados com os medicamentos na HAR.

- Doses inadequadas.
- Medicamentos com vida média pequena (ex.: hidralazina).
- Combinações não sinérgicas.
- Intolerância a determinados medicamentos.
- Interações medicamentosas.
- Uso de medicamentos que elevam a pressão arterial.

Tabela 2. Orientações para uma melhor adesão.

- Utilizar medicamentos com poucos efeitos adversos.
- Preferência por medicamentos combinados em doses fixas.
- Medicamentos com dose única diária.
- Utilizar medicamentos eficazes mais baratos.
- Educar o paciente a respeito da HA e da importância das automedidas.
- Estimular os retornos.
- Monitorizar os progressos.

REFERÊNCIAS

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
2. Vidt DG. Contributing factors in resistant hyperension. Truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. *Postgrad Med*. 2000;107(5):57-60.
3. Ernst ME, Carter BL, Goerd CJ, *et al.* Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(3):352-8.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al.* 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-62.
5. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009;54(1):32-9.
6. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(11 Pt 1):925-30.
7. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, *et al.* Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension*. 2005;46(3):481-7.