

Hipertensão não controlada e Hipertensão resistente

Antônio Pedro Machado

O controlo da hipertensão é das intervenções mais rentáveis entre as que os médicos fazem para a prevenção do AVC e da doença cardíaca e renal. Contudo, apesar do armamentário terapêutico disponível, menos de um terço dos hipertensos atingem valores tensionais inferiores a 140/90 mmHg, ficando controlados.⁽¹⁾

Estes hipertensos não controlados não são, necessariamente, hipertensos resistentes, se bem que alguns o possam ser. A hipertensão poderá não estar controlada por razões diversas como a baixa adesão à terapêutica, a inadequação do regime terapêutico utilizado ou a existência de interacções farmacológicas (ex: terapêutica concomitante com AINEs).

Qual é a definição de hipertensão resistente?

Devemos considerar a existência de hipertensão resistente nos doentes cuja PA se mantém acima dos valores alvo apesar do tratamento com três anti-hipertensores em doses óptimas, sendo um deles, idealmente, um diurético.⁽²⁾

Qual é a sua prevalência?

A prevalência exata não é conhecida mas os resultados de ensaios clínicos sugerem que 20 a 30 % dos doentes incluídos tinham hipertensão resistente.⁽³⁾

Contudo, quando se excluem factores como a inadequação do regime terapêutico, intolerância à medicação, baixa adesão à terapêutica, pseudo-hipertensão, hipertensão da bata branca, sobrecarga de volume, obesidade, apneia do sono e hipertensão secundária, a hipertensão verdadeiramente refratária é rara, afectando menos de 5% de todos os hipertensos.⁽⁴⁾

Qual é o perfil do doente com hipertensão resistente?

A presença uma ou várias das seguintes características favorece a ocorrência de hipertensão resistente.⁽²⁾

- Idade avançada
- Pressão sistólica basal muito elevada
- Obesidade
- Consumo excessivo de sal
- Insuficiência renal crónica
- Diabetes
- Hipertrofia ventricular esquerda
- Raça negra
- Sexo feminino

A obesidade, a diabetes, o consumo elevado de sal e a insuficiência renal, porque favorecem a expansão do volume plasmático, contribuem para a resistência ao tratamento.

Que avaliação particular deve ser feita aos hipertensos resistentes?

- Verificar se a terapêutica é apropriada e se há boa adesão ao tratamento.
- Suspeitar de pseudo-hipertensão, principalmente no idoso, quando se verificar a presença de:⁽⁵⁾
 - a. Sinais ou sintomas de hipotensão com o tratamento, apesar dos valores tensionais estarem elevados
 - b. Ausência de lesão nos órgãos-alvo (por ex. HVE, insuficiência renal),
 - c. Hipertensão sistólica isolada grave
 - d. Valores tensionais mais elevados nos membros superiores do que nos inferiores.
- Excluir o “efeito da bata branca” através da auto-medição da PA ou da MAPA de 24 horas.
- Avaliar o consumo de sal.
- Avaliar a função renal. Pode calcular-se a clearance da creatinina através da fórmula de Cockcroft-Gault

$$\text{Clearance da Cr} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso (Kg)} \times 0.85 (\text{sexo feminino})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \text{ ml/min}$$

- Quando as situações anteriores tiverem sido avaliadas, deverá excluir uma hipertensão secundária. As causas mais frequentemente associadas a hipertensão resistente são:
 - a. Hiperaldosteronismo primário (20% dos casos).⁽⁶⁻⁹⁾
 - b. Insuficiência renal crónica
 - c. Estenose arterial renal.
 - d. Apneia obstrutiva do sono

Que estratégias terapêuticas poderão ser utilizadas?

Medidas não farmacológicas

1. Restrição da ingestão de sal e de álcool
2. Redução do peso nos obesos
3. Tratamento da apneia do sono com CPAP (nasal Continuous Positive Airway Pressure)

Medidas farmacológicas

1. Suspender fármacos que possam interferir com o tratamento hipotensor (AINE).
2. Terapêutica diurética
 - a. Associar um diurético (por ex: Hidroclorotiazida - HCTZ) se este ainda não tiver sido prescrito. Terá que usar uma associação fixa porque a HCTZ não está disponível isoladamente no mercado.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Se já estiver a fazer HCTZ na dose de 12.5 mg/dia deverá otimizar a dose para 25 mg/dia.⁽¹⁰⁻¹²⁾
 - b. Se a HCTZ na dose de 25 mg/dia for ineficaz, substituir a HCTZ por clortalidona. Em face da redução dos eventos clínicos demonstrada com a clortalidona e por ter potência hipotensora superior à HCTZ (25 mg de clortalidona produzem reduções da PA superiores a 50 mg/dia de HCTZ), a clortalidona deverá ser a tiazida de primeira escolha para o tratamento dos hipertensos resistentes.⁽¹³⁻¹⁶⁾
 - c. Em hipertensos com insuficiência renal com clearance da creatinina <30 mL/min as tiazidas (Clortalidona, HCTZ) são ineficazes. Em sua substituição, deverá usar um diurético de ansa (furosemida) para reduzir efectivamente o volume e baixar a PA. Dado que a furosemida tem curta duração de acção terá que ser usada em múltiplas tomas. Em alternativa, poderá usar uma formulação retard (Lasix Retard®).^(11,17)
3. Fazer cronoterapia da hipertensão: conseguem-se significativas reduções adicionais da PA mudando a toma de um ou mais anti-hipertensores, nas mesmas doses, para o período nocturno.⁽²⁴⁾
4. Aumentar a dose do beta-bloqueador se a FC for >85 ppm (sugestiva de aumento do tónus simpático). Deve ter-se em conta que os diuréticos e os vasodilatadores directos podem estimular a secreção de catecolaminas, o que se traduz pelo aumento da FC. Quando tal se verifica, o aumento da dose do beta-bloqueador deve ser guiado pela variação da FC.^(22,23)
5. Associar um inibidor da aldosterona (Espironolactona – Aldactone® em doses baixas: 25 a 50 mg/dia) à terapêutica diurética em curso, sob vigilância da função renal e caliémia.⁽¹⁸⁾

Deverá iniciar o tratamento com 12.5 mg e monitorizar o potássio à primeira e quarta semanas após o início da terapêutica e com os mesmos intervalos após cada aumento da dose. Se o potássio subir até 5.5 mEq/L deverá reduzir a dose de espironolactona; se ultrapassar este valor poderá ter que a suspender. Ter em conta que a espironolactona pode causar deterioração reversível da função renal quando há disfunção prévia e está contra-indicada se a clearance da creatinina for <50 ml/min ou se existir hipercaliémia; pode causar ginecomastia e/ou dor mamária, particularmente no homem, bem como impotência e diminuição da libido, e irregularidades menstruais na mulher.

Diversos estudos sustentam a adição de espironolactona ao regime terapêutico de indivíduos com hipertensão resistente independentemente da raça e da presença ou ausência de hiperaldosteronismo primário, com reduções médias acrescidas da PAS e PAD de 21mmHg e 10 mmHg, respectivamente, à 6ª semana de tratamento, e de 25 mmHg e 12 mmHg ao 6º mês de tratamento.^(25,26)

Numa avaliação feita a 1411 indivíduos com hipertensão resistente incluídos no estudo ASCOT-BPLA, a espironolactona, associada como quarto fármaco, reduziu eficazmente a PA e foi bem tolerada. Apenas 37 indivíduos (2%) tiveram anomalias bioquímicas, principalmente hipercaliémia, que levaram à suspensão da espironolactona em 15 participantes (1%). Com base nos resultados deste estudo, a British Hypertension Society recomendou o uso da espironolactona como agente de quarta linha para o tratamento destes doentes.^(1,19,20)

6. Adicionar uma nova classe anti-hipertensiva.
7. Considerar a inclusão no regime terapêutico de um anti-hipertensor que promova a regressão da hipertrofia/remodelagem vascular. ⁽²⁴⁾
8. Duplicar a dose de um ou mais dos anti-hipertensores prescritos.

Estratégia terapêutica na hipertensão resistente. Sumário.

1. Optimizar a terapêutica diurética
 - HCTZ 25 mg/dia
 - Substituir HCTZ por Clorotalidona 25 mg/dia ou em dias alternados
 - Substituir a tiazida por Furosemida se a clearance da creatinina for inferior a 30 ml/min
2. Fazer cronoterapia
3. Associar o 4º anti-hipertensor
4. Associar espironolactona na dose de 25 a 50 mg/dia se a função renal e a caliémia o permitirem.

Referências

1. (Hjjar I et al. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988-2000. JAMA, 2003;290: 199-206)
2. Calhoun DA et col. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A Scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for high blood pressure research. Hypertension. 2008;51:1403-1419.
3. Calhoun DA et al. Resistant hypertension. Current hypertension reports. 2002;4:221-8.
4. Viat DG. Contributing factors in resistant hypertension: truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. Postgrad Med 2000. May | 107:5.
5. Tamini NAM. Resistant hypertension: a methodological approach to diagnosis and treatment. Saudi J Kidney Dis Transplant 2007;18(3):337-345.
6. Lim PO et al. High prevalence of primary aldosteronismo among Asian hypertensive patients in Singapore. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:2854-9.

7. Gordon RD et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:315-8.
8. Benchetrit S et al. Normokaliemic hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension. *Isr Med Assoc J* 2002;1:17-20.
9. Calhoun DA et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40:892-896.
10. Yakovlevitch M et al. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991; 151:1786-1792.
11. Garg JP et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university based-cohorts. *Am J Hypertens* 2005;18:619-626.
12. Taler S et al. Resistant hypertension. Comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002; 39:982-988.
13. Ernst ME et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:352-358.
14. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium Channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*.2002;288:2981-2997.
15. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991; 265:3255-3264.
16. Sica DA. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? *Hypertension*. 2006; 47:321-322.
17. Minutolo R et al. Management of hypertension in patients with CKD: differences between primary and tertiary care settings. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:18-25.
18. Nishikaza MK et al. Efficacy of low dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:925-30.
19. Chapman N et al. Effect of Spironolactone on Blood Pressure in Subjects With Resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-845.
20. Ouzan J et al. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:333-9)
21. Hermida RC and al. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008;51:69-76.
22. Hirsch H. A different approach to resistant hypertension. *Cleveland Clinic J Med* 2007; 74(6):449-456.
23. Bakris G et al. Preserving renal unction in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertensive and Diabetes Executive Committes Working Group. *Am J Kideney Dis* 2000; 36:646-661.
24. Smith, Ronalde et al. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J Am Soc Hypertension* 2008;2(3);165-172.
25. Nishikava MN, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:925-930
26. Ouzan J, Perault C, et col. The role of spironolactone in the treatment of patientswith refractory hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:333-339.