

Hipertensão Arterial Resistente

Discutidores: Taís Tinucci e Décio Mion Jr.
Disciplina de Nefrologia da FMUSP

Apresentação do Caso

GFS, mulher, negra, com 50 anos de idade, solteira, prendas domésticas, natural de Minas Gerais, refere que há 18 anos procurou o médico pois apresentava cefaléia nual matinal e cansaço fácil. Foi diagnosticada hipertensão arterial e iniciado o tratamento com diurético. Não sabe informar os níveis tensionais que apresentava na época. Como sua sintomatologia melhorou com a medicação, passou a usá-la irregularmente até abandonar o tratamento, não se recordando há quanto tempo. Há 2 anos os mesmos sintomas iniciais voltaram, porém mais intensos. Procurou então o ambulatório na Liga de Hipertensão da Disciplina de Nefrologia HC-FMUSP para reiniciar o tratamento. A avaliação clínica revelou que GFS negava turvação visual, perda de peso recente, precordialgia, nictúria e edema. Relatava menopausa há 2 anos. Negava ainda ingestão de bebidas alcoólicas e tabagismo. Informava que fazia dieta rica em gorduras e hidratos de carbono. Não restringia a quantidade de sal na comida. Não fazia exercícios. O interrogatório sobre seus antecedentes revelou que não apresentava relato de diabetes na família mas seus pais, já falecidos, eram hipertensos e possuía uma irmã hipertensa sob tratamento. O exame físico mostrou peso= 62,1 Kg, altura = 1,52 m, peso ideal= 58 Kg. A medida da pressão arterial (PA) foi 180 x 116 (média de 3 medidas na posição supine, membro superior direito com manguito de 12 x 23 cm) e do pulso foi 92 bpm. O exame do pescoço revelou tireóide normal à palpação e ausência de sopros carotídeos. O coração apresentava ritmo a 2 tempos, sem sopros. Os pulmões apresentavam murmúrio vesicular presente bilateralmente sem ruídos adventícios. O abdome era flácido, sem visceromegalias e sem sopros. Os pulsos eram simétricos e palpáveis. O exame de fundo de olho revelou estreitamento arteriolar difuso, aumento do reflexo dorsal dos vasos e cruzamentos arteriovenosos patológicos incipientes. A conduta adotada foi:

1- solicitar exames para afastar hipertensão se-

cundária; 2- introduzir tratamento não farmacológico com as seguintes orientações: a) orientação dietética com restrição de sal em excesso, gorduras e hidratos de carbono; aumento do teor de fibras e de cálcio da dieta; b) recomendada perda de 4kg; c) orientação para iniciar exercícios físicos (caminhar); 3- introduzir terapêutica farmacológica com diurético. A evolução ambulatorial de GFS foi a seguinte: 1º retorno: após 30 dias, melhora dos sintomas e uso regular da medicação; perda de 1,8 kg; exames para pesquisa de hipertensão secundária resultaram negativos; ecocardiograma e eletrocardiograma mostraram hipertrofia de VE; PA= 170 x 110 (média de 3 medidas na posição supine); P = FC = 84. Conduta: 1) reforçadas as orientações do tratamento não farmacológico; 2) associado beta-bloqueador. 2º retorno: após 30 dias, assintomática; peso = 59,4 kg; PA = 170 x 108 (média de 3 medidas na posição supine); P = 68. Conduta: dobrada dose do beta-bloqueador. 3º retorno: após 30 dias, não houve normalização da PA. peso = 59 kg; PA = 160 x 100 (média de 3 medidas na posição supine); P = 64. Conduta: associado vasodilatador em dose baixa, como 3ª droga. 4º retorno: GFS retornou antes da data de agendamento, uma semana após a consulta, queixando-se de intolerância à medicação, que lhe provocou “calor no rosto” e tonturas; PA= 170 x 110 (média de 3 medidas na posição supine); P = 72. Conduta: mudança do esquema terapêutico por diurético e inibidor da ECA. 5º retorno: após 30 dias, boa tolerância à medicação; peso = 58 Kg; PA = 166 x 108 (média de 3 medidas na posição supine); P = 72. Conduta: dobrada a dose do inibidor da ECA. 6º retorno: após 30 dias, ainda não se atingiu nível normal da PA; peso = 58,6 Kg; PA = 150 x 100 (média de 3 medidas na posição supine); P = 78. Conduta: associado bloqueador de canal de cálcio. 7º retorno: após 30 dias, boa tolerância ao esquema terapêutico, porém sem normalização da PA; peso = 58,7 Kg; PA = 148 x 98 (média de 3 medidas na posição supine); P = 76. Conduta: solicitada monitorização da PA de 24 h (fig. 1).

Discussão

Dra. Taís Tinucci e Dr. Décio Mion Jr. - O caso relatado ilustra o que chamamos de hipertensão resistente ou refratária. Quando se fala em hipertensão resistente logo nos vem em mente as hipertensões

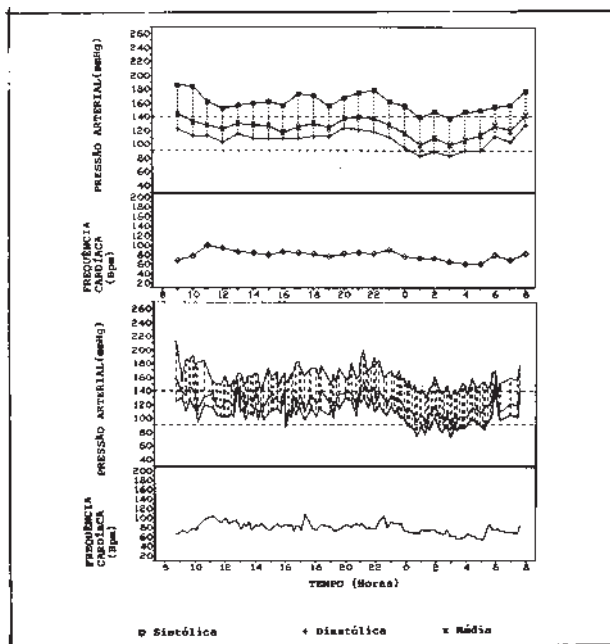


Fig. 1- Monitorização de PA durante 24 (paciente GFS). Painel superior mostrando a média horária de PA sistólica diastólica, média e frequência cardíaca e no painel inferior os valores de PA sistólica, diastólica média e frequência cardíaca

severas com pressões diastólicas superiores a 115 mm Hg ou a hipertensão maligna com papiledema. Apesar destas formas serem mais frequentemente refratárias à terapêutica que as formas moderada ou leve, estas podem também apresentar esse comportamento. Portanto, o que é hipertensão resistente? Poder-se-ia defini-la como a hipertensão arterial em que, a despeito dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos adequados, não se atingem os níveis pressóricos normais, ou seja, PA diastólica menor do que 90 mm Hg⁶.

Por quê deve-se buscar a normalização da pressão quando se trata hipertensos? Porque é bem conhecido o aumento do risco cardiovascular na vigência de hipertensão, mesmo quando leve (PA diastó-

lica entre 90-104 mm Hg) ou moderada (PA diastólica acima de 104 mm Hg)¹⁴.

Considera-se “tratamento adequado” aquele que inclui medidas não-farmacológicas, tais como a redução do sobrepeso, restrição de sal, principalmente quando há o hábito de acrescentar sal à comida pronta, abandono do hábito de fumar, abuso da ingestão de álcool, redução do nível de estresse e prática de exercício físico⁵. Quanto ao tratamento farmacológico (tab.I), preconiza-se monoterapia inicial, que pode ser com diurético ou antagonista do cálcio ou inibidores da enzima conversora ou ainda beta-bloqueador, passando-se à associação de até 2 outras classes de hipotensores⁶.

Como evitar o erro no diagnóstico da hipertensão resistente? Vários podem ser os fatores que podem levar o médico a acreditar tratar-se de hipertensão resistente um quadro onde o que pode estar ocorrendo é uma “má resposta” à terapêutica. Este mau resultado pode ser devido a: 1- má aderência ao tratamento: os pacientes podem ser não aderentes devido à má compreensão da doença quando, por apresentarem pouca ou nenhuma sintomatologia, subestimam o risco que correm. Nesse caso, cabe ao médico insistir na importância do tratamento e na prevenção das lesões dos órgãos-alvo. Pode ainda estar havendo má aderência por efeito colateral indesejável da droga, que muitas vezes o paciente não relata. Por isso deve ser bem pesquisada a tolerabilidade das drogas, questionando-se quanto ao aparecimento dos efeitos colaterais já conhecidos. Nos pacientes do sexo masculino, dados referentes a disfunção sexual, por exemplo, são do conhecimento de todos. Porém, poucos são os dados publicados quanto a frequência de disfunção sexual em mulheres hipertensas tratadas. Desta forma, deve-se investigar nas mulheres os mesmos efeitos colaterais conhecidos nos homens, pois se a disfunção sexual causada por agente hipotensor estiver ocorrendo na mulher, esta poderá ser a causa da má-aderência ao regime terapêutico⁷. 2- Pseudotolerância: pode ocorrer quando a monoterapia com vasodilatador ou beta-bloqueador provocar retenção de água e sal e não se associar diurético, haverá, portanto, uma diminuição do efeito hipotensor dessas drogas. 3- Excesso de ingestão de sal: a refratariedade pode ser devida a falha na restrição de sal a um nível desejável. O excesso de sódio reduz a eficiência dos diuréticos, assim como de outros hipotensores⁸. 4- “White Coat Hypertension”: esse fenômeno ocorre quando pacientes apresentam hipertensão no consultório médico mas mantêm-se normotensos em casa. Quando o médico deve suspeitar que isso possa estar ocorrendo? Quando o paciente, mesmo sendo submetido a tratamento agressivo, mantém-se hiperten-

Tabela I - Esquema de Tratamento por Etapas preconizado pelo Consenso Brasileiro para o Tratamento da Hipertensão Arterial (Arq Bras Cardiol 1991, 56(Supl A): A1-A16).

Droga Inicial	Associação-
diurético	betabloqueador alfa-2-agonista inibidor da ECA
betabloqueador	diurético antagonista do cálcio
antagonista do cálcio	inibidor da ECA betabloqueador
inibidor da ECA	diurético antagonista do cálcio

so e não apresenta lesão de órgão-alvo aos exames complementares. Para verificar a eficácia do tratamento e mesmo a ocorrência de “White Coat Hypertension” pode-se recorrer à monitorização da PA por 24h. Essa metodologia fornece múltiplas medidas da pressão através do tempo, reproduzindo assim o perfil tensional do paciente de maneira mais fiel que uma medida isolada além de outras vantagens como as medidas durante as atividades usuais do paciente, inclusive o sono e avaliação circadiana de PA e pulso⁹⁻¹⁰. 5 Pseudo-hipertensão: ocorre em velhos, quando devido à pequena compressibilidade dos vasos, leva à falsa leitura de elevação da PA. Descrito como sinal de Osler, deve ser suspeitada quando, mesmo tendo a pressão do manguito suplantado a PA sistólica, a artéria radial permanece palpável. Há casos em que o diagnóstico de certeza de hipertensão só pode ser firmado de forma invasiva, com a medida da pressão intra-arterial.

Qual a prevalência de hipertensão resistente? É um dado difícil de aferir, mas há relatos de 3-6 %^{11,12}. De maneira geral, as formas secundárias de hipertensão não tendem a ser mais resistentes à terapêutica que a hipertensão essencial, além do que, a proporção de essenciais, é muito maior entre a população de hipertensos, o que torna mais provável que o refratário seja portador de uma forma primária e não secundária da doença. Quais seriam os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela resistência aos anti-hipertensivos? Respostas contra-reguladoras a mecanismos de ação dos diferentes grupos de drogas estariam envolvidos na resistência. A tabela II relaciona algumas dessas respostas já bem caracterizadas^{13,14}.

Tabela II - Mecanismos de resistência às drogas ¹⁴ .	
Classes de drogas	Mecanismo de resistência às drogas
diuréticos (tiazídicos, diuréticos de alça, poupadores de potássio)	excesso de ingestão de sal, redução da filtração glomerular, hiper-reninemia, hipocalemia
bloqueadores adrenérgicos (beta-bloqueadores, bloqueadores alfa-1 periféricos, bloqueadores alfa-2 centrais, bloqueadores neuronais)	retenção de água e sal para betabloqueadores: não oposição a estimulação alfa-adrenérgica
inibidores da enzima conversora	retenção de água e sal, hiper-reninemia levando a aumento de angiotensina I
vasodilatadores de ação direta	retenção de água e sal, hiper-reninemia, ativação simpática reflexa
bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, nifedipina, diltiazem)	vasodilatação periférica

Finalizando, há ainda estudos que correlacionam a hipertrofia miocárdica quer detectável ao eletrocardiograma quer ao ecocardiograma a hipertensão resistente. Assim, Fouad-Tarazi especula que com a hipertrofia ventricular esquerda a disfunção diastólica poderia prejudicar reflexos cardiogênicos inibitórios e portanto contribuir para o aparacimento da hipertensão refratária¹⁵. Alderman e col também especulam que as mudanças estruturais no coração e arteríolas poderiam ser responsáveis pela refratariedade à terapêutica anti-hipertensiva sendo que, em seu estudo as alterações eletrocardiográficas compatíveis com hipertrofia ventricular esquerda são mais freqüentes nos resistentes “. Seria então a hipertrofia um “marcador de resistência” ? Essa é uma pergunta ainda sem resposta definitiva.

Para concluir, como fica o manejo dos hipertensos resistentes? Recomenda-se que sejam seguidos os seguintes passos: 1- pesquisar a aderência às medidas farmacológicas; 2- pesquisar causas relacionadas à terapêutica, tais como: a) doses baixas de anti-hipertensivos; b) combinações inadequadas como duas drogas de ação central; c) inativação rápida como pode ocorrer com a hidralazina; d) uso concomitante de outras drogas, tais como, simpatomiméticos, anti-depressivos, esteróides, anti-inflamatórios não hormonais, descongestionantes nasais e contraceptivos orais; 3- pesquisar condições associadas tais como obesidade, ingestão excessiva de álcool (>30 ml/d), insuficiência renal, hipertensão acelerada ou maligna; 4- excluir “White Coat Hypertension”; 5- reavaliar o paciente quanto à ocorrência de hipertensão secundária; 6- retenção de volume devido a terapêutica diurética inadequada, ingestão excessiva de sal, retenção de volume devido à redução da PA e insuficiência renal progressiva

Perguntas e Respostas

Prof Marcello Marcondes - Como pesquisar a aderência a medidas não farmacológicas?

Dra. Tinucci - Inicialmente deve-se procurar envolver o paciente com o tratamento. O paciente precisa ser conscientizado dos riscos que corre sendo hipertenso para poder compreender a necessidade de reduzir o peso, parar de fumar, fazer dieta, exercícios, enfim, mudar sua vida. Creio que talvez a redução do sal da dieta e a prática de exercícios sejam os objetivos mais difíceis de serem atingidos. A redução do sal da dieta pode ser estimado pela excreção urinária de sódio. A partir daí, pode-se avaliar a aderência à redução de sódio da dieta.

Dra. Sandra Abrahão - É mais comum o aparacimento de resistência em pacientes que abando-

nam a terapêutica, como no caso apresentado ?

Dra. Tinucci - O tratamento da hipertensão é longo como todos sabemos e manter o paciente usando medicação diariamente, com esquemas de múltiplas drogas é um verdadeiro desafio. Parece que períodos longos de tratamento conduzem a uma melhor resposta, conseguindo-se o controle com mais facilidade. Quando o tratamento descontinua-se em pacientes previamente controlados e a pressão volta a subir, não é infreqüente que o retorno aos níveis tensionais normais seja mais prolongado. Isto pode estar ocorrendo devido a mudanças nos mecanismos fisiopatológicos, mas é especulação.

Dr. José Luiz Santello - Os pacientes obesos são mais resistentes?

Dra. Tinucci - De maneira geral a obesidade está altamente associada à prevalência de hipertensão arterial, sendo sua ocorrência 3 vezes maior que nos não obesos. É sabido também que a localização da obesidade está correlacionada ao maior risco de complicação cardiovascular¹⁷. A obesidade e a hipertensão arterial são, portanto, os dois maiores fatores de risco cardiovascular. Enquanto a hipertensão arterial aumenta a pós-carga ao ventrículo esquerdo, a obesidade aumenta o volume sistólico e a pré-carga. Como resultado, advém a hipertrofia, que está correlacionada à morte súbita¹⁶. Esses dados fazem supor que a obesidade possa funcionar como uma condição associada à refratariedade¹⁵.

Dr. José Nery Praxedes - Há algum critério para o número de drogas?

Dr. Mion - O que se busca com o tratamento é primordialmente normalizar a PA dos indivíduos hipertensos. Para atingir esse objetivo, além da aderência do paciente ao tratamento e da eficácia do esquema terapêutico empregado, a qualidade de vida deve ser cuidadosamente preservada considerando ainda o impacto que o tratamento pode trazer ao orçamento do paciente. Por esses motivos, deve-se sempre buscar esquemas terapêuticos mais simples e eficientes, aumentando-se as doses das drogas até os níveis máximos, procurando não associar múltiplas drogas. Esta conduta implica na possível maior ocorrência de efeitos colaterais, que muitas vezes deverão ser tolerados, desde que possível. Se não houver resposta às doses plenas da associação, aí adicionar drogas mais potentes, como o minoxidil.

Dr. Nelson Spritzer - Como classificar o paciente que deixa de ser resistente sempre que internado em hospital, mantendo o mesmo esquema terapêutico usado ambulatorialmente?

Dra. Tinucci - Este paciente poderia ser classificado como não aderente, mas a hospitalização funciona como uma quebra na rotina usual do paciente com repouso forçado e a dieta balanceada que sabemos ser dois fatores que influenciam o controle da PA. Ainda mais interessante é aquele paciente que quando internado requer dose menor de medicação que aquela prescrita em ambulatório para controlar a PA. Nesses casos ficam ainda mais evidentes os papéis do repouso e da dieta.

Referências

1. Castelli WP - Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med*. 1984; 76: 4-12.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group of Antihypertensive Agents. *Circulation*, 1972; 45: 991-1004.
3. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA*, 1979; 242: 2562-77.
4. MRC trial of Treatment of Mild Hypertension: Principal results. *Br Med J*. 1985; 291: 97-104.
5. Nonpharmacological approaches to the control of high blood pressure: final report of the Subcommittee On Nonpharmacological Therapy of the 1984 Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 1986; 8(5): 444-467.
6. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1983; 148: 1023-38.
7. Anastos K, Chamey P, Charon RA et al - Hypertension in women: What is really known? The women health of the Society of General Internal Medicine. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 287-93.
8. Parijs J, Joossens JV, Van Der Linden L - Moderate sodium restriction and diuretics in essential hypertension. *Am Heart J*. 1973; 85: 22-34.
9. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 2270-80.
10. Mancia G, Casadel R, Mutti E, Trazzi S, Parati G - Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment. *Am J Med*, 1989; 87(Suppl. 6B): 64S-69S.
11. Alderman M, Budner N, Cohen H - Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension*, 1988; 11(Suppl. 2): 1172-5.
12. Neusy AJ - Worksite detection and treatment of hypertension. In: Rosenfiel JB, Silverberg DS, Diskoper R - Hypertension Control in the Community. Tel Aviv, Israel. Libbey, 1983: 49-53.
13. Moser M - Antihypertensive medications: Relative effectiveness and adverse reactions. *J Hypertension*, 1990; 8(Suppl. 2): S9-S16.
14. Neusy AJ, Valeri A, Lowenstein J - Refractory hypertension: definition, prevalence, pathophysiology and management. *Seminars in Nephrology*, 1990; 10: 551-64.
15. Fouad-Tarazi FM - Factors contributing to resistant hypertension. *Hypertension*, 1988; 11(Suppl. 2): 1184-7.
16. Schmeider RE, Messerli FH - Obesity hypertension. *Med Clin North Am*, 1987; 71: 991-1001.
17. Kaplan N - Clinical Hypertension. Baltimore. Williams & Wilkins, 1990.