


## Hipertensão resistente e refratária: duas faces de uma mesma doença?

Resistant and refractory hypertension: two sides of the same disease?

### Autores

Elizabeth Silaid Muxfeldt<sup>1,2</sup> 

Bernardo Chedier<sup>1,2</sup>

Cibele Isaac Saad Rodrigues<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Pós-Graduação em Clínica Médica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Estácio de Sá, Curso de Medicina, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup> Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Departamento de Medicina, Sorocaba, SP, Brasil.

Data de submissão: 20/05/2018.

Data de aprovação: 05/09/2018.

### Correspondência para:

Cibele Isaac Saad Rodrigues.  
E-mail: cibelesr@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0108

### RESUMO

A Hipertensão Arterial Refratária (HARf) representa um fenótipo extremo da hipertensão arterial resistente (HAR), sendo considerada a falência ao tratamento apesar do uso de 5 ou mais classes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético tiazídico de longa ação e um antagonista mineralocorticoide. A HAR é comum (10-20%) entre os hipertensos em geral, sendo decorrente de hiperatividade do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e retenção hidrossalina. Aqueles com HARf correspondem a 5-8% dos resistentes e parecem sofrer maior influência catecolaminérgica. Os resistentes tendem a ter maior idade, ao sobrepeso e à obesidade. Comorbidades incluem diabetes, apneia obstrutiva do sono e status de hiperaldosteronismo. Refratários são afro-americanos em maior proporção, mais jovens e, predominantemente, mulheres. Ambos são fortemente associados à elevada albuminúria, HVE, doenças cardio e cerebrovasculares, além da doença renal crônica. O fenômeno do jaleco branco parece ser mais evidente nos resistentes. Quanto ao tratamento, a intensificação da terapia diurética está indicada nos resistentes, enquanto na HARf, a falência à terapia impõe novas alternativas de tratamento (“simpaticolíticas”). Em conclusão, tanto a HAR quanto a HARf constituem-se desafios na prática clínica e devem ser abordadas como entidades clínicas distintas por profissionais especialistas que identifiquem comorbidades e venham a prover um tratamento específico, diversificado e individualizado.

**Palavras-chave:** Hipertensão Resistente; Hipertensão Refratária; Sistema Nervoso Simpático; Hiperaldosteronismo.

### ABSTRACT

Refractory hypertension (RfH) is an extreme phenotype of resistant hypertension (RH), being considered an uncontrolled blood pressure besides the use of 5 or more antihypertensive medications, including a long-acting thiazide diuretic and a mineralocorticoid antagonist. RH is common, with 10-20% of the general hypertensives, and its associated with renin angiotensin aldosterone system hyperactivity and excess fluid retention. RfH comprises 5-8% of the RH and seems to be influenced by increased sympathetic activity. RH patients are older and more obese than general hypertensives. It is strongly associated with diabetes, obstructive sleep apnea, and hyperaldosteronism status. RfH is more frequent in women, younger patients and Afro-americans compared to RFs. Both are associated with increased albuminuria, left ventricular hypertrophy, chronic kidney diseases, stroke, and cardiovascular diseases. The magnitude of the white-coat effect seems to be higher among RH patients. Intensification of diuretic therapy is indicated in RH, while in RfH, therapy failure imposes new treatment alternatives such as the use of sympatholytic therapies. In conclusion, both RH and RfH constitute challenges in clinical practice and should be addressed as distinct clinical entities by trained professionals who are capable to identify comorbidities and provide specific, diversified, and individualized treatment.

**Keywords:** Resistant Hypertension, Refractory Hypertension; Sympathetic Nervous System; Hyperaldosteronism.

### INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial resistente (HAR) vem sendo estudada em diferentes

populações desde o fim do século passado. No entanto, somente em 2008 foi publicada, pela *American Heart Association*, a



primeira diretriz sobre o tema, que uniformizou a sua definição, estabeleceu os principais fatores de risco e causas secundárias e sistematizou a abordagem diagnóstica e terapêutica desses pacientes.<sup>1</sup> Desde então, vários estudos têm demonstrado a alta morbimortalidade associada à HAR, resultando na proposta de novos esquemas terapêuticos (com a inclusão definitiva da *espironolactona* como quarta droga), além de terapias intervencionistas em busca de um controle pressórico mais adequado.

Na tentativa de definir um perfil de pacientes de maior risco e que, portanto, mais se beneficiariam dessas novas terapias, surgiu em 2012 a definição Hipertensão Arterial Refratária (HARf).<sup>2</sup> Esses indivíduos seriam aqueles com pior controle pressórico e possivelmente pior prognóstico cardiovascular.

A despeito de a via final comum da hipertensão arterial (HA) envolver, sobretudo, os processos de retenção hidrossalina e de aumento do tônus simpático, a literatura corrente tem sugerido, em âmbito global, a existência de diversos fenótipos com variáveis clínicas e prognósticas presuntivamente distintas, em um espectro que varia desde a HA de fácil controle até a HAR e, mais recentemente, a HARf.<sup>2</sup>

Nessa perspectiva, conquanto a HARf represente um fenótipo extremo da HAR, estudos recentes têm apontado para dicotomias em sua fisiopatogenia, com destaque para a tendência de que a primeira seja atribuída majoritariamente a uma atividade simpática exacerbada e a segunda, a uma inapropriada retenção hidrossalina decorrente da hiperatividade do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.<sup>3-6</sup> Desse modo, muito embora sejam interpretadas de forma pragmática em um *continuum*, torna-se imperativa, sobretudo na era pós-antagonistas de receptores mineralocorticoides,<sup>7-9</sup> uma adequada compreensão da prevalência de HARf nas diferentes populações, bem como das suas diferenças clínicas e prognósticas nos casos de hipertensos resistentes.

## DISCUSSÃO

### DA DEFINIÇÃO

HAR é definida como a pressão arterial (PA) de consultório não controlada, apesar do uso de 3 ou mais anti-hipertensivos em doses otimizadas e com diferentes mecanismos de ação, preferencialmente incluindo um diurético apropriado à função renal, ou ainda pacientes com PA controlada em uso de 4 ou mais drogas.<sup>1,10</sup>

Em paralelo, a definição de HARf vem evoluindo desde 2012,<sup>2</sup> sendo atualmente considerada como a falência no controle pressórico de consultório, apesar do uso de 5 ou mais classes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético tiazídico de longa ação (preferencialmente a clortalidona) ou de alça, de acordo com o ritmo de filtração glomerular estimado, além de um antagonista do receptor mineralocorticóide (como a espironolactona) como quarta droga.<sup>7</sup>

### DA EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de HAR, a partir da avaliação multicêntrica de diversas coortes, é estimada entre 10-20% dos indivíduos tratados.<sup>11-14</sup> O aumento da prevalência contrasta com a melhora no controle pressórico nos últimos 30 anos, porém se explica pelo envelhecimento progressivo da população e pela pandemia da obesidade.<sup>15</sup> Análises que excluam a pseudoresistência são necessárias para elucidar a verdadeira prevalência de HAR.<sup>8,16</sup> No Brasil, o Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA), em uma coorte de mais de 15.000 indivíduos entre 35 e 74 anos, encontrou uma prevalência de HAR de 11%.<sup>17</sup>

Por sua vez, a prevalência de hipertensos refratários tem sido estimada por um número limitado de estudos, merecendo destaque a análise prospectiva realizada por Dudenbostel,<sup>18</sup> que a reportaram como em torno de 5% dentre os hipertensos resistentes encaminhados a um centro clínico de referência. Adicionalmente, no estudo REGARDS<sup>19</sup> foram descritas taxas semelhantes (3,6%) entre os resistentes controlados e não controlados, destacando a sua baixa prevalência (0,5%) quando comparados a todos os indivíduos hipertensos. Recentemente, a avaliação do registro espanhol de MAPA (*Spanish Ambulatory BP Monitoring Registry*) mostrou uma prevalência de hipertensos refratários de 8% entre os resistentes (16,9%).<sup>20</sup>

### DOS MECANISMOS

A HAR é imputada majoritariamente à hiperatividade do SRAA e seu conseqüente excesso de retenção hidrossalina, o que é sugerido pelo impacto que a terapia diurética desempenha na redução dos níveis pressóricos de modo proporcional à depleção do volume intravascular efetivo.<sup>21</sup> Esse mecanismo parece ser multifatorial, sendo proporcional à idade; presença de doenças como obesidade, doença renal crônica estabelecida e diabetes; raça afro-americana; consumo excessivo de sódio na dieta e, sobremaneira, ao *status* de hiperaldosteronismo.<sup>22</sup>

Em contraste, a HARf seria menos volume-dependente, já que, por definição, seu tratamento com associação de drogas diuréticas é falho em atingir os alvos pressóricos estabelecidos.<sup>4,5</sup> Dessa forma, os refratários parecem sofrer maior influência catecolaminérgica, apresentando menores níveis de aldosterona plasmática e também menor excreção de sódio urinário em 24 horas. Estudos recentes em hipertensos refratários, em comparação aos resistentes, obtiveram índices discriminantes do tônus simpático: frequência cardíaca elevada, maior excreção de noradrenalina na urina de 24 horas e maior resistência vascular periférica.<sup>4,18,23</sup>

#### DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COMORBIDADES

Hipertensos resistentes tendem a ter maior idade, ao sobrepeso e à obesidade. Comorbidades comumente associadas incluem doença renal crônica (DRC) estabelecida, diabetes, apneia obstrutiva do sono, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e, por fim, *status* de hiperaldosteronismo.<sup>1,10,11,24</sup>

Por seu turno, hipertensos refratários, em comparação com os resistentes controlados, são afro-americanos em maior proporção, mais jovens e, predominantemente, mulheres.<sup>21</sup> Quanto às principais comorbidades descritas temos: insuficiência cardíaca,<sup>18</sup> acidente vascular cerebral,<sup>2</sup> doença renal crônica com elevada albuminúria, diabetes, Síndrome Metabólica, doenças cardiovasculares<sup>19</sup> e hipertrofia ventricular esquerda.<sup>2</sup>

#### DA ABORDAGEM CLÍNICA

No caso de um paciente com possível diagnóstico de HAR, deve-se levar em consideração vários fatores para a investigação diagnóstica (Tabela 1).

**TABELA 1** ABORDAGEM DIAGNÓSTICA NA HIPERTENSÃO RESISTENTE<sup>26</sup>

##### Abordagem Diagnóstica

- 1) Checar adesão à terapêutica
- 2) Ajustar esquema anti-hipertensivo
- 3) Solicitar exames complementares iniciais (v. Tabela 2)
- 4) Pesquisa de HA secundária:
  - Apneia obstrutiva do sono;
  - Hiperaldosteronismo;
  - Estenose de artéria renal;
  - Doença renal crônica.
- 5) Avaliação do controle pressórico (MAPA)

Nota: MAPA, Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

O primeiro passo é afastar causas comuns de pseudoresistência: má técnica da medida de PA (em especial o tamanho adequado do manguito para pacientes obesos), má adesão à terapêutica farmacológica e não farmacológica (dieta hipossódica, atividade física e perda de peso), e esquema terapêutico inadequado, em especial em relação ao uso e às doses de diuréticos prescritas.<sup>1,27,28</sup> Uma vez afastada a pseudoresistência, recomenda-se seguir as seguintes etapas:

#### A) MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA)

Apesar de as definições da HAR e da HARf se basearem na medida da PA de consultório > 140/90 mmHg, a realização obrigatória da MAPA é determinante na avaliação inicial desses pacientes<sup>11,28</sup> (Tabela 2), tendo em vista que constitui um instrumento crucial no diagnóstico e no acompanhamento desses pacientes, dadas a grande prevalência (37% em diferentes séries) e a magnitude do fenômeno do jaleco branco observado nesses indivíduos.<sup>11,28</sup> Ademais, a MAPA permite classificar os hipertensos resistentes em 4 grupos distintos (Figura 1), o que interfere nas condutas diagnóstica e terapêutica a serem seguidas: HAR verdadeira (PA de consultório  $\geq$  140/90 mmHg, e tanto PA diurna  $\geq$  135/85 mmHg ou noturna  $\geq$  120/70 mmHg), HAR do jaleco branco (PA de consultório  $\geq$  140/90 mmHg e tanto PA diurna < 135/85 mmHg e PA noturna < 120/70 mmHg), HAR mascarada (PA de consultório < 140/90 mmHg e tanto PA diurna  $\geq$  135/85 mmHg ou PA noturna  $\geq$  120/70 mmHg) e HAR controlada (PA de consultório < 140/90 mmHg e tanto PA diurna < 135/85 mmHg e PA noturna < 120/70 mmHg).<sup>11,28,29</sup>

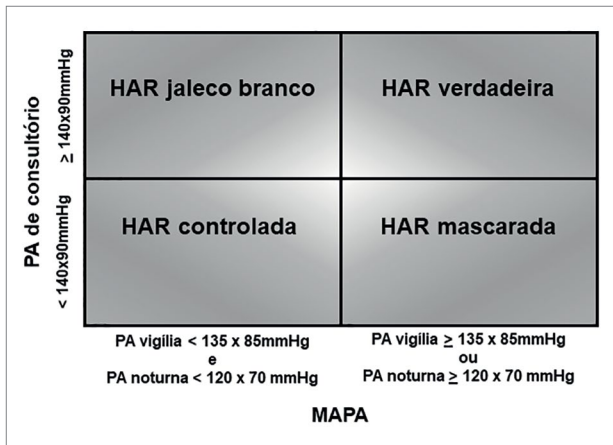
Dentre os pacientes com HAR verdadeira, o fenômeno do jaleco branco ainda não foi adequadamente estudado no subgrupo de indivíduos com HARf. Em uma análise que avaliou HARf no registro espanhol,<sup>20</sup> a prevalência do fenômeno do jaleco branco foi menor entre os refratários em relação aos resistentes (26,7% *versus* 37,1%,  $p < 0,001$ ). Em estudo recente prospectivo com um pequeno grupo de hipertensos refratários, foi encontrada uma prevalência de apenas 6,5%,<sup>30</sup> sugerindo que tal fenômeno seja bem menos comum naqueles com HARf.

**TABELA 2** EXAMES COMPLEMENTARES INICIAIS

Exames	Indicações
MAPA de 24 horas	Avaliação do fenômeno do jaleco branco e do padrão pressórico noturno
Glicemia/HbA1c	Rastreamento de intolerância à glicose/ <i>diabetes mellitus</i>
Lipidograma	Rastreamento de dislipidemia
Ácido úrico	Avaliar hiperuricemia pelo uso de diuréticos. Possível marcador prognóstico
Potássio sérico	Avaliação da calemia antes do início da espironolactona, rastreamento de hiperaldosteronismo primário
Avaliação renal:	
Creatinina sérica	Cálculo do ritmo de filtração glomerular estimado (MDRD ou CKD-EPI) por fórmulas disponíveis em: <a href="http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/">http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/</a>
Exame de urina	Verificar alterações no sedimento urinário
Proteinúria, albuminúria e creatininúria	Cálculo da razão proteinúria/creatininúria ou albuminúria/creatininúria para avaliação de lesão subclínica ou doença renal estabelecida
Ultrassonografia renal	Verificar alterações anatômicas
ECG de repouso	Avaliação de hipertrofia ventricular esquerda (índices de voltagem e presença de padrão de <i>strain</i> de VE)

Notas: MAPA, Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; HbA1c, hemoglobina glicada; ECG, eletrocardiograma; VE, ventrículo esquerdo.

**Figura 1.** Classificação de hipertensos resistentes em 4 subgrupos de acordo com a PA de consultório e de MAPA: controlados, HAR mascarada, jaleco branco e HAR verdadeira (reproduzido com autorização)<sup>28</sup>



Além disso, a MAPA é fundamental no acompanhamento desses pacientes de alto risco cardiovascular, já que é a única forma não invasiva fidedigna de avaliar o comportamento noturno da PA. Na prática clínica, isso permite ajuste do esquema terapêutico baseado na cronoterapia.<sup>31,32</sup> É aconselhável que hipertensos resistentes utilizem pelo menos uma das drogas anti-hipertensivas no período noturno,<sup>31,32</sup> tendo sido demonstrada inclusive a sua capacidade para reverter o padrão adverso do descenso noturno.<sup>33</sup>

É sabido que o padrão *não dipper* é o mais comum entre hipertensos resistentes, atingindo até 65% desses pacientes,<sup>11</sup> considerado um importante marcador de prognóstico, principalmente para a ocorrência de doença coronariana.<sup>34</sup> Adicionalmente, os níveis pressóricos da MAPA nos 3 períodos, em especial no período noturno, são fortes preditores de doença cerebrovascular.<sup>35</sup>

O registro espanhol de MAPA comparou hipertensos resistentes e refratários e identificou níveis pressóricos mais elevados nesses últimos, com menor descenso noturno. A prevalência do padrão *não dipper* e *dipper reverso* entre os resistentes foi de 42,7% e 19,3%, respectivamente; enquanto entre os refratários foi de 45,2% e 26,0%.<sup>20</sup>

#### B) EXAMES LABORATORIAIS

Na primeira avaliação, é necessário estabelecer o perfil metabólico desses pacientes, bem como a função renal (creatinina sérica, cálculo do ritmo de filtração glomerular estimado e albuminúria). (Tabela 2).

Hipertensos refratários têm maior prevalência de diabetes (48,1% *versus* 33,5%,  $p < 0,001$ ) e de dislipidemia (61,9% *versus* 51,7%,  $p < 0,001$ ) do que os resistentes.<sup>20</sup> A associação entre DRC e HAR está bem estabelecida, tanto como causa como consequência da falência terapêutica. Além disso, a albuminúria

moderadamente elevada e a redução do ritmo de filtração glomerular<sup>36</sup> identificam pacientes de alto risco CV<sup>37,38</sup> e a redução da albuminúria pode ser um objetivo terapêutico nesses pacientes.<sup>39</sup>

Na avaliação de HARf do registro espanhol, identificou-se maior prevalência de pacientes refratários com RFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (32,1% *versus* 23,6%, *p* < 0,001) e albuminúria moderadamente elevada (38,3% *versus* 24,5%, *p* < 0,001) em relação aos resistentes.<sup>20</sup>

#### c) ELETROCARDIOGRAMA DE REPOUSO (ECG)

O ECG é uma ferramenta útil, de baixo custo e facilmente disponível mesmo na atenção primária à saúde (Tabela 2). A identificação da HVE no ECG é importante marcador de que já existe lesão subclínica em desenvolvimento, em pacientes muitas vezes com PA de consultório controlada e que estão evoluindo com HAR mascarada ou HAR noturna isolada.<sup>8,9</sup> Esse diagnóstico pode impactar na escolha do esquema terapêutico, a julgar pela preferência de um inibidor do sistema

renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) visando à regressão da HVE.<sup>40</sup> O diagnóstico de HVE pelo ECG implica aumento do risco CV, ao passo que sua prevenção ou regressão evolutiva, em melhora do prognóstico.<sup>40</sup>

A HVE diagnosticada pelo ECG foi mais prevalente entre os refratários do que entre os resistentes no estudo do registro espanhol de MAPA (27,6% *versus* 14,9%, *p* < 0,001).<sup>20</sup>

#### d) PESQUISA DE CAUSAS SECUNDÁRIAS

Por definição, todo indivíduo sob suspeita de HAR ou HARf deve ter excluídas, mediante suspeita diagnóstica, as causas mais comuns de HA secundária, com destaque para a apneia obstrutiva do sono (AOS), o hiperaldosteronismo primário, a estenose de artéria renal e a presença de doença renal crônica parenquimatosa (Tabela 3).<sup>41</sup>

Outras causas como coarctação de aorta, Síndrome de Cushing, hipo ou hipertiroidismo e acromegalia devem ser investigadas apenas em situações em que existam estigmas da doença.

**TABELA 3** PRINCIPAIS CAUSAS DE HA SECUNDÁRIA, SINAIS INDICATIVOS E RASTREAMENTO DIAGNÓSTICO

Achados clínicos	Suspeita diagnóstica	Estudos adicionais
Ronco, sonolência diurna, Síndrome Metabólica	Apneia Obstrutiva do Sono	Questionário STOP-BANG, Escala de Sonolência de Epworth. Padrão ouro: Polissonografia com 5 ou mais episódios de apneia e/ou hipopneia por hora de sono
HAR e/ou com hipopotassemia (não obrigatória) e/ou com nódulo adrenal	Hiperaldosteronismo primário (hiperplasia ou adenoma de adrenais)	Determinações de aldosterona (> 15 ng/dL) e renina plasmática; cálculo da relação aldosterona/renina > 30. Testes confirmatórios (supressão com fludrocortisona ou infusão salina). Exames de imagem: TC helicoidal com cortes finos ou RNM
Edema, anorexia, fadiga, anemia, ureia e creatinina elevadas, alterações do sedimento urinário ou anatômicas	Doença renal parenquimatosa	Exame de urina, cálculo do RFG estimado, US renal com alterações, pesquisa da relação albuminúria e proteinúria/creatininúria
Sopro abdominal, edema agudo de pulmão súbito, alteração da função renal por medicamentos que bloqueiam o SRAA	Doença renovascular	US com Doppler de artérias renais e/ou renograma, angiografia por RNM ou TC, arteriografia renal
HA episódica ou persistente com cefaleia, sudorese profusa e palpitações	Feocromocitoma	Catecolaminas plasmáticas e/ou urinárias de 24h e/ou metanefrinas plasmáticas e/ou urinárias de 24h TC e RNM

Fonte: Adaptado de Malachias MVB et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.<sup>9</sup>

Notas: TC, tomografia computadorizada; RNM, ressonância magnética; RFG, ritmo de filtração glomerular; US, ultrassonografia; SRAA, sistema renina angiotensina-aldosterona.

## DO TRATAMENTO

## NÃO FARMACOLÓGICO

A obesidade está, ao lado do sedentarismo, da ingestão de sal, do tabagismo e do etilismo, fortemente relacionada à falência do tratamento anti-hipertensivo, sendo um dos principais fatores de risco para HAR.<sup>1,11,34,42</sup> Sendo assim, torna-se fundamental reforçar a importância das mudanças de estilo de vida:<sup>8</sup>

- Reduzir a ingestão de sal (< 2,0 g de sódio/dia correspondentes a 5,0 de sal);
- Adotar a dieta DASH - *Diet Approaches to Stop Hypertension*;<sup>43</sup>
- Perder peso: preferencialmente manter IMC < 25/kg/m<sup>2</sup>;
- Fazer atividade física: após avaliação cardiológica, prescreva exercícios aeróbicos, treinamento de resistência dinâmica e isométrica em base semanal (pelo menos 30 minutos por 5 a 7 dias/semana);
- Interromper o tabagismo, preferencialmente de modo assistido;
- Reduzir o consumo de álcool;
- Evitar substâncias que aumentam a PA.

## FARMACOLÓGICO

O pilar inicial do tratamento da HAR consiste na associação de, no mínimo, três classes de drogas distintas: i) um diurético apropriado, geralmente clortalidona para função renal normal, ou furosemida na presença de DRC ou de outros estados edematosos; 2i) um inibidor do SRA (inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador dos receptores AT<sub>1</sub> de angiotensina II); 3i) um bloqueador de cálcio do tipo diidropiridínico.<sup>1,8,9,27</sup> Embora a hidroclorotiazida seja amplamente prescrita mundialmente, o diurético tiazídico símile de escolha para esses pacientes é a clortalidona, por sua ação mais prolongada e maior eficácia anti-hipertensiva.<sup>8,9</sup> Em pacientes com DRC estágios 4 ou 5, ou com ritmo de filtração glomerular estimado inferior a 30 mL/min, diuréticos de alça devem ser utilizados e administrados pelo menos 2 vezes ao dia.<sup>8,9</sup>

Em situações particulares, a exemplo de doença coronariana, ICC e arritmias, um betabloqueador pode substituir o bloqueador de canal de cálcio no esquema terapêutico inicial com 3 medicações.<sup>8,9,27</sup>

O tratamento da HAR deve se apoiar sobre a intensificação da terapia diurética, com destaque para a espironolactona como quarta droga, na medida em que sua associação com tiazídicos provê substancial efeito aditivo na redução dos níveis pressóricos.<sup>6,7,18,44</sup>

No ASPIRANT Trial,<sup>45-47</sup> quando associada a espironolactona na dose de 25 mg vs. placebo, houve diminuição significativa da PAS, particularmente no grupo de idosos. Mesmo em pacientes resistentes com DRC a espironolactona deve ser uma opção, a menos que cause hipercalemia.<sup>48,49</sup>

Recentemente, o estudo ReHOT - estudo multicêntrico desenvolvido no Brasil - comparou a eficácia da espironolactona com a clonidina quando utilizada como quarta droga no tratamento de hipertensos resistentes. Ambas as drogas reduziram a PA de consultório e de MAPA, sem diferença significativa no controle pressórico atingido. Porém, a espironolactona reduziu mais a PA sistólica e diastólica de vigília e de 24 horas, não havendo diferenças em relação ao sono. Além disso, a clonidina possui pior posologia, induziu maior quantidade de efeitos adversos, com pior tolerância e provável impacto negativo sobre a adesão em longo prazo. Considerou-se, portanto, que a espironolactona foi superior à Clonidina no tratamento da HAR.<sup>50</sup>

Quando não se atinge o controle pressórico na MAPA com essas 4 drogas, um quinto medicamento deve ser associado. É possível utilizar betabloqueadores (preferencialmente os com efeito vasodilatador, como carvedilol, bisoprolol<sup>51</sup> ou nebivolol). Os alfa-agonistas centrais (clonidina ou doxazosina<sup>51</sup>) e os vasodilatadores diretos (hidralazina ou minoxidil) podem ser usados como quinta ou sexta drogas, com bom efeito anti-hipertensivo, apesar de não reduzirem a morbimortalidade cardiovascular.<sup>8,9</sup>

Remetendo ao conceito de hipertensão refratária, a falência à terapia adequada e otimizada passou a impor novas alternativas de tratamento, tais como algumas modalidades de intervenção “simpaticolíticas”.<sup>18,24</sup> Entre as novas estratégias terapêuticas, destacamos os seguintes procedimentos:

## ESTIMULAÇÃO DIRETA E CRÔNICA DE BARORRECEPTORES DO SEIO CAROTÍDEO

Trata-se do sistema *Rheos*, um dispositivo programável, constituído por um gerador de impulsos que ativam os barorreceptores carotídeos por radiofrequência. O ensaio clínico Rheos Pivotal Trial não detectou benefícios significativos em longo prazo.<sup>52</sup>

## DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL

A denervação simpática percutânea transluminal renal por meio de cateteres foi avaliada principalmente em estudos denominados SYMPPLICITY.<sup>53</sup> Várias

metanálises, incluindo uma revisão da Cochrane, não confirmaram os resultados aparentemente promissores.<sup>54-56</sup> Os autores recomendam que se aguardem novos *trials* centrados no paciente, com períodos de seguimento e tamanho de amostra maiores, e principalmente com procedimentos padronizados.<sup>54</sup>

#### USO DE CPAP

Embora com resultados controversos em relação ao controle pressórico de hipertensos resistentes,<sup>57</sup> o uso do CPAP pode ser indicado como tratamento adjuvante em pacientes com AOS moderada a severa, desde que a adesão seja superior a períodos de 4 horas/noite, restabelecendo significativamente o padrão dipper e melhorando a qualidade de vida.<sup>58</sup>

#### ANASTOMOSE ARTERIOVENOSA ILÍACA CENTRAL

O dispositivo *coupler* utilizado no estudo ROX Control HTN demonstrou diminuições significativas da PA e das complicações advindas da HAR em pacientes submetidos a anastomose ilíaca central.<sup>59</sup> Porém, trata-se de um estudo isolado, ainda necessitando de mais comprovações clínicas.

A Tabela 4 resume as principais diferenças observadas até então em diferentes coortes, entre os hipertensos resistentes e os refratários.

## CONCLUSÕES

A despeito de a via final comum da HA envolver os processos de retenção hidrossalina e de aumento do tônus simpático, tem-se sugerido a existência de diversos fenótipos com variáveis clínicas e prognósticas presuntivamente distintas, em um espectro que varia desde a hipertensão arterial de fácil controle até a HAR e, mais recentemente, a HARf.

Desse modo, muito embora sejam interpretadas como um *continuum* de um mesmo processo, é interessante observar que parecem ter diferentes mecanismos fisiopatológicos, sugerindo duas condições distintas.

Comparados com pacientes cuja hipertensão é mais facilmente controlada, hipertensos resistentes tendem a ter maior idade, ao sobrepeso e à obesidade. Comorbidades comumente associadas incluem doença renal crônica estabelecida, diabetes, apneia/hipopneia obstrutiva do sono, doenças cardio e cerebrovasculares, todas envolvendo *status* de hiperaldosteronismo. O fenômeno do jaleco branco de grande magnitude é observado nesses pacientes quando submetidos à MAPA. Dessa forma, a MAPA é mandatória no diagnóstico e acompanhamento de hipertensos resistentes.

Por sua vez, hipertensos refratários, em comparação com os resistentes controlados, são afro-americanos em maior proporção, mais jovens e,

**TABELA 4** FATORES RELACIONADOS À HIPERTENSÃO RESISTENTE E À HIPERTENSÃO REFRACTÁRIA

Características	HA resistente	HA refratária
Prevalência	10-20%	5%
Mecanismo	Volume dependente	Hiperatividade simpática
Gênero	Mulheres	Mulheres
Idade	Mais velhos	Mais jovens
Obesidade	↑	↑↑
Diabetes	↑	↑↑
Dislipidemia	↑	↑↑
Hipertrofia ventricular esquerda	↑↑	↑↑↑
Albuminúria moderadamente elevada	↑	↑↑
RFG estimado < 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	↑	↑↑
Doença coronariana	↑	↑
Doença cardiovascular prévia	↑↑	↑↑↑
Apneia do sono	↑	Indeterminado
Aldosterona	↑	↔
Sal	↑	↔
Risco cardiovascular	↑↑	Aparentemente aumentado

Nota: RFG, ritmo de filtração glomerular.

predominantemente, mulheres. Quanto às comorbidades, há uma nuance de variações em função de cada coorte avaliada, em um espectro que varia desde a ICC, o AVC, a DRC estabelecida com elevada albuminúria e a HVE. O fenômeno do jaleco branco é menos evidente nesses pacientes.

O tratamento de hipertensos resistentes deve se apoiar na intensificação da terapia diurética, com a ressalva de a espironolactona ser determinante como quarta droga do esquema anti-hipertensivo, na medida em que sua associação com tiazídicos provê substancial efeito aditivo na redução dos níveis tensionais, com destaque para a clortalidona.

Nesse sentido, remetendo-se ao conceito de hipertensão refratária, a falência à terapia diurética otimizada passou a impor novas alternativas de tratamento para este subgrupo, em que pese as modalidades de intervenção “simpaticolíticas”, a exemplo do desenvolvimento de novas drogas, da denervação renal e da estimulação de barorreceptores, ainda não claramente estabelecidas.

Em paralelo àqueles com hipertensão arterial de fácil controle, como seria esperado, hipertensos resistentes apresentam pior prognóstico cardiovascular e cerebrovascular, mas não existem até o momento estudos longitudinais com dados estatisticamente relevantes que determinem o desfecho comparativo com o grupo de refratários.

Portanto, HAR e HARf constituem-se desafios na prática clínica e devem ser abordados como entidades clínicas distintas, preferencialmente por profissionais especialistas e capazes de identificar comorbidades concorrentes e prover um tratamento específico, diversificado e individualizado.

## REFERÊNCIAS

- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GLO, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmerlfarb CR et al. Resistant hypertension: detection, evaluation and management. A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72:e53-e90
- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens* 2012;14:7-12.
- Leibowitz A, Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:465-72.
- Modolo R, de Faria AP, Almeida A, Moreno H. Resistant or refractory hypertension: are they different? *Curr Hypertens Rep* 2014;16:485.
- Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun D. Refractory Hypertension: Evidence of Heightened Sympathetic Activity as a Cause of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension* 2015;66:126-33.
- Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:403-11.
- de Souza F, Muxfeldt ES, Fiszman R, Salles GF. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010;55:147-52.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 European Society for Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH) guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953-2041.
- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016;107:1-83.
- Braam B, Taler SJ, Rahman M, Fillaus JA, Greco BA, Forman JP, et al. Recognition and Management of Resistant Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:524-35.
- 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;57:898-902.
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57:1076-80.
- 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;125:1635-42.
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1099-107.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011;124:1046-58.
- Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension—its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol* 2012;9:51-8.
- Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcellos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IM. Resistant hypertension: risk factors, subclinical atherosclerosis, and comorbidities among adults—the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:74-80.
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Gharpure N, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci* 2017;3:piv: e430.
- 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;63:451-8.
- Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Banegas JR, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017;6:piv: e007365.
- Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26:14-9.
- Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr Hypertens Rep* 2017;19:56.
- Calhoun DA. Refractory and Resistant Hypertension: Antihypertensive Treatment Failure versus Treatment Resistance. *Korean Circ J* 2016;46:593-600.
- Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens* 2008;26:878-84.
- Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Posicionamento Brasileiro sobre hipertensão arterial resistente. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:576-85.
- 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;10:735-45.
- Muxfeldt ES, de Souza F, Salles GF. Resistant hypertension: a practical clinical approach. *J Hum Hypertens* 2013;27:657-62.
- Muxfeldt ES, Salles GF. How to use ambulatory blood pressure monitoring in resistant hypertension. *Hypertens Res* 2013;36:385-9.



29. Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, Staessen JA. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:428-41.
30. Siddiqui M, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. White-Coat Effect Is Uncommon in Patients With Refractory Hypertension. *Hypertension* 2017;70:645-51.
31. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2010;23:432-9.
32. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Crespo JJ, Ríos MT, et al. Bedtime Blood Pressure Chronotherapy Significantly Improves Hypertension Management. *Heart Fail Clin* 2017;13:759-73.
33. 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;51:69-76.
34. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2009;169:874-80.
35. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2008;168:2340-6.
36. Salles GF, Cardoso CR, Pereira VS, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of a reduced glomerular filtration rate and interaction with microalbuminuria in resistant hypertension: a cohort study. *J Hypertens* 2011;29:2014-23.
37. Oliveras A, Armario P, Sierra C, Arroyo JA, Hernández-del-Rey R, Vazquez S, et al. Urinary albumin excretion at follow-up predicts cardiovascular outcomes in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2013;26:1148-54.
38. da Costa PM, Cortez AF, de Souza F, Mares GS, dos Santos BDM, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline urinary albumin excretion rate in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Hum Hypertens* 2018;32:139-49.
39. Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis* 2011;216:199-204.
40. Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *Am Heart J* 2010;159:833-40.
41. 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;58:811-7.
42. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, Cifkova R, Laurent S, Narkiewicz K, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens* 2013;31:2018-24.
43. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med* 2001;344:3-10.
44. Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of Aldosterone Antagonists for Treatment of Uncontrolled Resistant Hypertension. *Am J Hypertens* 2017;30:103-9.
45. Václavík J, Sedlák R, Plachy M, Navrátil K, Plásek J, Jarkovský J, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069-75.
46. Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, Kocianova E, Taborsky M. Effect of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension in relation to age and sex: insights from the aspirant trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014;158:384-90.
47. Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, Kocianova E, Taborsky M. The effect of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension in relation to baseline blood pressure and secondary causes of hypertension. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;157:50-5.
48. Abolghasmi R, Taziki O. Efficacy of low dose spironolactone in chronic kidney disease with resistant hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22:75-8.
49. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS, et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012;26:502-6.
50. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al.; ReHOT Investigators. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension* 2018;71:681-90.
51. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. British Hypertension Society s PATHWAY Study Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-2068
52. 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;6:152-8.
53. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM, et al.; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1071-8.
54. Elmula FF, 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:e107.
55. Fadl Elmula F, 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;24:263-74.
56. Coppolino G, Pisano A, Rivoli L, Bolignano D. Renal denervation for resistant hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD011499.
57. Íftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gíslason T, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens* 2014;32:2341-50.
58. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez 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;310:2407-15.
59. Lobo MD, Ott C, Sobotka PA, Saxena M, Stanton A, Cockcroft JR, et al. Central Iliac Arteriovenous Anastomosis for Uncontrolled Hypertension: One-Year Results From the ROX CONTROL HTN Trial. *Hypertension* 2017;70:1099-105.