

.....

# Hipertensão arterial resistente

## Refractory hypertension

Paulo Cantiga Duarte\*, Luís Sargento\*\*, Braz Nogueira\*\*\*

.....

### Resumo

*Sendo a hipertensão arterial um factor de risco importante, por aumentar quer a morbilidade quer a mortalidade em doenças cardiovasculares, e sabendo-se que num doente mal controlado o risco é maior, foi nosso objectivo abordar o problema da hipertensão arterial resistente existente ainda hoje, apesar de todos os avanços quer terapêuticos quer nas normas de recomendação para o seu controlo.*

*É realçada a sua definição tendo em conta os dois grandes grupos em que esta se pode classificar, ou seja a verdadeira hipertensão resistente e as erradamente apelidadas de resistentes, as pseudo-hipertensões. É salientado neste contexto o papel importante das medições, do acompanhamento médico e da terapêutica e sua adesão. São realçadas as formas secundárias que podem levar a classificar uma hipertensão como resistente. Por último é abordada a terapêutica e alguns esquemas possíveis com destaque para novas associações que irão futuramente permitir um melhor controlo.*

Palavras chave: hipertensão resistente, terapêutica, adesão

### Abstract

*Hypertension is one of the most important risk factor in the increase of morbidity and mortality of cardiovascular disease. Antihypertensive treatment reduces risk not only for stroke but also for other cardiovascular diseases, despite the use of the correct antihypertensive agents and the guidelines for their management a large group of patients fail to achieve an effective blood pressure control.*

*The term resistant hypertension is frequently used when any hypertension has not been controlled*

*adequately but it is very important to distinguished the true resistant hypertension from others forms of hypertension like the pseudohypertension, or secondary hypertension because it could lead to the initiation of unnecessary treatment and potentially adverse consequences, without forgetting the inappropriate therapy and a bad patient compliance.*

*Resistant hypertension could became a less frequent problem with the improvement of antihypertensive drugs and in most patients it is possible to achieve normotension with triple drug regimen.*

Key words: resistant hypertension, treatment, compliance

### Introdução

A hipertensão arterial constitui um factor de risco importante para o acidente vascular cerebral (AVC), doença coronária e doença renal, contribuindo grandemente para aumentar quer a morbilidade, quer a mortalidade nestes doentes.<sup>1-4</sup> A hipertensão arterial afecta aproximadamente entre 15 a 30% da população adulta da maioria dos países<sup>5</sup>, tendo alguns estudos demonstrado que doentes apresentando tensões elevadas têm um risco 7 vezes superior de virem a desenvolver AVC e 3 a 4 vezes de desenvolverem doença coronária em relação aos indivíduos normotensos<sup>6</sup>.

Apesar de todos os programas de prevenção que têm sido divulgados com vista à diminuição da mortalidade e da morbilidade atribuídas à hipertensão e tendo-se mesmo verificado uma melhoria no controlo e na prevenção tensional, após a publicação, em 1993, do V JNC<sup>7</sup>, assistiu-se a uma posterior diminuição no controlo dos doentes hipertensos, chegando mesmo a verificar-se, nalguns casos, um aumento de mortalidade em doentes hipertensos por AVC, doença coronária e doença renal; com a publicação do VI JNC<sup>8</sup>, que aponta novas medidas e com o advento de novas terapêuticas será de esperar que o controlo da hipertensão arterial e a prevenção das suas complicações sejam mais eficazes.

Assim sendo poderemos perspectivar que a hipertensão arterial resistente se vá tornando progressivamente menos importante.

Apesar de escassearem estudos sobre a prevalência de hipertensão arterial resistente, Bobrie<sup>9</sup>, num estudo realizado entre 1993 e 1994, apontou a existência de cerca de 13,5% de doentes com este tipo de patologia, tendo como base para os classificar níveis tensionais de TA =160/95 mmHg. No entanto para outros autores a percentagem varia entre 5 a 18%<sup>10</sup>.

Sabendo-se do aumento de risco de doentes hipertensos mal controlados desenvolverem AVC, doença coronária e doença renal, vários factores têm sido apontados como

\* Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

\*\* Interno do Internato Complementar de Cardiologia

\*\*\* Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço I do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 10.08.99

## Quadro 1

<p><i>Causas ligadas ao médico</i></p> <p>Educação do doente</p> <p>Diagnóstico "errado"</p> <p><i>hipertensão arterial secundária inicial?</i></p> <p><i>hipertensão arterial secundária tardia?</i></p> <p>Terapêutica incorrecta</p> <p><i>associações medicamentosas ilógicas</i></p> <p><i>posologia insuficiente</i></p> <p><i>interacções medicamentosas</i></p> <p><i>pseudotolerância</i></p>
<p><i>Causas ligadas ao doente</i></p> <p>Não toma a medicação</p> <p>Interrupção da medicação por efeitos adversos</p> <p>Abandono da consulta</p> <p>Café, tabaco e álcool</p> <p>Dieta hipercalórica e ingestão de sal</p> <p>Factores adjuvantes</p> <p><i>hiperinsulinismo</i></p> <p><i>obesidade</i></p> <p><i>apneia do sono</i></p>

### Hipertensão arterial resistente

tendo um papel importante na génese de uma hipertensão resistente; ultimamente tem sido dado algum realce à ATIA-C1166<sup>11</sup> e à haptoglobina 2-2<sup>12</sup>.

Antes de rotularmos um doente de hipertenso resistente deve ser efectuada uma avaliação completa, e só após terem sido excluídas várias situações que a seguir mencionaremos e que poderiam ser responsáveis por essa aparente resistência se poderá considerar esse doente como tendo uma hipertensão verdadeiramente resistente à terapêutica<sup>13</sup>.

### Definição e diagnóstico

O diagnóstico de hipertensão arterial resistente não deve

ser feito com base na gravidade da doença antes do início da terapêutica, uma vez que a existência de lesões de órgãos alvo não é indicativo de futura resistência à terapêutica, se bem que a sua presença seja mais frequente nos doentes hipertensos resistentes<sup>14</sup>. Portanto, a hipertensão arterial resistente é definida quando não se conseguem obter valores da pressão arterial inferiores a 140/90 mmHg em doentes que comprovadamente tenham uma boa adesão à terapêutica, que esta seja apropriada, com pelo menos 3 fármacos anti-hipertensivos, sendo um deles um diurético, e utilizados próximo das doses máximas. Em idosos com hipertensão arterial sistólica isolada o diagnóstico é feito quando não se consegue baixar a TA sistólica para valores inferiores a 160 mmHg. Outros autores definem-na levando em consideração os valores tensionais existentes antes de iniciar a terapêutica (Quadro 1). Em qualquer dos casos é obrigatório serem excluídas as causas secundárias<sup>8</sup>.

Muito frequentemente um doente pode ser apelidado de resistente, quando afinal, o que o doente apresenta não é mais do que ou uma pseudo-resistência ou uma pseudo-hipertensão, pelo que devemos sempre ter em conta certos aspectos que vamos de seguida abordar<sup>15</sup>.

Como já foi referido devemos ter sempre em atenção a possibilidade de uma forma secundária, seja no início do tratamento, seja numa hipertensão arterial previamente controlada, pelo que deve ser sempre efectuado um estudo laboratorial e imagiológico completo caso não se consiga um controle eficaz da hipertensão, já que vários estudos apontam para que 10% dos doentes ditos resistentes apresentem uma forma secundária<sup>10</sup>.

Das outras causas de pseudo-resistência podemos considerar as relacionadas com o doente e as dependentes do médico. Das causas que mais podem levar a um diagnóstico errado de hipertensão resistente à terapêutica é a má adesão do doente ao tratamento; para alguns autores me-

## Quadro 2

<p>Estar atento aos sinais de apresentação do doente à não adesão</p> <p>Estabelecer um objectivo na terapêutica: reduzir a TA com o mínimo de efeitos adversos</p> <p>Educar os doentes e os familiares no tratamento : incentivar a medição da TA em ambulatório (casa)</p> <p>Contactos frequentes com o doente : incluindo as telecomunicações</p> <p>Encorajar a mudança de estilo de vida</p> <p>Integrar a medicação na rotina diária</p> <p>Prescrição de medicação de acordo com os princípios farmacológicos: preferir os de longa acção</p> <p>Estar atento ao insucesso terapêutico e tentar uma abordagem diferente</p>
--

"Guidelines" para melhorar a adesão do doente à terapêutica

tade a dois terços dos HTA resistentes é atribuída à má adesão<sup>16-18</sup>, para outros somente esta foi considerada como factor primário entre 10 a 19%<sup>19</sup>. Na nossa experiência o não cumprimento da terapêutica ronda os 50%.

Vários factores têm sido implicados para que haja uma má adesão do doente à terapêutica, passando não só pelo custo dos medicamentos como, muitas vezes, pela complexidade do esquema terapêutico que obriga a várias tomadas por dia, pelo desconhecimento da necessidade do cumprimento da terapêutica mesmo após normalização dos valores tensionais, especialmente em doentes assintomáticos, e ainda pelo aparecimento de efeitos secundários que os levam a abandonar a terapêutica<sup>20</sup>. Devem portanto ser exaustivamente explicadas pelo médico a situação clínica e as consequências do não cumprimento da terapêutica, sendo este problema do não cumprimento da terapêutica tão importante que o VI JNC<sup>8</sup> publicou algumas *guidelines* no sentido de procurar melhorar a adesão do doente à terapêutica (Quadro 2). Das causas dependentes do médico devem ser ressaltados os esquemas terapêuticos desadequados com associações medicamentosas ilógicas (associações de dois medicamentos do mesmo grupo farmacológico por exemplo), com doses insuficientes.

As interacções medicamentosas terão de ser igualmente consideradas estando representadas no Quadro 3 várias substâncias que podem interferir com os anti-hipertensores<sup>8</sup> e dificultar o con-

### Quadro 3

#### **Pseudo-resistência**

hipertensão da bata branca ou elevação no consultório  
pseudo-hipertensão em idosos  
uso de braçadeiras de tamanho normal em doentes obesos

#### **Não adesão à terapêutica**

aumento do volume plasmático  
excesso de sal na dieta  
lesão renal progressiva  
inadequado uso de diuréticos

#### **Relacionado com fármacos**

doses demasiado baixas  
escolha errada do diurético  
combinações inapropriadas  
inactivação rápida (ex. hidralazina)  
acções e interacções dos fármacos  
*simpaticomiméticos*  
*descongestionantes nasais*  
*supressores do apetite*  
*cocaína e outras drogas ilícitas*  
*cafeína*  
*contraceptivos orais*  
*esteróides*  
*licorico (tabaco e pastilhas elásticas)*  
*ciclosporina*  
*eritropoietina*  
*antidepressivos*  
*anti-inflamatórios não esteróides*

#### **Condições associadas**

tabagismo  
obesidade mórbida  
apneia do sono  
resistência à insulina/hiperinsulinismo  
ingestão de etanol > a 30 ml/dia  
ataques de pânico ou ansiedade que provoquem hiperventilação  
dor crónica  
vasoconstrição intensa  
lesão do cérebro

#### **Causas de hipertensão identificáveis**

Causas de resposta inadequada à terapêutica

trole tensional. De igual modo o álcool, o tabaco, a obesidade, dietas inadequadas com excesso de sal, poderão interferir com a terapêutica anti-hipertensiva. Não esquecer, por exemplo, que os bloqueadores beta são menos eficazes nos hipertensos que fumam e que a correção da obesidade poderá transformar uma hipertensão aparentemente resistente em facilmente controlável. O aumento reflexo da volémia, secundária à utilização de certos anti-hipertensores (simpaticolíticos, vasodilatadores directos) pode ser responsável por uma hipertensão resistente, facilmente ultrapassável pela utilização de diuréticos<sup>10</sup>. Também lesões renais progressivas e o excesso de sal na dieta poderão contribuir para o aumento de volume plasmático. É por este facto que habitualmente se refere a necessidade de fazer parte da terapêutica um diurético, antes de se rotular uma hipertensão de resistente.

Um outro aspecto que deve ser lembrado é a chamada hipertensão da bata branca. É sabido que existe uma certa disparidade entre a pressão arterial medida no consultório e no ambulatório, e até mesmo a medida pela enfermeira; a ausência de alterações na fundoscopia, na função renal, a não existência de hipertrofia cardíaca podemos levar a pôr esta hipótese<sup>15</sup>. Embora seja discutível o significado desta entidade quanto ao desenvolvimento de uma hipertensão arterial mantida<sup>21</sup> e à repercussão orgânica<sup>22</sup>, não há dúvida, que é fundamental esclarecer se a HTA aparentemente refractária à terapêutica, o é na rea-

lidade ou está apenas relacionada com uma elevação tensional na presença do médico. Nestas situações é de grande utilidade a monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA)<sup>21-23</sup>.

Também relativamente aos idosos, é essencial ter em conta o processo aterosclerótico, em particular das artérias braquiais, que, devido ao seu endurecimento podem erradamente levar ao diagnóstico de HTA resistente, sendo portanto obrigatório efectuar sempre a manobra de Osler<sup>15</sup>.

Um dado também a ter em conta na avaliação destes doentes, como em qualquer hipertenso, é o tipo de aparelho que se utiliza, que deve ser calibrado regularmente, possuir uma braçadeira adequada ao tipo morfológico do doente, o método de medição em que devem ser sempre feitas duas medições separadas de dois minutos com o doente sentado ou em decúbito e, posteriormente, com o doente de pé ao fim de dois e de cinco minutos, avaliando assim uma eventual hipotensão ortostática em ambiente calmo e em repouso e com intervalo de algum tempo da última refeição e sem ter tomado café ou fumado na última hora; não se deve ainda fazer uma insuflação excessiva da braçadeira, que pode conduzir a valores falsos<sup>8</sup>.

Se de facto estamos perante um doente com HTA aparentemente resistente devemos sempre questionarmo-nos e responder às perguntas simples que referimos no (Quadro 4)<sup>20</sup>.

Se, após todas as perguntas e respostas que fizemos sistematizadamente, temos a certeza de que não nos encontramos perante uma forma secundária, a terapêutica está correcta e houve uma boa adesão do doente à terapêutica, então e só nesta altura podemos dizer que estamos perante um doente com hipertensão resistente à terapêutica.

## Terapêutica

Vários estudos com fármacos têm sido efectuados e, com o advento de novos medicamentos, talvez se venha a tornar mais fácil tratar ou pelo menos minimizar os riscos destes doentes.

A combinação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) com antagonistas dos canais de cálcio tem sido bem aceite, assim como a associação de  $\alpha$ -bloqueantes e antagonistas dos canais de cálcio<sup>24</sup>. No entanto, a complexidade deste problema levou à procura de

## Quadro 4

Cumpra a medicação?
O esquema terapêutico é adequado?
Efeitos colaterais limitativos?
Consumo exagerado de sódio?
Interacções medicamentosas?
TA fora do consultório controlada?
Hipertensão secundária?

Hipertenso com TA não controlada

novas associações, aceitando-se presentemente a associação de  $\beta$ -bloqueantes, diuréticos, IECA, e antagonista dos canais cálcio<sup>25</sup>. Também está presentemente a considerar-se o uso dos antagonistas dos receptores da angiotensina AT1 com IECA sendo, no entanto, necessários mais estudos para avaliar melhor a sua eficácia.<sup>26</sup> Um outro aspecto que vem adquirindo a maior importância é a hora da toma dos medicamentos. Alguns autores verificaram que a administração do fármaco duas horas antes do valor tensional mais elevado, de manhã, à tarde ou à noite levava a que esta hipertensão deixasse de ser considerada como resistente, chegando mesmo a propor que na definição de hipertensão constasse também a hora da toma da medicação.<sup>27</sup>

O aparecimento de novos fármacos mais potentes com menos efeitos colaterais e eficazes em toma única contribuirá certamente para uma terapêutica anti-hipertensiva mais eficaz e para a diminuição de casos de hipertensão resistente.

## Conclusão

A hipertensão arterial resistente, apesar de todos os esforços que têm sido feitos, continua a ser um problema actual e de difícil resolução. No entanto, pensamos que com um melhor ensinamento e seguimento dos doentes, se determinados parâmetros forem cumpridos na avaliação e na introdução de novos fármacos, podemos vir a melhorar quer a morbidade quer a mortalidade que esta situação provoca.

## Bibliografia

1. Julius S. Coronary disease in hipertension: a new mosaic. *J Hypertension*. 1997; 15 (suppl 2) : 3-10
2. Mac Mahou S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke and coronary hearth disease. I Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrector for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774
3. U.S. Renal Data System. USRDS 1997 Annual report. Bethesda Md: US Dept of Health and Human Services, National Institute of Diabetes and Digestive and kidney Disease; 1997
4. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Sulman NB, Stamler J *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18
5. Mac Lean DR et al. Overview of the epidemiological baseline indicators. In: Morgenstern, W et al. Ed. CINDIOFFICE for Europe. 1991; 11-35
6. Dobrossy. Elevated blood pressure. In Dobrossy Ed. Prevention in primary care. Recommendations for promoting good practacici-CINDI 2000 WHO Regional office for Europe Copenhagen 1994: 43-51
7. Joint National Committee on detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. The fifth report of the Joint national Committee on Detection, Evaluation and Treatment of high boold pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183

8. The sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. Arch Inter Med 1997; 157: 2413-2446
9. Bobrie G, Coville P. Hypertension arterielle resistente. Arch Mal Coeur Vaiss 1995; 88: 1183-1185
10. Setaro FJ, Black RH. Refractory hypertension current concepts. N Engl J Med 1992; 327: 543-545
11. Szombathy T, Szalai C, Katalin B, Palicz T, Romics L, Cszasz A. Assotiationa of angiotensin II type 1 receptor polymorphism with resistant essential hypertension. Cin Chim Acta 1998; 269: 91-100
12. Delanghe JR, Duprez DA, De Buyzere MI, Bergez BM, Claeys LR, Lerou-Roels GG, Clement DL. Refractory hypertension is associated with the haptoglobin 2-2 phenotype. J Cardiovasc Risk 1995; 2: 131-136
13. Mc Alister FA, Lewanazuk RZ, Teo KK. Resistant hypertension: an overview. Can J Cardiol 1996; 9: 822-828
14. Toner JM, Close CF, Ramsay LE. Factors related to treatment resistance in hypertension. Q J Med 1990; 283: 1195-1204
15. Frohlich ED. Classification of resistant hypertension. Hypertension 1988; 11 (suppl II) 67-70
16. Sackett DL, Haynes RB, Gibbs ES et al. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hiperetnsion. Lancet 1975; 290: 1205-1207
17. Report of NHLBI Working Group- Management of patients compliance in treatment of hypertension. Hypertension 1982; 4: 415-423
18. Miller NH, Hill M, Kottke T, Ockene IS. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action; a statement for healthcare professional. Circulation 1997; 95: 1085-1090
19. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. Arch Inter Med 1991; 151: 1786-1792
20. Braz Nogueira J. Hipertensão arterial resistente: abordagem terapêutica. Acta Médica portuguesa 1983; 4: 91-96
21. Carmona J, Amado P, Vascelos N, Santos I, Pinto C, Forte G, Arsénio A, Nazaré J. Hipertensão da bata branca: variante da normalidade ou de hipertensão. Rev Port Cardiol 1998; 17: 505-512
22. Prisant LM. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension. Cardiol Clin 1995; 13 (suppl 4 ): 479-490
23. Grin JM, McCabe EJ, White WB. Management of hypertension after ambulatory blood pressure monitoring. Ann Intern Med 1993; 118: 833-837
24. Brown MJ, Dickerson JE. Alpha-blockade and calcium antagonism: an effective and well tolerated combination for the treatment of resistant hypertension. J Hyperten 1995; 6: 701-707
25. Dees A, Kremer HT, Breed JG, Verstapplen VM, puister SM, Meems Z. Calcium antagonists a useful additional therapy in treatment resistant hypertension: comparasion of felodipine ER and nifedipine retard by 24 H ambulatory blood pressure monitoring. Neth J Med 1997; 50: 2-12
26. Weber MA. Comparison of type 1 angiotensinII receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the tratment of hypertension. J Hypertens 1997; 15 (suppl ): 31-36
27. Gurcon P. Compliance and the chronotherapy of refractory arterial hypertension. Recenti Prog Med 1997; 88: 463-469