

CAPÍTULO 13 - HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A HAR é definida como a PA de consultório não controlada apesar do uso de três ou mais anti-hipertensivos em doses adequadas, incluindo-se preferencialmente um DIU, ou em uso de quatro ou mais medicamentos com controle pressórico.¹⁻³ Por não incluir a verificação sistemática da terapêutica e da adesão, essa situação é melhor definida como HAR aparente (pseudoresistência). A identificação da HAR verdadeira é fundamental para estabelecer abordagens específicas.² Estudos populacionais estimam prevalência em 12% da população hipertensa.² No Brasil, o estudo ReHOT está avaliando a prevalência e escolha terapêutica.⁴ A hipertensão refratária é definida como a PA não controlada sob o uso de cinco ou mais anti-hipertensivos,⁵ e corresponde a 3,6% dos hipertensos resistentes. Para o diagnóstico de HAR é necessária medida ambulatorial de PA e verificação sistemática de adesão. (GR: I; NE: C).

FATORES ASSOCIADOS

Os fatores causais incluem maior sensibilidade ao sal, volemia aumentada (maior ingestão de sódio, DRC ou inadequada terapêutica diurética), substâncias exógenas que elevam a PA e causas secundárias (SAHOS, aldosteronismo primário, DRC e EAR).^{1,3,6} São características da HAR: idade mais avançada, afro-descendência, obesidade, SM, DM, sedentarismo, nefropatia crônica e HVE.^{1,3}

Os aspectos fisiopatológicos relacionados à resistência incluem: (i) hiperativação simpática e do SRAA, (ii) proliferação da musculatura lisa vascular, (iii) retenção de sódio e (iv) ativação de fatores pró-inflamatórios.^{1,7} Maior disfunção endotelial e rigidez arterial estão presentes.⁸ Na MAPA, há alta prevalência (30%) do EAB e atenuação do descenso noturno.⁹ Os hipertensos refratários têm maior prevalência de raça negra, DM e albuminúria.⁵

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Pseudoresistência

A pseudoresistência deve-se à má técnica de medição da PA, má adesão e/ou esquema terapêutico inadequado.^{1,2,10} Estudos mostraram que 50-80% dos pacientes não aderem à medicação total ou parcialmente.¹⁰⁻¹² O diagnóstico de HAR deve ser feito somente após a inclusão de um DIU apropriado¹³ e o ajuste do esquema anti-hipertensivo.¹²

Exames complementares

Bioquímica sanguínea, avaliação urinária e ECG devem ser solicitados no momento do diagnóstico e repetidos pelo menos anualmente.^{1,12} Ecocardiograma e fundoscopia, quando disponíveis, devem ser repetidos a cada 2 ou 3 anos.

Causas secundárias

As causas secundárias são comuns na HAR,⁶ sendo a mais prevalente a SAHOS (80%, sendo 50% com apneia moderada-grave),¹⁴ seguida do hiperaldosteronismo (20%, principalmente hiperplasia adrenal)¹⁵ e da EAR (2,5%).⁶ Outras causas secundárias devem ser investigadas apenas quando o quadro clínico for sugestivo.⁶

MAPA e MRPA

Apesar de o diagnóstico da HAR ser baseado na PA de consultório,¹ a avaliação da PA através da MAPA ou da MRPA é mandatória no diagnóstico inicial e no acompanhamento clínico.^{1,9,16,17} Estima-se que 30-50% dos hipertensos resistentes apresentem níveis tensionais normais fora do consultório.^{9,12,16} O diagnóstico obtido na MAPA irá definir a conduta diagnóstica e terapêutica (Quadro 1).^{1,12,16}

Na HAR verdadeira ou mascarada a medicação deve ser progressivamente ajustada¹⁶ com introdução de doses noturnas de anti-hipertensivos.¹⁸ Pacientes com PA controlada na MAPA devem ter sua terapia mantida, independente dos valores da PA de consultório. Na HAR do avental branco, a MAPA confirmatória precisa ser realizada depois de 3 meses e repetida semestralmente (se PAS vigília \geq 115 mmHg) ou anualmente (se PAS de vigília $<$ 115 mmHg).¹⁹

A MRPA é bom método complementar quando não se dispõe da MAPA. Apesar de não avaliar o período noturno e superestimar os níveis pressóricos, apresenta uma concordância moderada no diagnóstico,²⁰ com alta especificidade e baixa sensibilidade (Quadro 2).¹⁷

TRATAMENTO

Tratamento não medicamentoso

- Incentivar MEV: redução da ingestão de sal (até 2,0 g de sódio/dia); dieta DASH; perda de peso (IMC $<$ 25 kg/m²); atividade física; interrupção do tabagismo e consumo moderado de álcool.^{1,3,21,22}

- Interromper substâncias que aumentam a PA.^{1,3}

Quadro 1. Classificação de HAR de acordo com a MAPA.

PA de consultório	MAPA	
	PA vigília \geq 135/85 e/ou PA sono \geq 120/70 mmHg	PA vigília $<$ 135/85 e PA sono $<$ 120/70 mmHg
\geq 140/90 mmHg	HAR verdadeira	HAR do avental branco
$<$ 140/90 mmHg	HAR mascarada	HAR controlada

Tratamento medicamentoso

O princípio básico é a associação de anti-hipertensivos que bloqueiem a maioria dos mecanismos fisiopatológicos de elevação da PA. Idealmente, devem ser prescritos um DIU, um bloqueador do SRAA e um BCC di-idropiridínico, em doses plenas toleradas e a intervalos adequados. Em situações particulares como DAC, ICC e taquiarritmias, um BB pode substituir o BCC no esquema terapêutico inicial com 3 medicações.

O uso correto de DIUs para assegurar controle da expansão volêmica é essencial, sendo que mais da metade dos pacientes pode alcançar a meta pressórica com otimização do DIU.¹³ A clortalidona apresenta superioridade comparada à hidroclorotiazida.²³ Em pacientes com DRC estágios 4 ou 5, DIUs de alça devem ser utilizados e administrados pelo menos 2 vezes ao dia. A espironolactona, antagonista da aldosterona, é a medicação de escolha como quarto medicamento nos pacientes com HAR verdadeira, possibilitando redução da PA em média de 15-20 mmHg na PAS e de 7-10 mmHg na PAD em doses de 25 a 50 mg/dia.²⁴ Entretanto, até 20-30% dos pacientes podem não tolerar seu uso, devido à piora da função renal, hiperpotassemia, ginecomastia ou mastalgi. Nesse caso, a amilorida pode

ser utilizada (5-10 mg/dia), mas com resposta pressórica aparentemente inferior.²⁵ O uso da clonidina como quarto fármaco está sendo avaliado no estudo brasileiro ReHOT, considerando a medida da atividade simpática e do SRAA como possíveis preditores da melhor resposta terapêutica à clonidina e à espironolactona, respectivamente.⁴

Nos pacientes ainda sem controle pressórico à MAPA, após a adição de espironolactona, os BB (principalmente os com efeito vasodilatador) são as medicações de quinta linha, se não contraindicados. Os alfa-agonistas centrais (clonidina e alfametildopa), os vasodilatadores diretos (hidralazina e minoxidil), ou os agonistas centrais dos receptores imidazolínicos são geralmente utilizados como medicações de sexta ou sétima linha. Também associações de múltiplos DIU (tiazídicos, de alça e espironolactona), em especial em estados edematosos, ou de BCC di-idropiridínicos e não di-idropiridínicos podem ser usados nos pacientes mais graves.

A cronoterapia orientada pela MAPA, com pelo menos uma das medicações anti-hipertensivas administrada à noite, foi capaz de melhorar o controle pressórico e reverter o padrão não-dipper desfavorável nesses pacientes, bem como reduzir a morbimortalidade CV (Quadro 3).¹⁸

Quadro 2. Investigação diagnóstica na HAR.

	Grau de recomendação	Nível de evidência
Afastar pseudorresistência		
Adesão à terapêutica	I	C
Ajuste do esquema anti-hipertensivo	I	C
Exames complementares		
Bioquímica de sangue: glicose, creatinina, potássio e lipidograma Avaliação urinária: albuminúria e proteinúria ECG	I	C
Investigação de causas secundárias		
SAHOS Hiperaldosteronismo Estenose de artéria renal	I	A
MAPA ou MRPA		
Avaliação do controle pressórico	IIa	C

Quadro 3. Tratamento da hipertensão arterial resistente.

Intervenção	Grau de recomendação	Nível de evidência
Institua MEV	I	B
Otimize tratamento com 3 medicações: clortalidona*, IECA ou BRA, e BCC†	I	B
Adicione espironolactona como 4ª medicação	IIa	B
Adicione BB como 5ª medicação†	IIb	C
Adicione sequencialmente simpatolíticos de ação central ou vasodilatadores diretos	IIb	C
Prescreva uma ou mais das medicações à noite	IIb	B
Confira e melhore adesão ao tratamento	I	C

NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Novas estratégias estão em desenvolvimento, mas são ainda consideradas experimentais. Embora seguras, não são superiores ao tratamento convencional e só devem ser utilizadas em pacientes verdadeiramente resistentes (Quadro 4).

Estimulação direta e crônica de barorreceptores do seio carotídeo

O sistema Rheos é um dispositivo programável, tipo marca-passo, implantado cirurgicamente, constituído por um gerador de impulsos que ativam os barorreceptores carotídeos por radiofrequência. O ensaio clínico Rheos Pivotal Trial não detectou benefícios significativos a longo prazo.²⁶

Denervação simpática renal

A denervação simpática percutânea transluminal renal por cateter foi avaliada principalmente nos estudos SYMPPLICITY conduzidos em pacientes com HAR. Meta-análises^{27,28} recentes não confirmaram os resultados promissores iniciais.

Uso de CPAP

O conjunto das evidências sobre o efeito anti-hipertensivo de CPAP é contraditório. Contudo, como tratamento auxiliar em pacientes com SAHOS, especialmente naqueles que

toleram a sua utilização por períodos superiores a 4h/noite, há evidências de que possa colaborar para restabelecer o padrão dipper.²⁹

Anastomose arteriovenosa ilíaca central

O estudo ROX Control HTN³⁰ demonstrou resultados promissores com reduções significativas da PA e das complicações hipertensivas nos pacientes com anastomose ilíaca central com dispositivo coupler.

PROGNÓSTICO

Estudo de coorte retrospectivo realizado a partir de registro norte-americano indica que, após o início do tratamento anti-hipertensivo, a incidência de HAR aparente (PA não controlada com uso de 3 medicamentos) será de 0,7/100/pacientes ano, sendo que o risco relativo desses pacientes para eventos CV será de 1,47 (intervalo de confiança 95%: 1,33-1,62).³¹ Estudo prospectivo de 556 hipertensos resistentes (seguimento de 4,8 anos) indicou que a MAPA não controlada e a ausência de descenso noturno são importantes marcadores de risco CV.³² A condição de HAR aparente é considerada de risco independente para a ocorrência de eventos CV. (GR: IIa; NE: C) É recomendada realização da MAPA para estabelecimento do prognóstico de hipertensos com HAR verdadeira. (GR: IIa; NE: C)

Quadro 4. Novas estratégias terapêuticas na hipertensão arterial resistente.

Intervenção	Grau de recomendação	Nível de evidência
Estimulação de barorreceptores do seio carotídeo (Rheos device) ²⁶	IIb	B
Denervação simpática renal ^{27,28}	IIb	B
Uso de CPAP ²⁹	IIb	B
Anastomose arteriovenosa central (coupler device) ³⁰	IIb	B

REFERÊNCIAS

- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, 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.
- Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(8):463-8.
- Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diógenes de Magalhães F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):576-85. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):304.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DM, Krieger JE, Pereira AC, Barreto-Filho JA, et al; ReHOT Investigators. Resistant hypertension optimal treatment trial: a randomized controlled trial. *Clin Cardiol*. 2014;37(1):1-6. Erratum in: *Clin Cardiol*. 2014;37(6):388.
- Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451-8.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
- de Faria AP, Modolo R, Fontana V, Moreno H. Adipokines: novel players in resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(10):754-9.
- Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press*. 2012;21(1):31-8.
- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902.
- Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013;62(4):691-7.

11. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;62(2):218-25.
12. Muxfeldt ES, de Souza F, Salles GF. Resistant hypertension: a practical clinical approach. *J Hum Hypertens*. 2013;27(11):657-62.
13. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR; RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university based cohorts. *Am J Hypertens*. 2005;18(5 Pt 1):619-26.
14. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1069-78.
15. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Annu Rev Med*. 2013;64:233-47.
16. Muxfeldt ES; Salles GF. How to use ambulatory blood pressure monitoring in resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2013;36(5):385-9.
17. Muxfeldt ES, Barros GS, Viegas BB, Carlos FO, Salles GF. Is home blood pressure monitoring useful in the management of patients with resistant hypertension? *Am J Hypertens*. 2015;28(2):190-9.
18. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):69-76.
19. Muxfeldt ES, Fiszman R, de Souza F, Viegas B, Oliveira FC, Salles GF. Appropriate time interval to repeat ambulatory blood pressure monitoring in patients with white-coat resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;59(2):384-9.
20. Nasothimiou EG, Tzamouanis D, Roussias LG, Stergiou GS. Home versus ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of clinic resistant and true resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012;26(12):696-700.
21. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
22. Guimaraes GV, de Barros Cruz LG, Fernandes-Silva MM, Dorea EL, Bocchi EA. Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (HEX trial). *Int J Cardiol*. 2014;172(2):434-41.
23. Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH Jr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens*. 2010;23(4):440-6.
24. Liu G, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Hui RT, Huang XH. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015;29(3):159-66.
25. Lane DA, Beevers DG. Amiloride 10 mg is less effective than spironolactone 25 mg in patients with hypertension resistant to a multidrug regime including an angiotensin-blocking agent. *J Hypertens*. 2007;25(12):2515-6.
26. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(2):152-8.
27. Fadl Elmula F, Jin Y, Larstorp AC, Persu A, Kjeldsen SE, Staessen JA. Meta-analysis of five prospective and randomized trials of renal sympathetic denervation on office and ambulatory systolic blood pressure in treatment resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015;33 Suppl1:e107.
28. Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang WY, Thijs L, Lu YC, Larstorp AC, et al; European Network Coordinating Research On Renal Denervation (ENCOREd) Consortium. Meta-analysis of randomized controlled trials on renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press*. 2015;24(5):263-74.
29. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-15.
30. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, et al; ROX CONTROL HTN Investigators. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9978):1634-41.
31. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
32. de Souza F, Muxfeldt ES, Salles GF. Prognostic factors in resistant hypertension: implications for cardiovascular risk stratification and therapeutic management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(6):735-45.