

Mecanismos e Tratamento da Hipertensão Arterial Refratária

Mechanisms and Treatment of Resistant Hypertension

Eduardo Pimenta, David A. Calhoun, Suzanne Oparil

Departamento de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Vascular Biology and Hypertension Program, University of Alabama at Birmingham - São Paulo, SP - Brasil - Birmingham, AL - EUA

Definição e prevalência

A hipertensão arterial refratária (HAR) é definida como pressão arterial (PA) que permanece acima da meta apesar do uso de três classes de fármacos anti-hipertensivos e em doses eficazes, incluindo um diurético¹. Os pacientes intolerantes a diuréticos e com PA não-controlada, apesar do uso de três medicações anti-hipertensivas de outras classes, também são considerados portadores de HAR. A meta pressórica na população geral é inferior a 140/90 mmHg, e em pacientes diabéticos ou com doença renal crônica (DRC) (taxa de filtração glomerular <60 ml/min/1,73 m²; creatinina sérica >1,5 mg/dl em homens ou >1,3 mg/dl em mulheres; albuminúria >300 mg/24h ou >200 mg/g de creatinina) a meta a ser atingida é inferior a 130/80 mmHg¹. Os pacientes com PA controlada com quatro ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos também devem ser considerados portadores de HAR.

Os fatores que predisõem à refratariedade ao tratamento anti-hipertensivo incluem mudanças na população, como maior expectativa de vida, maior incidência de obesidade e menor nível de atividade física, bem como fatores relacionados ao profissional de saúde, como menor atenção à hipertensão sistólica isolada e às metas pressóricas mais agressivas recomendadas pelas diretrizes recentes. Esta revisão analisa os diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento de HAR (tab. 1) e suas causas secundárias (tab. 2).

Pseudo-refratariedade

Pseudo-refratariedade é a aparente falta de controle pressórico causada por aferição inadequada da PA, doses e associações inapropriadas das medicações anti-hipertensivas, não-adesão à terapia prescrita ou efeito do avental branco, e costuma ser erroneamente diagnosticada como HAR. Uma avaliação cuidadosa da pseudo-refratariedade evita a prescrição de medicamentos desnecessários e o número de visitas excessivas.

Tratamento inapropriado

Tratamento farmacológico inapropriado é o principal

Palavras-chave

Hipertensão/tratamento, monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Tabela 1 - Fatores que contribuem para a hipertensão arterial refratária

Expansão volêmica

Ingestão excessiva de sódio

Retenção hídrica causada por doença renal crônica

Terapia diurética inadequada

Obesidade

Substâncias exógenas

Antiinflamatórios não-hormonais

Anticoncepcionais orais

Álcool

Corticosteróides

Esteróides anabólicos

Agentes simpatomiméticos (descongestionantes nasais, inibidores do apetite, cocaína)

Cafeína

Ciclosporina

Eritropoetina

Agentes quimioterápicos

Antidepressivos

Adaptado do Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure¹.

Tabela 2 - Causas secundárias de hipertensão arterial

Hiperaldosteronismo

Apnéia obstrutiva do sono

Doença renal crônica

Estenose da artéria renal

Feocromocitoma

Tumores do sistema nervoso central

Coarctação da aorta

Doenças tireóideas

responsável por hipertensão não-controlada e está frequentemente relacionado com inércia clínica, ou seja, falha do médico em intensificar a terapia quando a meta do tratamento não foi atingida. Um estudo retrospectivo conduzido com 7.253 hipertensos constatou que, em pacientes

Correspondência: Eduardo Pimenta •
933 19th Street South, Room 115 - Birmingham, AL, 35294 - EUA
E-mail: eduardo.pimenta@ccc.uab.edu
Artigo recebido em 3/4/07; revisado recebido em 3/4/07; aceito em 10/4/07.

Artigo de Revisão

portadores de hipertensão não-controlada, os médicos mais freqüentemente deixaram de instituir novas medicações ou não aumentaram a dose dos medicamentos receitados nas consultas anteriores². O desconhecimento das diretrizes de tratamento, a subestimação do risco cardiovascular (CV) e o uso de razões espúrias para evitar a intensificação da terapia, como a pressuposição por parte do médico de que o paciente não aceitará mais medicações, estão relacionados com a falha dos médicos em intensificar o tratamento^{3,4}.

Não-adesão ao tratamento

É comum pacientes com hipertensão arterial não tomarem rigorosamente os medicamentos receitados, e essa é uma causa freqüente de HAR⁵. Em geral, esse problema é mais comum no nível de atendimento primário do que entre pacientes atendidos por especialistas⁶⁻⁸. O custo do tratamento, um relacionamento médico-paciente deficiente, a necessidade de tomar diversos comprimidos e os efeitos adversos dos medicamentos são outras causas de não-adesão ao tratamento.

Efeito do avental branco

O efeito do avental branco, definido pela diferença entre os valores da PA aferida no consultório e a PA residencial ou obtida pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), pode ser calculado como a média da PA de consultório menos a média da PA na vigília obtida pela MAPA. Uma PA média de vigília <135/85 mmHg é considerada normal tanto para o método de monitorização ambulatorial quanto residencial. A prevalência do efeito do avental branco varia de 20% a 40% entre a população geral de pacientes hipertensos e pode ser ainda maior na HAR. A ocorrência do efeito do avental branco é mais comum em mulheres e idosos. Deve-se suspeitar desse fenômeno em pacientes com sintomas relacionados à hipotensão, na ausência de valores pressóricos baixos no consultório e em pacientes com PA de consultório alta sem lesão de órgãos-alvo⁹.

A monitorização residencial da PA e a MAPA são métodos importantes para avaliar pacientes com PA não-controlada no consultório e para descartar a existência de uma falsa refratariedade ao tratamento. As medidas obtidas por meio de monitorização ambulatorial e residencial podem evitar o tratamento excessivo e diminuir o número de visitas à clínica de pacientes com efeito do avental branco.

Fatores que contribuem para a HAR

Expansão volêmica

A expansão volêmica decorrente de dieta hipersódica, retenção de sódio secundária à DRC e/ou falta de uso adequado de diuréticos pode causar HAR¹⁰⁻¹². A avaliação do volume plasmático dos pacientes com HAR pode ajudar na seleção e determinação de doses mais adequadas dos medicamentos, como instituir ou intensificar o uso de diuréticos em pacientes com maior volemia ou vasodilatadores/inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) em pacientes com volemia normal e vasoconstrição. A medida da impedância

torácica pode ser útil nesse aspecto¹³. Um estudo prospectivo selecionou aleatoriamente 104 pacientes portadores de HAR para receber uma seleção de fármacos baseado nos parâmetros hemodinâmicos ou uma seleção de fármacos definida por um especialista em hipertensão. Os pacientes tratados com base nos parâmetros hemodinâmicos apresentaram taxas de controle pressórico significativamente mais elevadas do que os pacientes tratados com base na decisão do especialista (56% versus 33%)¹⁴.

Os diuréticos são a base do tratamento dos pacientes cuja pressão arterial não pode ser controlada com diversos agentes de outras classes de fármacos. Além disso, a redução do sal na alimentação é um bom tratamento auxiliar em pacientes com HAR, sobretudo porque aumenta a potência dos medicamentos anti-hipertensivos¹⁵. Alguns grupos de pacientes, como idosos, obesos, negros e portadores de DRC, tendem a ser mais sensíveis ao sal e a se beneficiar mais de uma dieta hipossódica.

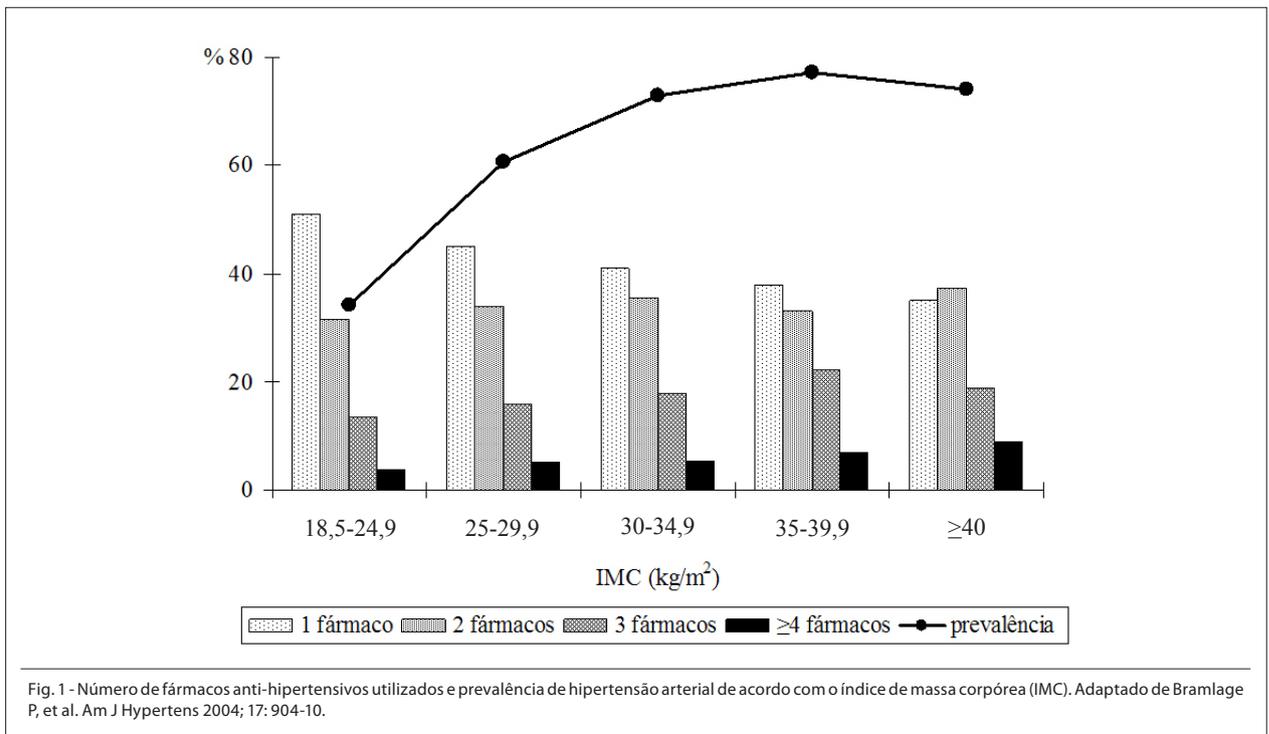
Obesidade

A obesidade é comum em pacientes com HAR. Dados do Framingham Heart Study mostraram que os pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² apresentavam 50% maior chance de apresentar PA não-controlada do que aqueles com IMC normal (<25 kg/m²)¹⁶. O estudo HYDRA, um estudo transversal realizado com 45.125 pacientes que procuraram atendimento primário, revelou que aqueles que tinham IMC >40 kg/m² apresentavam maior prevalência de hipertensão e risco 5,3 e 3,2 vezes maior de requerer o uso de quatro ou três medicamentos anti-hipertensivos, respectivamente, para controlar a PA, quando comparados com os pacientes com peso normal (IMC <25 kg/m²) (fig. 1)¹⁷. Maior retenção de sódio e água, ativação simpática e estimulação do SRAA aparentemente contribuem com o aumento da PA em indivíduos obesos¹⁸.

Substâncias exógenas

O uso de uma variedade de fármacos e outras substâncias exógenas pode estar associado à HAR (tab. 1). O questionamento sobre o uso dessas substâncias em pacientes com HAR é fundamental. A suspensão desses medicamentos pode reduzir ou até mesmo normalizar a PA em alguns pacientes com HAR.

Os antiinflamatórios não-hormonais (AINH), inclusive os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), são uma causa comum de PA não-controlada e de piora da função renal em pacientes hipertensos¹⁹⁻²¹. Os AINH parecem aumentar a PA por meio de retenção de sódio e água, provavelmente pela inibição das prostaglandinas vasodilatadoras intra-renais. Pacientes idosos e diabéticos são particularmente suscetíveis a esses eventos adversos. O Nurse's Health Study analisou prospectivamente o efeito dos analgésicos não-narcóticos sobre a PA em 51.630 enfermeiras normotensas com idade entre 44 e 69 anos, acompanhadas durante oito anos²². As mulheres que tomavam aspirina, paracetamol ou AINH com freqüência apresentaram um risco de 21%, 20% e 35% de desenvolver hipertensão arterial, respectivamente, em comparação com as que não usavam esses fármacos.

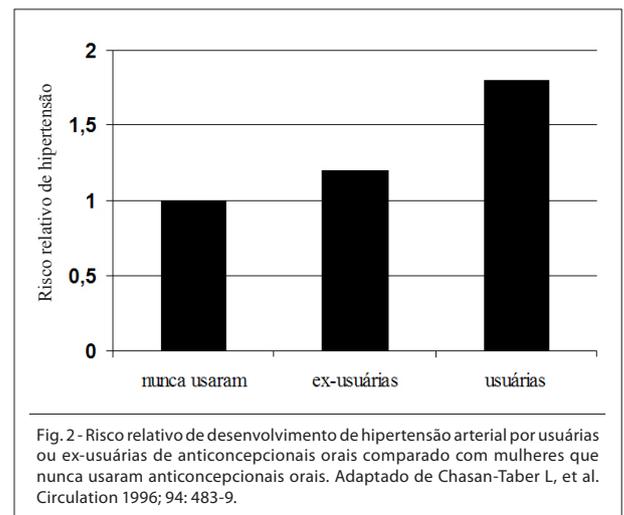


Esse estudo demonstrou claramente que a aspirina e o paracetamol, bem como os AINH convencionais, exercem importantes efeitos sobre a PA.

Todos os AINH parecem elevar a PA média e antagonizar os efeitos hipotensores dos anti-hipertensivos²³. Os inibidores seletivos da COX-2 também estão associados com elevação da pressão arterial. Uma metanálise de 45.451 pacientes incluídos em dezenove estudos clínicos randomizados e controlados demonstrou que os inibidores da COX-2 elevam a PA em até ~4/1 mmHg, quando estes foram comparados com placebo, e em até ~3/1 mmHg quando comparados com os AINH²⁴. Os efeitos hipertensores dos AINH e inibidores da COX-2 estão relacionados com a dose, e alguns agentes parecem exercer efeitos maiores do que outros. Por exemplo, no programa Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL), que selecionou aleatoriamente 34.701 portadores de osteoartrite e artrite reumatóide para receber etoricoxib ou diclofenaco, os pacientes no grupo etoricoxib foram retirados do estudo com maior freqüência por causa da hipertensão do que os pacientes no grupo diclofenaco²⁵. Dos inibidores seletivos da COX-2, o rofecoxib tende a elevar mais a PA do que o celecoxib em indivíduos normotensos e hipertensos²⁶. Se os pacientes hipertensos necessitarem de analgésicos, fármacos como o tramadol ou hidrocodona e o bloqueio nervoso são boas alternativas aos AINH ou inibidores da COX-2. Caso haja necessidade de AINH ou inibidores da COX-2, devem-se receitar as doses mínimas eficazes. É preciso perguntar a todos os pacientes hipertensos se eles estão usando medicamentos para controle da dor, a fim de evitar essa forma de HAR iatrogênica.

Os anticoncepcionais orais provocam pequenos aumentos na PA em toda a população de usuárias. Um pequeno número

dessas mulheres tem hipertensão franca e um número muito menor apresenta HAR^{27,28}. O Nurse's Health Study acompanhou prospectivamente 68.297 enfermeiras normotensas pré-menopáusicas durante quatro anos para monitorar o desenvolvimento de hipertensão²⁹. As enfermeiras que usavam anticoncepcionais orais apresentaram um risco 80% maior de desenvolver hipertensão quando comparadas com as que nunca tinham utilizado essa forma de contracepção, mas esse maior risco foi eliminado quase totalmente com a suspensão da medicação (fig. 2). Além disso, o uso de anticoncepcionais orais por mulheres portadoras de hipertensão arterial está associado com PA não-controlada. Um estudo transversal avaliou a associação entre anticoncepcionais orais e controle



Artigo de Revisão

pressórico em 171 mulheres hipertensas e constatou que as usuárias de anticoncepcionais orais tinham pior controle da PA e tendiam a ter hipertensão mais grave do que as que utilizavam outros métodos anticoncepcionais ou não usavam anticoncepcionais³⁰. Os anticoncepcionais orais combinados (estrogênio + progestina) são mais freqüentemente associados com aumentos da PA do que os que contêm apenas progestina. As progestinas têm atividade antiminerlocorticóide que pode ser responsável por suas ações hipotensoras ou neutras em relação à PA. Combinada com estradiol, a drospirenona, uma nova progestina de quarta geração, reduz a PA³¹. Com base nesses e em outros dados, recomenda-se o uso de anticoncepcionais orais contendo apenas progestina para mulheres com hipertensão arterial estabelecida.

A Organização Mundial da Saúde (OMS)³² e o American College of Obstetrics and Gynecology³³ recomendam o uso de anticoncepcionais orais combinados contendo baixas doses de estrogênio para mulheres que não têm doença cardiovascular e nem apresentam os principais fatores de risco, inclusive hipertensão. Os anticoncepcionais orais que contêm apenas progestina, inclusive dispositivos intra-uterinos, são recomendados para mulheres com doença cardiovascular estabelecida, alto risco cardiovascular, enxaquecas com sinais neurológicos focais ou história de doença tromboembólica.

A terapia de reposição hormonal tem efeitos mínimos sobre a PA e não é contra-indicada para mulheres normotensas ou hipertensas. No entanto, é preciso medir a pressão arterial de todas as mulheres hipertensas submetidas à terapia hormonal logo no início do tratamento e depois em intervalos de três a seis meses, dependendo da dificuldade de controle³⁴.

O consumo excessivo de álcool aumenta o risco de desenvolver hipertensão não-controlada. Em uma análise transversal, os homens que consumiam uma quantidade excessiva de álcool (≥ 4 doses por dia) tinham 50% a mais de chance de apresentar controle deficiente da PA³⁵. Um estudo prospectivo, que investigou o efeito de um mês de abstinência de álcool sobre a PA de 24 horas em bebedores inveterados, documentou uma redução média de 7,2 mmHg na PA sistólica (PAS) de 24 horas e 6,6 mmHg na PA diastólica (PAD) de 24 horas³⁶. A prevalência de hipertensão entre os participantes do estudo diminuiu de 42% para 12%. Recomenda-se moderação no consumo de álcool (≤ 2 doses por dia) como uma modificação no estilo de vida na população em geral, especialmente em pacientes hipertensos, e abstinência total para os bebedores inveterados.

Outras substâncias exógenas que contribuem para a hipertensão, como corticosteróides, agentes simpatomiméticos, eritropoetina e antidepressivos, devem ser evitadas em pacientes com PA elevada e, se possível, suspensas por completo nos pacientes com PA não-controlada. Em indivíduos que precisam dessas substâncias, podem ser necessárias avaliações mais freqüentes da PA e maiores doses e/ou número de medicamentos anti-hipertensivos.

Hipertensão secundária

A prevalência de hipertensão secundária é maior em pacientes com HAR do que na população hipertensa em geral. As causas secundárias mais comuns de HAR são

hiperaldosteronismo, doença renal crônica, estenose da artéria renal e apnéia obstrutiva do sono (tab. 2). A prevalência de hipertensão secundária aumenta com a idade, sobretudo pela maior incidência de doença renal crônica, apnéia obstrutiva do sono e estenose da artéria renal.

Hiperaldosteronismo

A síndrome de excesso de aldosterona foi descrita pela primeira vez por Jerome Conn, em 1955, em uma paciente com hipopotassemia, hipertensão grave e tumor adrenal³⁷. Entretanto, o conceito moderno de hiperaldosteronismo difere do aldosteronismo primário clássico. Não são mais necessários hipopotassemia e tumores adrenais para diagnosticar hiperaldosteronismo. Na verdade, uma porcentagem substancial de pacientes com hiperaldosteronismo tem níveis normais de potássio. Na experiência de nosso grupo, 50% dos portadores de hiperaldosteronismo e HAR têm concentração normal de potássio ou nunca precisaram de suplementação de potássio³⁸.

Sabe-se agora que o hiperaldosteronismo é a causa mais freqüente de hipertensão secundária e que contribui para a resistência ao tratamento³⁹⁻⁴⁵. Entre pacientes não-tratados, a prevalência de hiperaldosteronismo aumenta de acordo com a gravidade da hipertensão: 2% em pacientes com hipertensão do estágio 1, 8% em pacientes com hipertensão do estágio 2 e 13% em pacientes com hipertensão do estágio 3³⁹. A prevalência de hiperaldosteronismo é ainda maior em pacientes com HAR, variando de 17% a 22% em diversos estudos⁴⁶⁻⁴⁹. Em uma avaliação prospectiva dos pacientes encaminhados à nossa clínica especializada para tratamento de HAR, 18 de 88 (20%) pacientes apresentavam hiperaldosteronismo baseado na atividade da renina plasmática suprimida e elevada excreção urinária de aldosterona em 24 horas na vigência de uma dieta hipersódica⁴⁶.

Tendo em vista sua alta prevalência nesse grupo de pacientes, todos os portadores de HAR, mesmo os com potássio normal, devem ser avaliados para hiperaldosteronismo. Um diagnóstico inicial de excesso de aldosterona pode ser feito pela detecção de níveis elevados de aldosterona plasmática e urinária na presença de atividade da renina plasmática suprimida. A relação aldosterona/renina (RAR) apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para servir como teste eficaz para triagem de hiperaldosteronismo. Embora os valores exatos do teste de RAR variem bastante entre os estudos, o seu valor preditivo negativo é suficiente para que uma RAR baixa (< 20 , quando a aldosterona plasmática é expressa em ng/dl e a atividade da renina plasmática é expressa em ng/ml/min) exclua de forma confiável o diagnóstico de hiperaldosteronismo. A especificidade da RAR é menos confiável, de modo que uma RAR elevada ($> 20-30$) sugere, mas não diagnostica, a existência de hiperaldosteronismo. Conseqüentemente, uma RAR elevada levanta suspeitas desse quadro, mas o diagnóstico precisa ser confirmado.

Uma maior taxa de excreção urinária de aldosterona em 24 horas confirma o diagnóstico de hiperaldosteronismo em pacientes com hipertensão arterial⁵⁰. Como uma primeira abordagem, podem-se determinar a RAR, a excreção urinária de aldosterona em 24 horas e a concentração de sódio em pacientes com dietas normais. (A determinação da aldosterona

e do sódio feitas com a mesma amostra de urina requer o uso de conservante não-salino, como o ácido acético.) Se as excreções de aldosterona e sódio estiverem altas ($\geq 12 \mu\text{g}/24\text{h}$ e $\geq 200 \text{ mEq}/24\text{h}$, respectivamente), indicando ingestão elevada crônica de sal, não é necessário adicionar sobrecarga salina para confirmar o diagnóstico de hiperaldosteronismo (fig. 3). Quando a aldosterona está elevada mas o sódio está baixo ($< 200 \text{ mEq}/24\text{h}$) na primeira amostra, repetimos a coleta de urina após suplementação oral de sal suficiente para aumentar a concentração de sódio $\geq 200 \text{ mEq}/24\text{h}$.

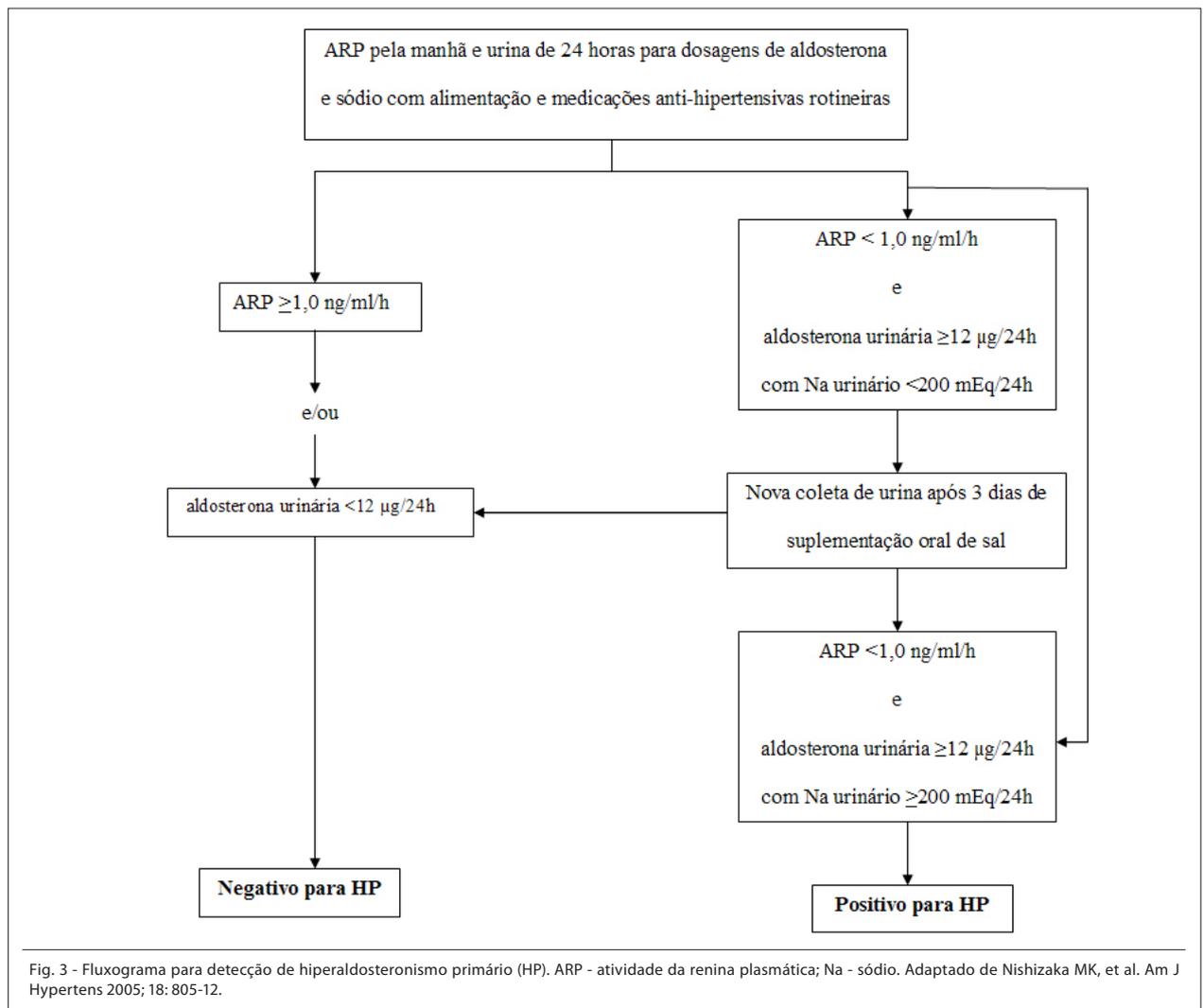
Após a confirmação de hiperaldosteronismo pelos exames bioquímicos, recomenda-se a realização de tomografia computadorizada com cortes finos para tentar identificar a presença de tumores da supra-renal. Mesmo quando o diagnóstico de hiperaldosteronismo é confirmado pelos exames bioquímicos, as imagens tomográficas têm pouca especificidade para a identificação de adenoma, e a coleta seletiva de veias supra-renais pode confirmar ou excluir uma lateralização na excreção de aldosterona compatível com adenoma unilateral. Em pacientes com adenoma unilateral, deve-se analisar a possibilidade de adrenalectomia

laparoscópica. Para pacientes com contra-indicação à cirurgia ou que não têm tumores, o tratamento com antagonistas dos receptores mineralocorticóides promovem a redução da PA e a regressão das lesões em órgãos-alvo.

Apnéia obstrutiva do sono

A apnéia obstrutiva do sono (AOS), caracterizada por esforço respiratório preservado e aumentado com oclusão parcial ou total das vias aéreas superiores, é um achado comum em pacientes com HAR^{51,52}. A AOS está fortemente relacionada com HAR e é capaz de prever hipertensão em indivíduos normotensos^{53,54}. Um estudo sobre registros polissonográficos noturnos realizados em 41 portadores de HAR não-selecionados constatou a presença de AOS, definida como índice de apnéia-hipopnéia ≥ 10 eventos por hora, em 83% dos pacientes⁵⁵. A prevalência e a gravidade do quadro foram significativamente maiores em homens do que em mulheres com HAR. Nossa clínica relatou que 85% dos pacientes com HAR têm AOS, definida como índice de apnéia-hipopnéia ≥ 5 eventos por hora⁵².

Existe uma associação entre excesso de aldosterona,



Artigo de Revisão

obesidade e AOS^{56,57}. A estimulação da liberação de aldosterona pela gordura visceral, retenção excessiva de sódio pela ativação simpática e hipoxemia são possíveis mecanismos relacionados com essa associação⁵⁶. Os pacientes com hipertensão arterial e AOS têm atividade simpática aumentada, indicando que a hipoxemia intermitente poderia contribuir para a ativação adrenérgica⁵⁸. Obesidade e/ou distúrbios respiratórios do sono também podem estimular a glândula supra-renal a produzir quantidades inapropriadas de aldosterona. Entretanto, os mecanismos pelos quais a AOS poderia levar à hipertensão ainda não foram totalmente elucidados (fig. 4).

A utilização de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é o tratamento de referência para AOS. No entanto, o papel da CPAP no tratamento da hipertensão ainda não foi bem estabelecido. Embora não seja possível inferir a relação de causa e efeito entre AOS e HAR, pacientes com HAR e AOS devem ser tratados com CPAP e incentivados a emagrecer. Os resultados da cirurgia orofaríngea para tratamento de apnéia obstrutiva do sono são inconsistentes.

Doença renal crônica

A DRC é uma causa comum de HAR e uma conseqüência

de controle insuficiente da PA ao longo do tempo. A retenção hídrica, ativação excessiva do SRAA e o uso concomitante de medicamentos estão relacionados com a refratariedade ao tratamento dos pacientes com DRC (fig. 5)⁵⁹.

A taxa de filtração glomerular estimada deve ser calculada em todos os pacientes com HAR por meio da equação desenvolvida pelo estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ou pela equação de Cockcroft-Gault, uma vez que a creatinina sérica não é um marcador confiável de DRC, sobretudo em pacientes idosos⁶⁰. A presença e a quantificação de albumina na urina também devem ser avaliadas. A diminuição da ingestão de sal é importante para reduzir a expansão volêmica em pacientes com DRC. Os diuréticos de alça reduzem a volemia e facilitam o controle pressórico em pacientes com clearance de creatinina <30 ml/min. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são indicados para pacientes com DRC de leve a grave, principalmente na presença de micro ou macroalbuminúria. O bloqueio do SRAA em portadores de DRC reduz o risco cardiovascular, melhora o controle da PA e reduz a proteinúria e a progressão para doença renal

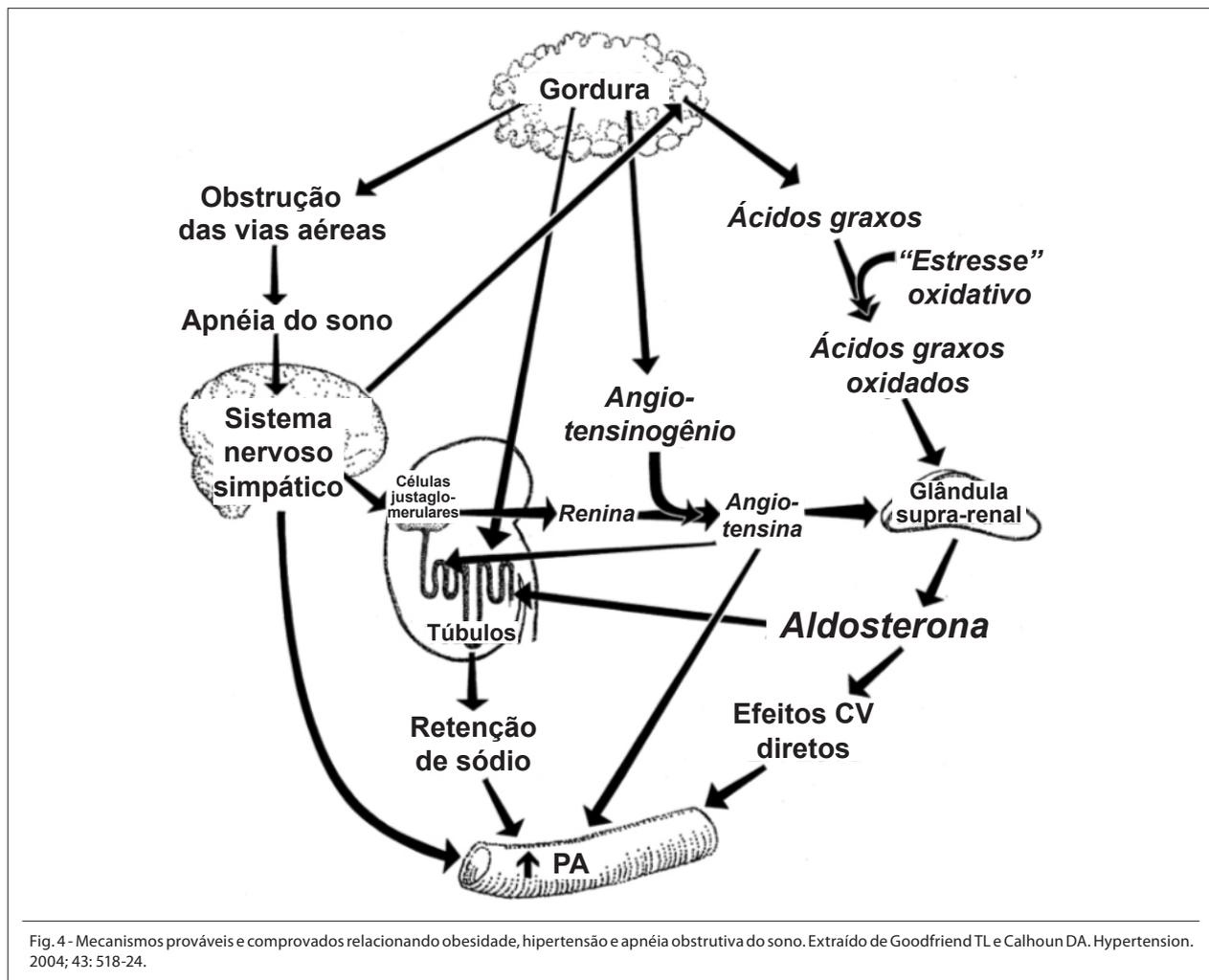
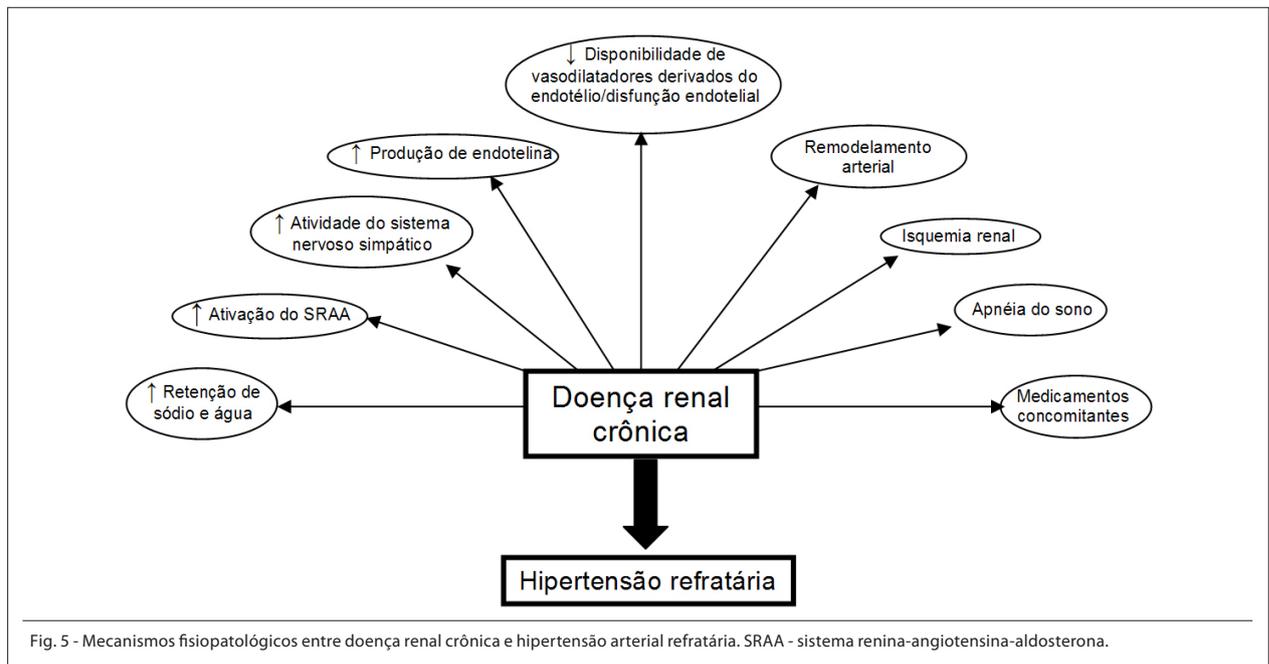


Fig. 4 - Mecanismos prováveis e comprovados relacionando obesidade, hipertensão e apnéia obstrutiva do sono. Extraído de Goodfriend TL e Calhoun DA. Hypertension. 2004; 43: 518-24.



terminal⁶¹. Reduções transitórias e geralmente limitadas na taxa de filtração glomerular podem ocorrer após o início da terapia com inibidores da ECA ou BRA e não são fatores para interromper a terapia.

Estenose da artéria renal

A doença renovascular é um achado comum em hipertensos com múltiplos fatores de risco e doença aterosclerótica extra-renal, sobretudo em pacientes com HAR^{62,63}. Aproximadamente 10% dos casos de estenose da artéria renal são atribuídos à displasia fibromuscular, e a maior parte desses pacientes é do sexo feminino, tem menos de 50 anos e é tratada com sucesso com revascularização renal⁶⁴.

A grande maioria (90%) das lesões de artéria renal tem etiologia aterosclerótica e a sua prevalência aumenta com a idade^{65,66}. Os pacientes com HAR e doença aterosclerótica ou função renal em declínio ou história de edema agudo de pulmão têm maior probabilidade de apresentar doença arterial renal aterosclerótica e devem ser submetidos a angiorressonância magnética ou Doppler das artérias renais. A opção de tratamento para lesões renais ateroscleróticas é controversa, pois não existem fortes evidências a favor nem do tratamento clínico nem da revascularização para controle pressórico e preservação da função renal^{67,68}. CORAL é um grande estudo clínico randomizado que ainda está em andamento e cujo objetivo é comparar os efeitos do tratamento clínico otimizado isoladamente com a revascularização da artéria renal com stent mais o tratamento clínico otimizado⁶⁹. Esse estudo avaliará os desfechos cardiovasculares e renais em pacientes hipertensos com estenose aterosclerótica da artéria renal. Os pacientes com HAR devem ser submetidos a exames para detecção de estenose da artéria renal e encaminhados para revascularização se a anatomia da(s) lesão(ões) for(em) apropriada(s) e a PA não puder ser controlada com o

tratamento clínico. O implante de stent endovascular é melhor que a angioplastia com balão para lesões ateroscleróticas da artéria renal⁷⁰.

Feocromocitoma

A prevalência de feocromocitoma na população hipertensa em geral é baixa (de 0,1% a 0,6%)^{71,72}, mas o diagnóstico e o tratamento dessa doença são importantes em virtude da hipertensão de difícil controle, da possibilidade de desencadear crise hipertensiva se o tumor for estimulado e da possibilidade de o tumor ser maligno. Cefaléia, palpitação e sudorese são os achados mais comuns, mas a apresentação clínica do feocromocitoma é muito variável⁷³. O feocromocitoma está associado a um aumento da variabilidade pressórica decorrente das flutuações nos níveis de norepinefrina secretada pelo tumor.

Todos os pacientes com HAR e sintomas típicos de feocromocitoma devem ser avaliados para detectar a sua presença. As mulheres gestantes com sintomas e sinais sugestivos antes de vinte semanas de gestação devem ter o diagnóstico de feocromocitoma afastado em razão da alta morbidade e mortalidade materna e fetal⁷⁴. A dosagem de metanefrinas plasmáticas livre é o melhor exame para rastreamento, com alta sensibilidade (99%) e especificidade (82%)⁷³. A remoção cirúrgica é o tratamento mais apropriado.

Tratamento da HAR

O tratamento de pacientes com HAR inclui a eliminação dos fatores que contribuem para esse quadro, o tratamento apropriado das causas secundárias e a combinação eficaz de diversos medicamentos. As terapias não-medicamentosas, como perda de peso, exercício físico, redução do sal na dieta e moderação no consumo de álcool, devem ser

Artigo de Revisão

encorajadas em todos os pacientes. É preciso suspender o uso de substâncias que interferem no tratamento ou reduzir suas doses o máximo possível.

Os fatores relacionados à baixa adesão terapêutica precisam ser avaliados. Conversar com o paciente sobre o custo e os efeitos adversos dos medicamentos, o número de comprimidos e os objetivos do tratamento pode aumentar a adesão. Equipes multidisciplinares formadas por enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas e educadores físicos podem melhorar os resultados do tratamento⁷⁵.

Tratamento farmacológico

Doses máximas de combinações apropriadas de fármacos, como um inibidor da ECA ou BRA, um bloqueador dos canais de cálcio e um diurético tiazídico, costumam ser bastante eficazes e bem toleradas. Os pacientes com HAR geralmente não apresentam sinais clínicos de retenção hídrica, e uma terapêutica diurética eficaz é essencial para o controle da pressão arterial^{6,13}. Os diuréticos tiazídicos de ação prolongada, como a clortalidona, são eficazes na maioria dos portadores de HAR. Os diuréticos de alça são preferíveis para os pacientes com DRC se o clearance de creatinina for inferior a 30 ml/min. A furosemida tem uma ação relativamente curta e deve ser prescrita pelo menos duas vezes ao dia, com monitorização rigorosa dos níveis séricos de potássio.

Os antagonistas dos receptores mineralocorticóides promovem uma redução adicional significativa da PA em pacientes com HAR, independentemente dos níveis de aldosterona/renina (fig. 6)^{38,76-78}. Nosso grupo descreveu o efeito de uma dose baixa (de 12,5 a 25 mg/dia) de espironolactona em pacientes com PA não-controlada tratados com uma média de quatro classes de fármacos anti-hipertensivos, incluindo um inibidor da ECA ou BRA e um diurético³⁸. Após seis meses de acompanhamento, a PAS foi reduzida em até 25 mmHg e a PAD em até 12 mmHg. As reduções da PA foram semelhantes em pacientes com e sem hiperaldosteronismo, e os valores basais de aldosterona e renina não foram preditores da resposta hipotensora à espironolactona. O benefício também foi semelhante em brancos e em negros. Dados do Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT) também demonstraram um efeito hipotensor significativo da espironolactona como quarto agente terapêutico. A adição de espironolactona ao tratamento anti-hipertensivo reduziu a PAS e a PAD em até 21,9 e 9,5 mmHg, respectivamente⁷⁸.

De modo geral, a espironolactona foi bem tolerada nesses estudos, embora tenha ocorrido mastalgia em cerca de 10% dos homens. A eplerenona, um antagonista dos receptores mineralocorticóides mais específico, é mais bem tolerada do que a espironolactona, com menor incidência de mastalgia, ginecomastia, disfunção sexual e irregularidades menstruais,

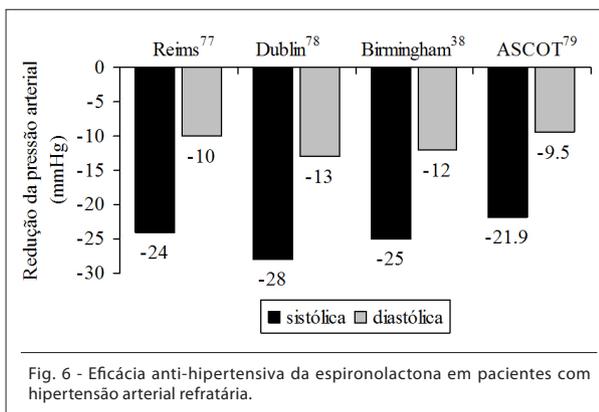


Fig. 6 - Eficácia anti-hipertensiva da espironolactona em pacientes com hipertensão arterial refratária.

e demonstrou eficácia na redução da PA⁷⁹.

A ocorrência de hiperpotassemia, com ou sem insuficiência renal aguda, foi rara, apesar do uso concomitante de inibidor da ECA ou BRA. Pacientes idosos, portadores de DRC ou diabetes apresentam maior risco de hiperpotassemia. Os níveis séricos de potássio e creatinina devem ser monitorados em pacientes tratados com antagonistas dos receptores mineralocorticóides, sobretudo se eles estiverem recebendo terapia concomitante com um inibidor da ECA ou BRA. O uso de suplementos de potássio ou substitutos de sal que contêm potássio deve ser suspenso ou reduzido ao iniciar a terapia com antagonistas dos receptores mineralocorticóides.

Conclusão

A HAR, definida como pressão arterial não-controlada apesar do uso de pelo menos três classes de medicamentos anti-hipertensivos, é um problema cada vez mais freqüente. Hiperaldosteronismo, obesidade, expansão volêmica e AOS são achados bastante comuns em pacientes com HAR. Os antagonistas dos receptores mineralocorticóides são uma opção terapêutica eficaz para o tratamento de HAR, mesmo que não tenha sido detectado excesso de aldosterona.

Potencial conflito de Interesses

Declaração: O dr. Pimenta não tem conflitos de interesse. O dr. Calhoun atuou como consultor da Novartis e recebeu apoio financeiro da Novartis, Merck, Astra-Zeneca e Encysive Pharmaceuticals. O dr. Oparil é membro do Conselho Diretor da Encysive Pharmaceuticals. Ele recebeu apoio do Abbott Laboratories, Astra-Zeneca, Aventis, Biovail, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers-Squibb, Forest Laboratories, GlaxoSmithKline, Novartis, Merck & Co, Pfizer, Sankyo Pharma, Sanofi-Synthelabo, Schering-Plough e atuou como consultor do Bristol Myers-Squibb, Daiichi Sankyo, Merck & Co, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis e The Salt Institute.

Referências

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection,

evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-52.

2. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the healthy people 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*. 2006; 47: 345-51.
3. Fine LJ, Cutler JA. Hypertension and the treating physician: understanding and reducing therapeutic inertia. *Hypertension*. 2006; 47: 319-20.
4. Phillips LS, Branch WT Jr, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Galina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 825-43.
5. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353: 487-97.
6. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR, for the RUSH Unity Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 619-26.
7. Bansal N, Tendler BE, White WB, Mansoor GA. Blood pressure control in the hypertension clinic. *Am J Hypertens*. 2003; 16: 878-80.
8. Mancía G, Pessina AC, Trimarco B, Grassi G, for the SILVIA Study Group. Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice. *J Hypertens*. 2004; 22: 2387-96.
9. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit*. 2003; 8: 181-5.
10. Dustan HP, Tarazi RC, Bravo EL. Dependence of arterial pressure on intravascular volume in treated hypertensive patients. *N Engl J Med*. 1972; 286: 861-6.
11. Finnerty FA Jr, Davidov M, Mroczek WJ, Gavrilovich L. Influence of extracellular fluid volume on response to antihypertensive drugs. *Circ Res*. 1970; 27: 71-82.
12. Haddy FJ. Role of dietary salt in hypertension. *Life Sci*. 2006; 79: 1585-92.
13. Ventura HO, Taler SJ, Strobeck JE. Hypertension as a hemodynamic disease: the role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic, and therapeutic decision making. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 26-435.
14. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002; 39: 982-8.
15. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. DOI:10.1002/14651858.CD004937.
16. 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.
17. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 904-10.
18. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003; 41: 625-33.
19. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens*. 2006; 24: 1457-69.
20. Gaziano JM. Nonnarcotic analgesics and hypertension. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 10-6E.
21. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther*. 2000; 7: 63-74.
22. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension*. 2002; 40: 604-8.
23. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994; 121: 289-300.
24. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 490-6.
25. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006; 368: 1771-81.
26. Wolfe F, Zhao S, Reynolds M, Pettitt D. Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. *J Rheumatol*. 2004; 31: 1143-51.
27. Prentice RL. On the ability of blood pressure effects to explain the relation between oral contraceptives and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol*. 1988; 127: 213-9.
28. Rosenthal T, Oparil S. Oral contraceptives, hormones replacement therapy, and hypertension. In: Lip G, Hall J eds. *Comprehensive hypertension*. New York: Elsevier/Mosby. 2007. In press.
29. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996; 94: 483-9.
30. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception*. 2003; 67: 19-24.
31. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17 β -estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension*. 2006; 48: 246-53.
32. World Health Organization. *Low dose combined oral contraceptives. In: Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use*. 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 1453-72.
34. Pimenta E, Oparil S. Gender and blood pressure. In: Izzo JL Jr, Sica D, Black HR (eds). *Hypertension primer*. 4th ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins. 2007. In press.
35. de Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, Larabi L, Lauwers-Cances V, Maitre A, et al. Socioeconomic inequalities in hypertension prevalence and care. The IHPAF Study. *Hypertension*. 2002; 39: 1119-25.
36. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999; 33: 653-7.
37. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med*. 1955; 45: 3-17.
38. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003; 16: 925-30.
39. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003; 42: 161-5.
40. Rayner BL, Opie LH, Davidson JS. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J*. 2000; 90: 394-400.
41. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1863-7.
42. Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 311-5.
43. Rayner BL, Myers JE, Opie LH, Trinder YA, Davidson JS. Screening for primary aldosteronism-normal ranges for aldosterone and renin in three South African population groups. *S Afr Med J*. 2001; 91: 594-9.
44. Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet*. 1999; 353: 40.
45. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF Jr. Prevalence of

Artigo de Revisão

- primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2854-9.
46. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002; 40: 892-6.
47. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 699-705.
48. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004; 22: 2217-26.
49. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens.* 2003; 17: 349-52.
50. Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2: 198-208.
51. Martinez-Garcia MA, Gomez-Aldaravi R, Gil-Martinez T, Soler-Cataluna JJ, Bernacer-Alpera B, Roman-Sanchez P. Sleep-disordered breathing in patients with difficult-to-control hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42: 14-20.
52. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007; 131: 453-9.
53. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA.* 2000; 283: 1829-36.
54. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1378-84.
55. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001; 19: 2271-7.
56. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension.* 2004; 43: 518-24.
57. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest.* 2004; 125: 112-7.
58. Grassi GG, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation of obesity. *Hypertension.* 2005; 46: 321-5.
59. Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney Int.* 2006; 69: 967-73.
60. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 137-47.
61. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005; 366: 2026-33.
62. Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA, Auda WS, Calhoun DA, Coffey CS, et al. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. *J Hypertens.* 2003; 21: 1157-62.
63. Tumelero RT, Duda NT, Tognon AP, Thiesen M. Prevalence of renal artery stenosis in 1,656 patients who have undergone cardiac catheterization. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87: 248-53.
64. Birrer M, Do DD, Mahler F, Triller J, Baumgartner I. Treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with balloon angioplasty: a prospective follow-up study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 23: 146-52.
65. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 431-42.
66. White, CJ. Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation.* 2006; 113: 1464-73.
67. Textor SC. Progressive hypertension in a patient with "incidental" renal artery stenosis. *Hypertension.* 2002; 40: 595-600.
68. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation.* 2005; 112: 1362-74.
69. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, Steffes M, Cohen DJ, Jaff M, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J.* 2006; 152: 59-66.
70. White CJ. Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation.* 2006; 113: 1464-73.
71. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general medicine outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004; 27: 193-202.
72. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med.* 1987; 147: 1289-93.
73. Lenders JW, Eisenhofer G, Manelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005; 366: 665-75.
74. Grodski S, Jung C, Kertes P, Davies M, Banting S. Pheochromocytoma in pregnancy. *Intern Med J.* 2006; 36: 604-6.
75. Goessens BM, Visseren FL, Olijhoek JK, Eikelboom BC, van der Graaf Y. Multidisciplinary vascular screening program modestly improves treatment of vascular risk factors. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; 19: 429-35.
76. 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.
77. Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, Feely J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the anti-hypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens.* 2005; 18: 1631-5.
78. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007; 49: 839-45.
79. Flack JM, Oparil S, Pratt JH, Roniker B, Garthwaite S, Kleiman JH, et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1148-55.