



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação das diferenças clínicas e laboratoriais entre pacientes com hipertensão arterial resistente versus pacientes com hipertensão arterial refratária

Louise Medeiros Porto

Salvador (Bahia)
Janeiro, 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz :

Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Porto, Louise Medeiros

Avaliação das diferenças clínicas e laboratoriais entre pacientes com hipertensão arterial resistente versus pacientes com hipertensão arterial refratária/ Louise Medeiros Porto (Salvador, Bahia): L M P, Porto, 2017

VIII, 36p.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Prof. Dr. Roque Aras Junior.

Palavras chaves: 1. Hipertensão arterial sistêmica. 2. Hipertensão arterial resistente. 3. Hipertensão arterial refratária. I. Aras, Roque. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Avaliação das diferenças clínicas e laboratoriais entre pacientes com hipertensão arterial resistente versus pacientes com hipertensão arterial refratária.

CDU:



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação das diferenças clínicas e laboratoriais entre pacientes com hipertensão arterial resistente versus pacientes com hipertensão arterial refratária

Louise Medeiros Porto

Professor orientador: **Roque Aras Junior**
Orientador tutor: **Cristiano Ricardo Bastos de
Macedo**

Monografia de Conclusão do
Componente Curricular MED-
B60/2016.2, como pré-requisito
obrigatório e parcial para conclusão
do curso médico da Faculdade de
Medicina da Bahia da Universidade
Federal da Bahia, apresentada ao
Colegiado do Curso de Graduação
em Medicina.

Salvador (Bahia)
Janeiro, 2017

Monografia: *Avaliação das diferenças clínicas e laboratoriais entre pacientes com hipertensão arterial resistente versus pacientes com hipertensão arterial refratária*, de **Louise Medeiros Porto**.

Professor orientador: **Roque Aras Junior**

Orientador tutor: **Cristiano Ricardo Bastos de Macedo**

COMISSÃO REVISORA:

- Roque Aras Junior (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- Jamarly Oliveira Filho, Professor e chefe do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- André Rodrigues Durães, Professor do Departamento de Saúde da família da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO

ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2017.

*“É proibido não buscar a felicidade,
Não viver sua vida com uma atitude positiva,
Não pensar que podemos ser melhores,
Não sentir que sem você este mundo não seria igual”*
(Pablo Neruda)

À minha mãe **Karynne Medeiros**
e aos meus avós, **Francisco Medeiros**
e **Leda Medeiros**.

EQUIPE

- Louise Medeiros Porto, Estudante de Medicina (FMB-UFBA);
- Adilson Machado Gomes Junior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
- Roque Aras Junior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Cristiano Ricardo Bastos de Macedo, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (FMB-UFBA);
- Priscila Neri Lacerda, Estudante de Medicina (FMB-UFBA);
- Juliana Queiroz Vasconcelos Muniz, Estudante de Medicina (FMB-UFBA);
- Thiago Matos e Silva, Estudante de Medicina (FMB-UFBA);
- Liliane Góes Bastos, Estudante de Medicina (FMB-UFBA); e
- André Nascimento Públio Pereira, Estudante de Medicina (FMB-UFBA).

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- | |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor orientador, Doutor **Roque Aras Júnior**, por ser sempre solícito e ter tornado mais fácil esse processo, e pelos ensinamentos acadêmicos e para a vida profissional.
- Ao Doutorando **Cristiano Ricardo Bastos de Macedo**, meu Orientador tutor, pela atenção e por tantos ensinamentos, sendo fundamental para a conclusão da minha Monografia.
- Aos professores, **André Durães** e **Jamary Oliveira Filho**, membros da Comissão Revisora desta monografia, pela disponibilidade, atenção e pelas excelentes sugestões e correções feitas.
- Aos amigos da **Liga Acadêmica do Coração da Bahia**, pela colaboração com a coleta de dados e por tantos aprendizados compartilhados.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURA, GRÁFICOS, QUADRO E TABELAS	2
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	11
V. RESULTADOS	14
VI. DISCUSSÃO	18
VII. CONCLUSÕES	22
VIII. SUMMARY	23
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
X. ANEXOS	
•ANEXO I: Termo de consentimento livre e esclarecido	28
•ANEXO II: Ficha de registro de dados	31
•ANEXO III: Escala de Morisky de 8 itens	34
•ANEXO IV: Parecer do Comitê de ética em pesquisa	35

ÍNDICE DE TABELAS, FIGURA E GRÁFICOS

TABELAS

TABELA 1. Classificação da PA de acordo com a medida casual ou no consultório (>18anos)	7
TABELA 2. Perfil clínico e laboratorial da amostra	14
TABELA 3. Perfil clínico da amostra	15
TABELA 4. Diferenças clínicas e laboratoriais entre os subgrupos (HAR x HRf)	17

FIGURAS

FIGURA 1: Fluxograma de avaliação da hipertensão arterial resistente	8
FIGURA 2: Classificação da hipertensão baseado no controle pressórico e número de medicações anti-hipertensivas	9

GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Sexo dos indivíduos da amostra	14
GRÁFICO 2: Etnia dos indivíduos da amostra	14

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- BCC: Bloqueador do canal de cálcio
- BRA: Bloqueador do receptor de angiotensina
- DAP: Doença arterial periférica
- DM: Diabetes Melito
- DRC: Doença renal crônica
- ECO: Ecocardiograma
- HAS: Hipertensão arterial sistêmica
- HAR: Hipertensão arterial resistente
- HRf: Hipertensão arterial refratária
- HVE: Hipertrofia ventricular esquerda
- IC: Insuficiência cardíaca
- IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina
- IMC: Índice de massa corpórea
- IMVE: Índice de massa ventricular esquerda
- MAPA: Monitorização ambulatorial da pressão arterial
- MMAS-8: Escala de Morisky de 8 itens
- PA: Pressão arterial
- PAD: Pressão arterial diastólica
- PAS: Pressão arterial sistólica
- TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

I. RESUMO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida como uma pressão não controlada a despeito do uso de ≥ 3 fármacos anti-hipertensivos, ou controlada com o uso de ≥ 4 medicações. Em 2014, através da análise de uma coorte, um subgrupo de pacientes com HAR (pressão não-controlada com o uso de pelo menos 5 anti-hipertensivos) foi descrita como hipertensão refratária (HRf). Estudos tem mostrado importantes diferenças entre estes dois fenótipos. Nesse sentido, esse estudo tem como objetivo principal avaliar as diferenças entre pacientes com HAR e HRf em relação aos níveis de LDL e HDL colesterol, diagnóstico de obesidade através do valor do Índice de massa corpórea (IMC), diagnóstico de Diabetes Melito (DM) e história prévia de Acidente vascular cerebral (AVC) e Infarto agudo do miocárdio (IAM). Na nossa amostra de 120 pacientes que frequentam o ambulatório especializado, 74,4% eram do sexo feminino, a média de idade foi de 62,77 anos e 53,7% eram negros. A amostra foi dividida em indivíduos com HAR (n=72) e com HRf (n=48). Os pacientes com hipertensão refratária eram mais jovens mas os dois grupos compartilhavam características semelhantes como etnia negra e sexo feminino. No grupo com HAR, a média de LDL colesterol era de 109,5 mg/dl e a de HDL colesterol era de 56,56 mg/dl, enquanto que no grupo de HRf a média de LDL e HDL colesterol era 132,67 mg/dl e 49,91 mg/dl, respectivamente. Obteve-se um valor de p de 0,054 e de 0,088 para a diferença nos valores de LDL e HDL, respectivamente. A frequência de obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) no grupo com HAR era 46,4% e no grupo com HRf era de 54,5%. As frequências de IAM prévio foram similares, mas houve uma diferença estatisticamente significativa em relação a AVC prévio, com uma maior frequência no grupo com HRf ($p=0,004$). Não se encontrou diferenças em relação ao comprometimento da função renal e prevalência de etnia negra. Observou-se uma tendência a maior frequência de Hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e a pior adesão terapêutica no grupo com HRf. Pacientes com HRf parecem ter maior risco cardiovascular ao se comparar com o grupo com HAR.

Palavras-chave: 1. Hipertensão arterial sistêmica; 2. Hipertensão arterial resistente; 3. Hipertensão arterial refratária.

II. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

Avaliar as diferenças entre os grupos de pacientes com HAR e HRf em relação aos níveis de LDL e HDL colesterol, diagnóstico de obesidade através do valor do IMC, diagnóstico de Diabetes Melito e desfechos cardiovasculares tais como AVC e IAM.

SECUNDÁRIO

Avaliar as diferenças entre os dois grupos em relação à prevalência de etnia negra, prevalência de HVE, valores de TFG estimada, média pressórica e adesão terapêutica através da Escala de Morisky de 8 itens.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA

III.1 Hipertensão arterial sistêmica

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Associa-se frequentemente a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (DM). Mantém associação independente com eventos como morte súbita, Acidente vascular cerebral (AVC), Infarto agudo do miocárdio (IAM), Insuficiência cardíaca (IC), Doença arterial periférica (DAP) e Doença renal crônica (DRC), fatal e não fatal. [1]

A HAS configura-se como um grande problema de saúde pública no Brasil. Junto com DM, suas complicações têm elevado impacto na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar, estimada em US\$ 4,18 bilhões entre 2006 e 2015. [2] Na meta-análise de Picon et al., 40 estudos transversais e de coorte evidenciaram tendência à diminuição da prevalência nas últimas três décadas, de 36,1% para 31,0%. [3] Um estudo no qual foram incluídos 15.103 servidores públicos de seis capitais brasileiras observou-se a prevalência de HAS em 35,8%, com predomínio entre homens (40,1% vs 32,2%). [4]

Os principais fatores de risco para a HAS incluem: Idade avançada, raça negra, excesso de peso e obesidade, alta ingestão de sódio, consumo crônico e elevado de bebidas alcoólicas e sedentarismo. Além disso, menor nível de escolaridade está associado a uma maior prevalência de HAS autorreferida. [1]

A VII Diretriz Brasileira de hipertensão considera hipertensos indivíduos adultos com nível de PA sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou com nível de PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, aferidos sob condições ideais (Tabela 1) [1]. Contudo, a Diretriz americana de HAS (JNC 8) apresenta uma diferença, considerando hipertenso aqueles com nível de PAS ≥ 150 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg os que tem idade igual ou superior a 60 anos, mas mantém os mesmo valores definidos na brasileira para os indivíduos com menos de 60 anos.[5]

O tratamento da HAS inclui medidas não farmacológicas e farmacológicas. Dentre as primeiras, destacam-se a redução do peso, diminuição da ingestão de sal e prática de atividades físicas.[1,6] Quanto às medidas farmacológicas, existem diversas

classes de medicamentos que podem ser utilizados, tendo como principais os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA), Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC), β -bloqueadores e diuréticos poupadores de potássio. [1]

Tabela 1. *Classificação da PA de acordo com a medida casual ou no consultório (>18anos)*

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121-139	81-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

*Quando as PAS e PAD situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA.

*Considera-se hipertensão sistólica isolada se $PAS \geq 140$ mmHg e $PAD < 90$ mmHg, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2 e 3.

(Adaptado de: Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VII Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol. 2016; 107(3 supl.3):1-104.)

III. 2 Hipertensão arterial resistente

A Hipertensão Arterial Resistente (HAR) caracteriza-se por uma PA que permanece acima das metas recomendadas com o uso de três fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético tiazídico, ou quando a PA controla com o uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos, dentre eles um diurético tiazídico. [7,9]

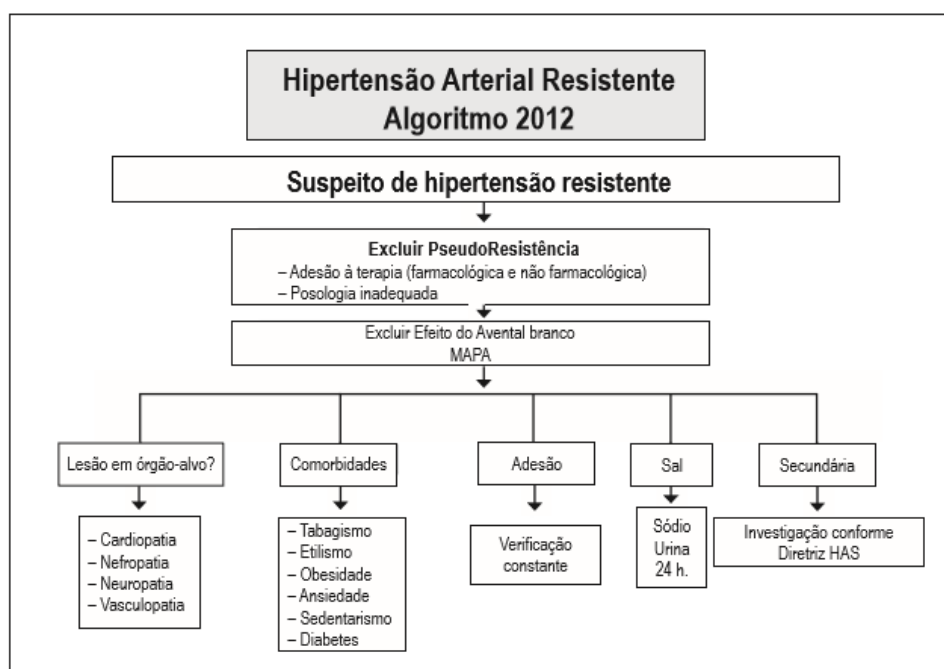
Estudos têm demonstrado que o controle inadequado da PA está associado ainda a maiores gastos na saúde. Nos Estados Unidos, a Hipertensão não controlada resulta em 40.000 eventos cardiovasculares, 8.000 mortes por doença cardiovascular, e aproximadamente 964 milhões de dólares em gastos diretos com medicações.[8]

A prevalência de HAR não é bem estabelecida, mas vários estudos transversais têm mostrado que é um problema clínico comum[7]. Alguns estudos sugerem que a prevalência esteja em torno de 4,5 a 15% de todos os pacientes hipertensos.[9,10,11]

O diagnóstico de HAR deve ser bem estabelecido, conforme demonstrado no fluxograma 1 [7]. É importante que as causas de pseudoresistência sejam excluídas, como medidas inadequadas da PA, uso de doses ou esquemas terapêuticos não apropriados, presença do efeito do avental branco ou adesão terapêutica inadequada [7,12].

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) é o exame de eleição para confirmação do inadequado controle pressórico [7]. Em casos de persistência da HAR, após exclusão de pseudoresistência, as causas de hipertensão secundária também devem ser avaliadas e excluídas, como o hiperaldosteronismo primário, doença renal crônica, estenose de artéria renal, feocromocitoma, coarctação da aorta, síndrome de Cushing, doenças tireoideas, abuso de álcool, uso de drogas ilícitas, uso de fármacos que podem estar alterando a pressão e apneia obstrutiva do sono. [7,9,13].

Figura 1. Fluxograma de avaliação da hipertensão arterial resistente



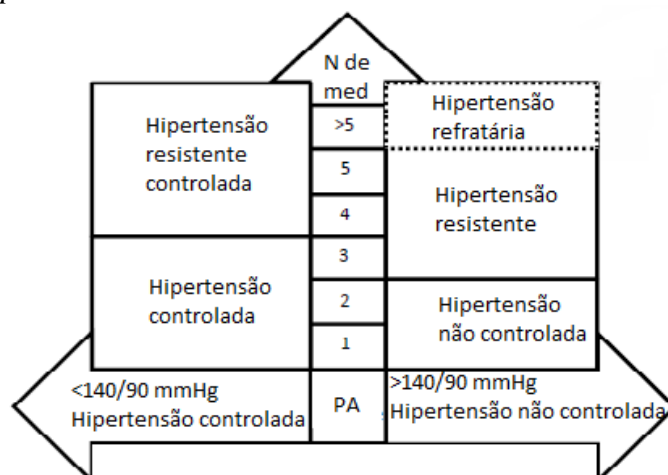
(Retirado de: Sociedade Brasileira de Cardiologia / Departamento de Hipertensão Arterial / I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente. Arq Bras Cardiol 2012;99(1):576-585.)

O perfil clínico de pacientes associado com HAR é: Idade mais avançada, afrodescendência, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda, diabetes melito, nefropatia crônica, síndrome metabólica, aumento da ingestão de sal e sexo feminino.[9]

III.3 Hipertensão arterial refratária

Os termo HAR foi introduzido inicialmente em 1960[14], quase ao mesmo tempo, o termo Hipertensão Refratária (HRf), tinha sido introduzido em 1958 na literatura[15], sendo utilizados para definir o tipo de Hipertensão que não respondia bem ao tratamento[16]. Até o final da última década, os termos foram utilizados indistintamente. [9,11] Em 2011, o termo HRf foi introduzido como um subgrupo da HAR que usa quatro ou mais drogas anti-hipertensivas. [12] A classificação mais recente da HRf foi introduzida em 2014 por Calhoun e cols., que definiram a Hipertensão refratária como um subtipo da HAR que não é controlada apesar do uso de cinco ou mais agentes anti-hipertensivos. [17] A figura 2 ilustra as diferentes classificações da hipertensão de acordo com o controle pressórico e quantidade de anti-hipertensivos.

Figura 2. Classificação da hipertensão baseado no controle pressórico e número de medicações anti-hipertensivas



(Adaptado de: Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant and refractory hypertension: Antihypertensive treatment resistance versus treatment failure, *Canadian Journal of Cardiology*. 2015.)

Sendo assim, diferenças entre estes dois fenótipos têm sido recentemente identificadas, associando a HRf com maior: (1) Risco cardiovascular, (2) Lesão de órgão-alvo, (3) Descendência africana, (4) Doença arterial coronariana e isquemia miocárdica, (5) Excesso de aldosterona, (6) Adipócitocitocinas, (7) Possível hiperativação simpática. [16]

De acordo com a definição mais atual de HRf[17], avaliou-se uma ampla coorte – com mais de 30.000 indivíduos – do estudo REGARDS[18] e os resultados evidenciaram

que os pacientes com HRf estavam mais propensos a ter HVE, microalbuminúria e função renal reduzida (avaliada através da taxa de filtração glomerular(TFG), quando comparados com pacientes com HAR. [17]. As diferenças clínicas são ainda mais evidentes quando os hipertensos refratários são comparados com todos os hipertensos tratados. [16,17]

A proporção de pacientes com HAR que nunca alcançam um controle da PA apesar da terapia medicamentosa máxima (HRf) representa um potencial fenótipo único, diferente do grupo mais amplo de pacientes com HAR que conseguem controlar a PA. Identificar e caracterizar esses pacientes representa o primeiro passo na definição do mecanismo de resistência ao tratamento nesse fenótipo extremo. [19]

A realização de um estudo que avalie as diferenças clínicas e laboratoriais entre o grupo de pacientes com HAR e o subgrupo com HRf é válido, já que esta diferença de fenótipos em pacientes com HAS começou a ser discutida recentemente, existindo na literatura ainda poucos estudos referentes ao assunto. A PA não controlada é um importante fator de risco para eventos cardiovasculares, constituindo-se como um problema de saúde pública que gera um alto impacto financeiro. Sendo assim, torna-se necessário que se tenha uma maior compreensão da ampla variedade de características demográficas e fisiológicas como fatores de risco cardiovasculares, desfechos cardiovasculares, grau de lesão de órgão alvo, presença de causas secundárias de hipertensão tais como má adesão medicamentosa, que levam a HRf ser de mais difícil controle do que a HAR.

IV. METODOLOGIA

IV.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de caráter observacional, descritivo, do tipo corte transversal.

IV.2. Amostra

A amostra é por conveniência e constituída por pacientes que frequentam o serviço de Doença Cardiovascular Hipertensiva Grave do Ambulatório José Maria de Magalhães Neto, pertencente ao Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Complexo-HUPES), da Universidade Federal da Bahia (UFBA), que aceitaram participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A coleta de dados foi realizada entre Janeiro de 2015 até Outubro de 2016.

IV.2.1. Critérios de inclusão

- Pacientes ambulatoriais que apresentam níveis pressóricos elevados com o uso de 3 medicamentos anti-hipertensivos, sendo obrigatoriamente 1 diurético, em doses recomendadas.
- Pacientes ambulatoriais que necessitam fazer uso de 4 ou mais medicamentos anti-hipertensivos, estando a PA controlada ou não, sendo obrigatoriamente 1 diurético, em doses recomendadas.

IV.2.2. Critérios de exclusão

- Recusa em participar da pesquisa, implicando na não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.
- Pacientes que não preenchem os critérios de hipertensão arterial resistente.
- Pacientes que não conseguiram realizar algum exame necessário.

IV.3. Variáveis analisadas

Para todos os pacientes que atenderam os critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo através da assinatura do TCLE (Anexo I), foi feita uma entrevista baseada em um questionário (Anexo II), na qual coletou-se características demográficas e antropométricas da população e foram avaliados os fatores de risco cardiovasculares e desfechos associados.

A aferição da PA através de um esfigmomanômetro oscilométrico automático foi realizada em dois momentos, a primeira medição antes e a outra depois da entrevista, com um intervalo de tempo mínimo de 5 minutos. Utilizou-se a média obtida nas duas aferições para estimar a PA do paciente.

A adesão terapêutica foi avaliada a partir da aplicação da Escala de Morisky de 8 itens (MMAS-8) (Anexo III), que consiste de um questionário de oito perguntas, que devem ser respondidas de maneira dicotômica (sim/não). O grau de adesão terapêutica foi determinado de acordo com a pontuação resultante da soma de todas as respostas corretas: Alta adesão (8 pontos), média adesão (6 a < 8 pontos) e baixa adesão (< 6 pontos). Foram considerados aderentes aqueles que obtiveram 8 pontos. [22]

Avaliamos os parâmetros do exames de Ecocardiograma (ECO) realizados a partir de Novembro de 2014. Para pacientes que nunca realizaram ECO ou que possuíam um exame antigo foi feita uma nova solicitação. Para avaliar a HVE, utilizou-se as medidas ecográficas de diâmetro diastólico final, espessura do septo interventricular e espessura da parede posterior. Calculou-se o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) através da fórmula de Devereux ou Anatômica. Considerou-se com HVE aqueles com $IMVE \geq 95 \text{ g/m}^2$ para mulheres e $IMVE \geq 115 \text{ g/m}^2$ para homens [20].

Os exames laboratoriais mais recentes de Colesterol total e frações, glicemia de jejum e creatinina foram registrados. Caso o resultado desses exames tenha sido obtido antes de Novembro de 2014, novas solicitações foram feitas.

A taxa de filtração glomerular foi estimada pela equação de Cockcroft-Gault (TFGe – CG) [21]. Para indivíduos com sobrepeso ou obesidade foi aplicado também o fator de correção sugerido por Saracino e cols. (TFGe – CGcorrigida) [23]. Para isso, necessita-se das variáveis idade, peso e valor de creatinina sérica e o valor do Índice de massa corpórea (IMC). A função renal foi considerada alterada quando a TFGe < 60 ml/min.

Pacientes com HAR foram definidos como aqueles que não controlam a PA com o uso de três fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético tiazídico, ou que controla a PA quando em uso de quatro fármacos anti-hipertensivos, dentre eles um diurético tiazídico. O subgrupo com HRf foi definido como aquele em que os indivíduos estão em uso de cinco ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos com $PAS \geq 140 \text{ mmHg}$ e/ou $PAD \geq 90 \text{ mmHg}$.

IV.4. Análise Estatística

As variáveis contínuas foram descritas através da média ou mediana \pm desvio padrão e as variáveis categóricas como proporções. A normalidade da distribuição de variáveis contínuas foi identificada através do teste Shapiro-Wilk.

Hipertensão resistente e hipertensão refratária foram as variáveis dependentes. Avaliou-se a associação entre as variáveis dependentes e as variáveis LDL e HDL colesterol, IMC, Diabetes Melito, desfechos cardiovasculares como IAM e AVC, prevalência de Etnia negra, presença de Hipertrofia ventricular esquerda, valores da Pressão sistólica e Pressão diastólica, valores obtidos pela Escala de Morisky e valores da TFG estimada.

Para a análise descritiva e inferencial univariada, as variáveis categóricas foram comparadas através do Teste de qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher conforme se aplicar. Médias foram comparadas através do teste T de Student ou Mann Whitney U conforme se aplicar.

Todos os testes foram bicaudados e foram considerados estatisticamente significantes resultados finais com valores de $p \leq 0,05$. Foram apresentados intervalos de confiança a 95%. Os dados serão analisados com auxílio do software *Statistical Package for Social Sciences* (versão 17.0 para Windows, SPSS, Chicago, IL, USA).

IV.5. Aspectos Éticos

Este projeto é um adendo do projeto “Avaliação Clínica e Metabólica na Hipertensão Arterial Sistêmica Resistente”, inserindo-se em seus objetivos específicos. O projeto fora aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Ana Nery sob o número 138.371, em 05/11/2012. Todos os pacientes incluídos foram informados sobre a pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

V. RESULTADOS

Da população de pacientes que são atendidos no Ambulatório de doença hipertensiva grave, 120 indivíduos foram incluídos ao avaliar os critérios de inclusão e de exclusão do estudo.

V.1. Descrição da Amostra

Em relação ao sexo, 74,4% dos pacientes eram do sexo feminino. A média de idade foi de 63 anos, variando de 40 a 93 anos. Em relação à etnia, 53,7% eram negros.

Gráfico 1. Sexo dos indivíduos da amostra

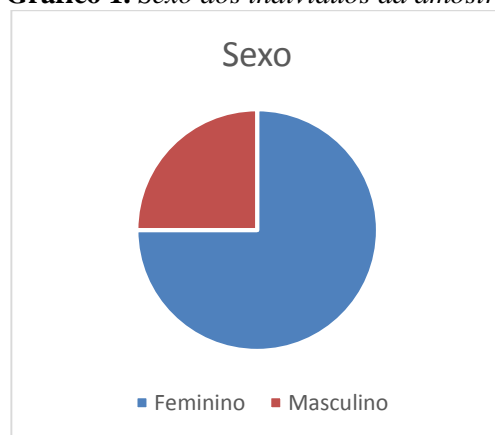
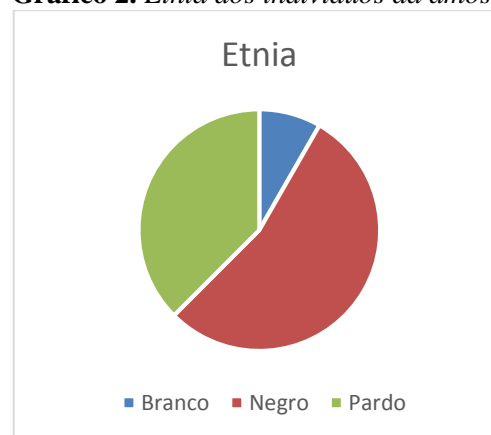


Gráfico 2. Etnia dos indivíduos da amostra



As características clínicas e laboratoriais da nossa amostra de hipertensos graves estão descritas nas Tabelas 2 e 3. A variável “número anti-hipertensivos”, por apresentar uma distribuição não normal, identificada através do teste estatístico Shapiro-Wilk, foi descrita através da sua mediana.

Tabela 2. Perfil clínico e laboratorial da amostra (1)

Variável	Unidade	Média/ Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade (n=120)	Anos	62,77*	±11,24	40	93
IMC (n=113)	kg/m ²	29,75*	±6,35	18,16	46,5
Número anti- hipertensivos (n=120)	-	4**	±1,02	3	8

CONTINUA

Tabela 2. [continuação].

PA sistólica (n=120)	mmHg	154*	±23,15	99,5	220
PA diastólica (n=120)	mmHg	91*	±16,25	56	134,5
Colesterol LDL (n= 96)	mg/dL	117,95*	±56,73	20,9	203
Colesterol HDL (n=95)	mg/dL	54,18*	±18,2	24	133
TFGe (n=83)	ml/min	64,44*	±27,22	6	139,2

IMC: Índice de massa corpórea; PA: Pressão arterial; TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada

*Média

**Mediana

Tabela 3. Perfil clínico da amostra

Variável	Porcentagem	Frequência
Obesidade(n=113)	49,6%	56
DM (n=118)	39,8%	47
HVE (n=70)	55,7%	39
TFGe alterada(n=82)	45,1%	37
IAM (n=118)	21,2%	25
AVC (n=117)	18,8%	22
Morisky(n=111)		
• Alta adesão	29,7%	33
• Média adesão	51,4%	57
• Baixa adesão	18,9%	21

*DM: Diabetes Melito; HVE: Hipertrofia ventricular esquerda; TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; IAM: Infarto agudo do miocárdio; AVC: Acidente vascular cerebral

V.2. Diferenças entre os subgrupos (HAR x HRf)

Dessa amostra de 120 pacientes, 72 indivíduos foram classificados como Hipertensos Resistentes e 48 classificados como Hipertensos Refratários.

A média de idade no grupo com HAR era de 66 anos enquanto que no grupo com HRf era 59 anos ($p=0,001$). No grupo com HAR, 77,8% dos indivíduos eram do sexo feminino enquanto que no grupo de hipertensos refratários a porcentagem foi menor (70,8%). A prevalência da etnia negra no grupo com Hipertensão resistente foi um pouco maior (56,9% vs 50%).

Em relação aos valores pressóricos, a média da PA sistólica e diastólica no subgrupo com HAR era de 148 mmHg e 86 mmHg, respectivamente, enquanto que no subgrupo com HRf era de 164 mmHg e 99 mmHg. Ambos os valores de p obtidos foram $<0,001$.

Ao avaliarmos aos fatores de risco cardiovascular, observamos que no grupo de pacientes com HAR a média de LDL colesterol era de 109,5 mg/dl e a de HDL colesterol era de 56,56 mg/dl, enquanto que no grupo de Hipertensos refratários a média de LDL e HDL colesterol eram 132,67 mg/dl e 49,91 mg/dl, respectivamente. Observa-se assim uma maior média do valor de LDL colesterol e menor de HDL colesterol nos pacientes com HRf. Obteve-se um valor de p de 0,054 e de 0,088 para a diferença nos valores de LDL e HDL, respectivamente

A média dos valores de IMC no subgrupo com HAR e com HRf foram próximos, 29,49 kg/m² e 30,14 kg/m², respectivamente e 46,4% dos hipertensos resistentes e 54,6% dos hipertensos refratários tinham obesidade.

Como observamos na Tabela 4, 35,7% dos indivíduos com HAR tinham DM enquanto que no grupo com HRf 45,8% eram diabéticos. Observa-se, assim, uma maior frequência de DM nos pacientes hipertensos refratários. Para essa diferença, foi encontrado um valor de p de 0,270, não resultando em uma significância estatística.

Encontrou-se uma maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda nos pacientes com HRf (63,3%) quando comparados com os com HAR (50%). O valor de p foi de 0,165 e a diferença não alcançou significância estatística.

A porcentagem de pacientes com TFG estimada alterada foi de 46% no grupo com HAR e 43,7% no grupo com HRf. ($p=0,842$).

Em relação aos desfechos cardiovasculares, encontramos que 21,1% e 21,3% dos pacientes já tinham sofrido pelo menos um IAM nos grupos de hipertensos resistentes e hipertensos refratários respectivamente. A diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,984$). Como visualizamos pela Tabela 4, 9,7% dos indivíduos hipertensos resistentes tiveram pelo menos um episódio de AVC enquanto que no grupo de hipertensos refratários 33,3% já tiveram pelo menos um AVC. Observa-se assim, uma frequência maior desse desfecho cardiovascular no subgrupo com Hipertensão refratária, obtendo-se uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,001$).

Em relação a adesão terapêutica avaliada pela Escala de Morisky, encontramos que no grupo de Hipertensos resistentes 32,8% obtiveram 8 pontos (alta adesão) e a média

da pontuação obtida foi de 6,67 enquanto que no grupo de hipertensos refratários essa porcentagem foi de 25% e a média 6,45. Não houve diferença estatística entre os dois grupos pelas duas análises.

Tabela 4. Diferenças clínicas e laboratoriais entre os subgrupos (HAR x HRf)

Variável	HAR n=72	HRf n=48	Valor de P
Idade , média ± DP	66 ±10,8	59 ± 10,8	0,001*
Sexo feminino – no. (%)	34 (77,8)	56 (70,8)	0,389**
Etnia negra	41 (56,9)	24 (50)	0,730**
PA Sistólica , média ± DP, mmHg	148 ± 21	164 ± 22	<0,001*
PA Diastólica , média ± DP, mmHg	86 ±12	99 ±18	<0,001*
LDL , média ± DP, mg/dl	109,5± 35,65	132,67±80	0,054*
HDL , média ± DP, mg/dl	56,56± 18,77	49,91±16,56	0,088*
IMC , média, Kg/m ²	29,49±7,19	30,14±4,85	0,604*
Obesidade – no. (%)	32 (46,4)	24 (54,6)	0,397**
Diabetes Melito - no. (%)	25 (35,7)	22 (45,8)	0,270**
HVE - no. (%)	20(50)	19 (63,3)	0,266**
TFGe alterada - no. (%)	11 (16,4)	9 (22,5)	0,842
IAM prévio - no. (%)	15 (21,1)	10 (21,3)	0,984**
AVC prévio –no. (%)	7(9,7)	15(33,3)	0,001**
Morisky , média ± DP	6,67 ± 1,4	6,45 ±1,32	0,285***
Alta adesão –no. (%)	22 (32,8)	11 (25)	0,377**

- PA: Pressão arterial; IMC: Índice de massa corpórea; HVE: Hipertrofia ventricular esquerda; IAM: Infarto agudo do miocárdio; AVC: Acidente vascular cerebral; TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada

* Teste T de Student

** Teste Qui-quadrado

***Teste de Mann-Whitney

VI. DISCUSSÃO

Este foi um estudo de corte transversal, realizado em um Ambulatório de doença hipertensiva grave com pacientes com diagnóstico de Hipertensão arterial resistente. Este estudo se propôs a diferenciar dentro dos Hipertensos resistentes um subgrupo de pacientes com PA não controlada a despeito do uso de 5 ou mais medicamentos anti-hipertensivos (HRf) de forma a estabelecer as diferenças clínicas e laboratoriais entre os dois subgrupos (pacientes com HAR x pacientes com HRf).

A análise das características gerais da população do estudo demonstrou que a mesma era composta em sua maioria por mulheres, idosos e que 53,7% declaravam-se negros. Além disso, 49,6% da população estudada tinha obesidade e 39,8% eram diabéticos. Esses resultados foram compatíveis aos de uma análise do estudo Framingham que evidenciou que o principal preditor de não controle pressórico era idade avançada seguido de obesidade. [30]

Os nossos resultados foram concordantes aos encontrados no estudo de Cushman e cols. no qual as variáveis idade avançada, obesidade, etnia negra, sexo feminino e DM eram preditores de necessidade de terapia anti-hipertensiva múltipla. [24]

Em outros estudos, no entanto, na população de hipertensos resistentes predominava o sexo masculino. [25,31] A maior frequência do sexo feminino pode estar superestimada no nosso estudo por questões culturais brasileiras já que as mulheres tendem a procurar mais assistência de saúde.

Observa-se uma frequência de Diabetes Melito elevada, compatível com outros estudos, quando comparada a população geral. [25, 26] A porcentagem de obesos (49,6%), por sua vez, apesar de bastante elevada quando comparada a população geral, foi inferior ao encontrado nos estudos de del Rey e cols. e de Tziomalos e cols., nos quais foi de 56% e 64,8%, respectivamente [26, 27].

Esses achados devem ser valorizados já que a associação de HAS e DM dobra o risco cardiovascular e tem aumentado a prevalência de HAS, o que está ligado à elevação nas taxas de sobrepeso e obesidade, bem como ao aumento da população de idosos. [1] Dessa forma, a população estudada possui um elevado risco cardiovascular e maior chance de desenvolver as complicações associadas à HAS não controlada.

Assim, em relação aos desfechos cardiovasculares avaliados, 21,2% referiram história prévia de IAM e 18,8%, de AVC. Encontramos uma frequência maior desses

desfechos quando comparados a outros estudos com hipertensos resistentes, nos quais a frequência de IAM variou entre 6% e 11,9% e a de AVC, entre 3% e 13% [26,27,28]. A identificação desses pacientes hipertensos mais predispostos às complicações cardiovasculares, especialmente IAM e AVC é fundamental para uma orientação terapêutica mais agressiva. [1]

No grupo de pacientes previamente diagnosticados apenas como hipertensos resistentes (n=120), encontrou-se uma prevalência de 40% de pacientes hipertensos refratários (n=48). A porcentagem encontrada foi maior do que a encontrada no estudo de Modolo e cols. (31%), Acelejado e cols. (9,5%) e Calhoun e cols. (3,6%). [30,19,17]. Essa maior prevalência de hipertensos refratários em nosso estudo deve estar associada a uma menor aderência dos pacientes. Essa pior adesão pode ser justificada por uma menor escolaridade da população que frequenta o ambulatório ou à idas às consultas com menor periodicidade quando comparado ao acompanhamento clínico dos pacientes nos outros estudos.

Ao avaliar as diferenças entre os dois subgrupos estabelecidos, observamos que a população de hipertensos refratários é mais jovem e que ambos os grupos são constituídos predominantemente por mulheres, mas não existe diferença estatística entre os dois grupos em relação ao gênero. Nos estudos de Acelejado et al., Calhoun et al. e Modolo et al., a média de idade encontrada no grupo de hipertensos refratários também foi menor, contudo não se encontrou significância estatística, assim como em relação ao gênero. [18,20,30]

A frequência de etnia negra foi quase semelhante nos dois grupos, achado que difere do que foi encontrado no estudo de Calhoun e cols., onde raça afroamericana foi o principal preditor de ter hipertensão refratária. [17] No entanto, a amostra do nosso estudo é de conveniência e a população da Bahia é extremamente miscigenada sendo composta quase na totalidade de pardos ou negros. Assim, não é possível estabelecer uma relação envolvendo gênero racial.

Observamos uma tendência a um pior perfil lipídico no grupo de hipertensos refratários. Além disso, encontramos uma maior frequência de DM no grupo com HAR (35,7 % no grupo com HAR versus 45,8% no grupo com HRf), assim como mais indivíduos obesos (46,4% no grupo com HAR versus 54,5% no grupo com HRf), essas diferenças, contudo, não alcançaram significância estatística. Um N da amostra ainda reduzido pode ter contribuído para esse resultado. Assim como nosso estudo, Acelejado

e cols. encontrou uma maior frequência de DM no grupo com HRf que não foi estatisticamente significativa [19], já Calhoun et al. encontrou uma maior frequência de DM no grupo de hipertensos refratários quando comparado ao grupo com HAR, sendo que essa diferença alcançou significância estatística. [17]

Observando as diferenças em relação à lesão de órgão-alvo, nota-se que a prevalência de HVE foi maior no grupo com HRf. A diferença, entretanto, não foi estatisticamente significativa ($p=0,165$). A maior frequência de HVE no grupo com HRf também foi observada no estudo de Modolo e cols. realizado em uma clínica especializada em Campinas, Brasil. [29] Resultados do estudo de Calhoun et al. indicaram que pacientes com HVE têm maior probabilidade de possuir HRf. [17]

A frequência de indivíduos com alteração na TFG estimada foram próximas ao comparar os subgrupos. O estudo de Calhoun e cols. encontrou que, quando comparado com indivíduos que são hipertensos resistentes, os hipertensos refratários tem mais albuminúria, mas não houve diferença em relação a TFG. [17] Nosso estudo, contudo, não avaliou os níveis de albumina na urina.

Em relação aos desfechos cardiovasculares prévios, a frequência de indivíduos que tem histórico de IAM foi semelhante nos dois grupos, já a frequência de passado de AVC no grupo de hipertensos refratários foi estatisticamente significante maior ($p=0,004$). Esse achado em relação ao histórico de AVC corrobora com o que foi encontrado em outros estudos. [17,19] Calhoun e cols. mostrou, adicionalmente, que pacientes com HRf tinham um risco 28% maior de ter AVC e 50% maior de ter DAC em 10 anos, estimado pelo score de risco de Framingham, quando comparado ao subgrupo com HAR. [17]

Ao se avaliar a adesão terapêutica através da Escala de Morisky de 8 itens, de forma geral, 81,1% dos indivíduos da nossa amostra apresentava média ou alta adesão. Ao comparar os dois subgrupos, encontramos que no grupo com HAR a média da pontuação obtida foi de 6,67, enquanto que no grupo com HRf esse valor foi de 6,45. Observamos uma tendência a pior adesão no grupo de hipertensos refratários. Já está bem estabelecido na literatura que a aderência tende a diminuir quando se aumenta o número de medicamentos prescritos, condição presente nos pacientes com HRf. Esses valores foram superiores ao encontrado por Oliveira-Filho e cols. que avaliou a adesão em pacientes hipertensos sem diferenciar hipertensão resistente. [22] Essa diferença encontrada no nosso estudo deve estar associada ao acompanhamento em um ambulatório

de referência. Em contraste, Calhoun e cols. encontrou no seu estudo uma alta aderência em 89,4% e 91,5% dos indivíduos com HRf e HAR, respectivamente. [17] Contudo, a escala utilizada nesse estudo foi a de Morisky de 4 itens, que possui menor confiabilidade do que a MMAS-8 usada em nosso estudo. [22] Além disso, esse estudo foi realizado em um país com uma realidade socioeconômica e níveis de escolaridade diferentes da nossa população.

Nosso estudo apresentou algumas limitações como a dificuldade de se realizar a MAPA para excluir a possibilidade de pseudorresistência. No entanto, essa é uma população acompanhada em um ambulatório de Doença Hipertensiva Grave por algum tempo, que em algum momento deve ter realizado a MAPA, ainda que não tenha sido registrado. Assim, é menor a possibilidade de indivíduos com pseudorresistência estarem na amostra. Além disso, o próprio desenho do nosso estudo apresenta vieses, inclusive em relação a seleção já que se trata de uma amostra de conveniência. Dessa forma, não é possível definir relações de causalidade e temporalidade entre os fatores de risco estudados.

O nosso trabalho apresenta resultados relevantes, ao identificar que os indivíduos da nossa amostra que são classificados como hipertensos refratários estão em maior risco de desenvolver uma complicação cardiovascular como AVC quando comparados com os que tem HAR. Contudo, por se tratar de um estudo de corte transversal, a possibilidade de uma causalidade inversa é factível, ao se considerar que pacientes com AVC no passado podem ser refratários ao tratamento devido a uma menor adesão terapêutica, seja por um déficit cognitivo, por uma disfagia ou pela necessidade de uso de maior quantidade de medicamentos.

Foi possível observar pelo nosso trabalho uma tendência do grupo com HRf de ter maior frequência de indivíduos com DM, obesidade e lesão de órgão alvo (HVE). Os mesmos estão claramente submetidos a uma maior carga pressórica do que o grupo com HAR.

Em suma, o nosso subgrupo de hipertensos refratários é uma população de ainda maior risco cardiovascular e que necessita de um acompanhamento periódico de forma a minimizar as complicações associadas a este fenótipo e criar estratégias para melhorar a adesão desses indivíduos. Indica-se a realização de estudos maiores que caracterizem melhor esses fenótipos, abordando também a etiologia da hipertensão refratária e as melhores estratégias terapêuticas para esse grupo.

VII. CONCLUSÕES

1. Sexo feminino, idade avançada, etnia negra, obesidade e Diabetes Mellito foram características associados à nossa amostra de hipertensos graves.

2. Há uma alta prevalência dentro da nossa amostra de hipertensos resistentes do fenótipo que não controla a pressão com 5 ou mais medicamentos (Hipertensos refratários).

3. O histórico de AVC prévio foi maior no grupo de hipertensos refratários e nesse subgrupo observou-se uma tendência a pior perfil lipídico, a maior frequência de DM, obesidade e HVE.

4. Os indivíduos com HRf eram mais jovens, mas não houve diferença em relação a prevalência de etnia negra e sexo.

5. Observou-se uma tendência dos hipertensos refratários a uma pior adesão terapêutica, mas não houve significância estatística. A criação de estratégias para melhorar a adesão ao tratamento é fundamental para ambos os grupos de hipertensos graves.

6. O nosso subgrupo de hipertensos refratários parece ser uma população de ainda maior risco cardiovascular

VIII. SUMMARY

Introduction: Resistant hypertension (RH) is defined as uncontrolled blood pressure (BP) despite the use of ≥ 3 anti-hypertensive drugs, or controlled requiring use of ≥ 4 drugs. In 2014, with a evaluation of participants of a cohort study, a subgroup of patients with RH (uncontrolled blood pressure (BP) despite the use of ≥ 5 anti-hypertensive drugs) has emerged as refractory hypertension (RfH). Studies have shown important differences between these two phenotypes. **Objective:** This scientific study aims to evaluate the differences between patients with RH and patients with RfH about age, race, gender, LDL and HDL cholesterol levels, obesity, Diabetes diagnosis, previous history of stroke and acute myocardial infarction (AMI), adherence, left ventricular hypertrophy, renal function. **Methods:** For this work, 120 subjects with RH were enrolled from a hypertension specialized Clinic and divided into: RH (n=72), and refractory hypertension (RfH, n=48). Subjects answered a epidemiological questionnaire and questions about risk factors and previous AMI and stroke, they had their blood pressure measured two different times, were submitted to echocardiography, biochemical analyses and the adherence was assessed through Morisky questionnaire. **Results:** In our sample of 120 patients of a specialized ambulatory, 74,4% of these were female, mean age was 62,77 years and 53,7% were black. Patients with refractory versus resistant hypertension tended to be younger but share similar characteristics including black race and female gender. In the group with RH, the mean level of LDL cholesterol was 109,5 mg/dl and of HDL cholesterol was 56,56 mg/dl, while in the group with RfH, the mean levels of LDL cholesterol and HDL cholesterol were 132,67 mg/dl and 49,91 mg/dl, respectively. The frequency of Obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) in group with RH was 46,4% while in the group with RfH was 54,5%. The frequencies of prior AMI were similar but there was a statistically significant difference of prior Stroke, with the highest frequency in refractory group ($p=0,004$). There was no difference in impaired renal function and there was a tendency of higher frequency of left ventricular hypertrophy (LVH) and a tendency of a worse therapeutic adherence in subgroup with RfH. **Conclusion:** Patients with RfH seems to be at increased cardiovascular risk compared with patients with RH. This new phenotype needs to be better understood as well as its causes and the best drug therapy.

Key-words: 1. Systemic arterial hypertension; 2. Resistant hypertension; 3. Refractory hypertension.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) 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(3Supl.3):1-83
- 2) Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegón M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2007 Dec 8; 370(9603):1929-38.
- 3) Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLOS One*. 2012 Oct 31;7(10):e48255.
- 4) Chor D, Ribeiro AL, Carvalho MS, Duncan BB, Lotufo PA, Nobre AA, et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: results of the ELSA-Brasil Study. *PLOS One*. 2015 Jun 23;10(6):e0127382.
- 5) James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427
- 6) Mancia G, Laurent S, Rosei-Agabiti E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
- 7) Sociedade Brasileira de Cardiologia / Departamento de Hipertensão Arterial / I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente. *Arq Bras Cardiol* 2012; 99(1): 576-585.
- 8) Halpern MT, Khan ZM, Schmier JK, Burnier M, Caro JJ, Cramer J, et al. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension*. 2006;47(6):1039-48.
- 9) Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. 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(6): 1403-19.
- 10) Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens*. 2005 Aug; 23(8): 1441–1444.
 - 11) Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens*. 2001;14(12): 1263–69.
 - 12) Sander GE, Giles TD. Resistant hypertension: concepts and approach to management. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13(5): 347-55.
 - 13) Scuotto F, Gonzaga C, Sousa M, Borelli F, Lotaif L, Passarelli Júnior O, et al. Hipertensão arterial resistente verdadeira: sabendo identificar e conduzir. *Rev Bras Hipertens* 2009; 16(2):134-38.
 - 14) Van Dyne JR. Iproniazid in the treatment of resistant hypertension. A preliminary-report on 20 intractable cases. *J Am Geriatr Soc*. 1960; 8(6):454–62.
 - 15) Lee RE, Seligmann AW, Clark MA, Borhani NO, Queenan JT, Obrien ME. Therapeutically refractory hypertension - causative factors, and medical management with chlorothiazide and other agents. *Ann Intern Med*. 1958;49(5):1129–37.
 - 16) Modolo R, de Faria AP, Almeida A, Moreno H. Resistant or Refractory Hypertension: Are They Different? *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16(10): 1–7.
 - 17) Calhoun DA, Booth JN, 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(3):451–8. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026>
 - 18) Howard VJ, Cushman M, Pulley L, Gomez CR, Go RC, Prineas RJ, et al. The reasons for geographic and racial differences in stroke. *Neuroepidemiology*. 2005;25(3):135– 43.
 - 19) 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(1): 7-12.
 - 20) Barbosa MM, Nunes MCP, Campos Filho O, Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl.3):e265-e302

- 21) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1): 31-41.
- 22) Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJF, Lyra Junior DP De. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) e o controle da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1): 649–58.
- 23) Napoli-Filho M, Buermeister JE, Miltersteiner DR, Campos BM, Costa MG. Estimativa da Função Renal pela Fórmula de Cockcroft e Gault em Pacientes com Sobrepeso ou com Obesidade. *J Bras Nefrol*. 2008;30(3):185-91.
- 24) Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2002;4(6): 393– 404.
- 25) 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(5): 898-902.
- 26) del Rey RH, Armario P, Martín-Baranera M, Castellanos P. Agregación de factores de riesgo cardiovascular y de prevalencia de síndrome metabólico en personas con hipertensión arterial resistente. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(7): 241-5.
- 27) Tziomalos K, Kirkineska L, Baltatzi M, Efthymiou E, Psianou K, Papastergiou N, et al. Prevalence of resistant hypertension in 1810 patients followed up in a specialized outpatient clinic and its association with the metabolic syndrome. *Blood Press*. 2013 Oct;22(5): 307-11.
- 28) De la Sierra A, Piskorz D, Plavnik F, Saavedra L. Diferencias en el impacto de los componentes del síndrome metabólico entre la población hipertensa latinoamericana y la española. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(2):47–52.
- 29) Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR, Barbaro NR, Ritter AM, Moreno H. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. 2015 May; 9(5): 397-402
- 30) Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with

lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000 Oct;36(4): 594–9.

31) Oliveras A, Armario P, Hernández-Del Rey R, Arroyo JA, Poch E, Larrousse M, de la Sierra A. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2010;24, 27–33.

X. ANEXOS

Anexo 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal da Bahia
Hospital Universitário Prof. Edgard Santos
Serviço de Cardiologia
Rua João das Botas, S/N - 40110-160
Salvador -Bahia-Brasil
Tel: (71) 3283.8119/3283.8120



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: Avaliação clínica e metabólica na Hipertensão Arterial Sistêmica Resistente

Pesquisadores Responsáveis: Cristiano Ricardo Bastos de Macedo e Roque Aras Júnior

Justificativa e Objetivo

Prezado (a) participante, estamos realizando uma pesquisa sobre Hipertensão Arterial Sistêmica Resistente. A Hipertensão é uma doença muito frequente na população e que pode levar a outros problemas de saúde mais graves como Infarto no coração, “derrame cerebral”, doenças no rim podendo necessitar de hemodiálise e levar a sintomas como falta de ar e inchaço nas pernas por prejudicar o funcionamento do coração ao longo dos anos. Algumas pessoas precisam de muitos medicamentos para controlar a pressão e outras mesmo tomando as medicações para a hipertensão corretamente, continuam com a pressão alta. Essa pesquisa tem como objetivo descobrir quais são os riscos dessas pessoas que estão associados a dificuldade de controle da pressão.

Procedimentos

O estudo será desenvolvido no Ambulatório de Doença Hipertensiva Grave do Ambulatório Magalhães Neto (Complexo-HUPES). Após concordar em participar do estudo, você será avaliado por um dos pesquisadores e responderá a um questionário estruturado fornecendo algumas informações. Outros dados como doenças, presença de outros fatores de risco para doenças do coração e vasos, medicações em uso regular serão conferidas nos registros do seu prontuário se assim você permitir.

Serão realizadas duas medidas da sua pressão arterial, uma logo antes de iniciar o questionário e a outra antes de ser liberado, através de um medidor automático. Além disso, a

medição é realizada em todos os membros para a análise de um dado importante chamado índice de tornozelo braquial. São também realizadas a medição da sua altura e do seu peso.

Como parte da pesquisa, registra-se os resultados de exames que são solicitados de forma rotineira no Ambulatório de Doença Hipertensiva Grave, tais como a MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial), o Ecocardiograma transtorácico, Eletrocardiograma e alguns exames laboratoriais. Caso algum desses ainda não tenha sido realizado, fazemos a solicitação e informamos ao médico que irá atendê-lo na consulta.

Para realizar a MAPA é colocada no seu braço não dominante uma braçadeira para medir pressão ligada a um compressor que fica preso em sua cintura. Habitualmente pode ser completamente escondido pela roupa. Não há risco associado a este exame, mas pode causar algum desconforto ou dor no braço.

Para a realização do Ecocardiograma você será deitado de costas ou sobre o lado esquerdo em uma cama ou mesa. Uma pequena quantidade de gel vai ser esfregada no lado esquerdo do peito para ajudar a apanhar as ondas sonoras, e então é utilizado o transdutor para captar as ondas sonoras e formar as imagens. O médico (a) pode solicitar que você inspire e expire lentamente ou prenda a respiração. O transdutor é geralmente movido para diferentes áreas do seu peito que oferecem vistas específicas de seu coração.

O eletrocardiograma também é um exame indolor e geralmente bastante rápido. Para facilitar a captação dos estímulos elétricos do coração pode ser aplicado sobre sua pele um gel condutor. Os eletrodos dos membros são fixados por braceletes e os do tórax por uma espécie de ventosa de borracha, permitindo aderência à pele sem o uso de agulhas ou outros instrumentos invasivos. Se o corpo tiver muitos pelos, uma depilação deve ser feita e se a pele for especialmente oleosa deve ser promovida uma limpeza local com álcool.

Esclarecimentos sobre a pesquisa

Sua assistência médica continuará sendo realizada no HUPES. Qualquer dúvida sobre a pesquisa poderá ser esclarecida por um dos pesquisadores no Ambulatório de Doença Hipertensiva Grave do Magalhães Neto (Complexo-HUPES) – Tel. (71) 3283-8391. Ambos os pesquisadores e o Comitê de Ética em Pesquisa estão localizados no HUPES, Rua Augusto Viana, sem número: Bairro Canela, CEP 40110-060, tel. 3283-8000, horário funcionamento: 08-12h e das 14-16h de segunda à sexta.

Riscos e benefícios

Não há efeitos adversos associados à realização da MAPA, do Ecocardiograma ou do Eletrocardiograma. A MAPA pode apenas trazer um certo incômodo. A coleta de sangue para

realização dos exames laboratoriais tem um risco mínimo (<1%) de inflamação, infecção ou hematoma local.

Não existe benefício direto na participação desse estudo. Você estará auxiliando os pesquisadores a entender melhor esta doença e qual a forma mais adequada de tratá-la.

Liberdade de Recusa ou Desistência

A participação nesse estudo é voluntária. Caso não queira participar, você continuará tendo o mesmo cuidado médico no HUPES. Caso aceite participar da pesquisa, em qualquer momento pode desistir e solicitar que saia do estudo de forma que isto não afete os cuidados médicos que recebe.

Sigilo e Privacidade

Seu nome e registro médico serão mantidos em total sigilo pelos pesquisadores.

Custos

Você não terá gastos com a pesquisa. Haverá ressarcimento do valor do transporte para você e seu acompanhante quando o motivo do transporte tiver sido exclusivamente para a pesquisa. Não haverá ressarcimento de transporte para as consultas médicas de rotina no ambulatório. Haverá indenização em caso de danos decorrentes diretamente da pesquisa.

Tendo lido o que foi informado acima, concordo em participar deste estudo e declaro ter recebido uma cópia deste documento,

Paciente/Responsável legal

Data

Nome e assinatura do pesquisador

Data

Testemunha

Data

Anexo 2: Ficha de registro de dados**Identificação:**

Nome:	Número:
Registro:	
Termo de consentimento: () sim	
Sexo: M(1) F(2)	Data de nascimento: Idade:
Escolaridade: (0) Analfabeto (1) Fund. Incompleto (2) Fund. Completo. (3) Médio Incompleto (4) Médio Completo (5) Superior Incompleto (6) Superior Completo(7)	
Etnia: (0) Branco (1) Negro (2) Pardo	

Medidas Antropométricas:

Altura:	P	IM	Circ. Abdominal:	Circ. Pescoço:
eso:	C:			

Dados Vitais:

FC:	PA Sistólica:	PA Diastólica:	PA Média:
-----	---------------	----------------	-----------

Escala de Morisky: ()Realizado

IAM Prévio: (0) Não (1) Sim	AVC Prévio: (0) Não (1) Sim
HAS há: Acompanhado no ambulatório há:	
Tabagismo Atual: (0) Não (1) Sim Maços-ano:	Ex-tabagista: (0) Não (1) Sim Abstêmio há: Maços-Ano:
DM: (0) Não (1) Sim Há:	
Síndrome Metabólica: (0) Não (1) Sim	
Dislipidemia: (0) Não (1) Sim	

Exames Laboratoriais:

CT	LDL	H	Triglicer	Glicemia de jejum	
		DL	ides		
HbA	Insul	P	Cr	Clare	U
1C:	ina sérica	CR		nce Cr	r:
Ác.	Microalbuminúria		Na:	K:	C
Úrico					a:

Mg:	Cr	N	K
	urinária	a urinário	urinário

Eletrocardiograma:

FC:	Ritmo sinusal () FA: () BAV: ()	BRE: () BDAS:() BRD: () BDPI: ()	SVE: () SAE: () SVD:() SAD: ()	Inversão de onda T: () ZEI: ()
-----	---	---	---	--

Ecocardiograma:Data:

FE:	Método:	DDVE:	DDSVE:	AE:
VDVE:	VSVE:	SEPTO IV:	P. POST:	
MASSA:	IMVE:	HAP: (0)Não(1)Sim GRAU:		
MITRAL	INSF (0) Não (1) Sim GRAU:	Sim	ESTENOSE: (0) Não (1) GRAU:	
TRICUSPIDE	INSF (0) Não (1) Sim GRAU:	Sim	ESTENOSE: (0) Não (1) GRAU:	
AORTICA	INSF (0) Não (1) Sim GRAU:	Sim	ESTENOSE: (0) Não (1) GRAU:	
PULMONAR	INSF (0) Não (1) Sim GRAU:	Sim	ESTENOSE: (0) Não (1) GRAU:	
OUTROS ACHADOS:				

MAPA

Média diurna:	Média noturna:
Descenso PAS(%):	Descenso PAD(%):
Média total PAS:	Média total PAD:

Medicações em Uso:

Hidroclorotiazida: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Clortalidona: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Indapamida: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Captopril: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Enalapril: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Outro IECA: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Losartana: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Outro BRA: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Propranolol: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Metropolol: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Atenolol: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Caverdilol: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Nebivolol: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Anlodipino: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Nifedipina: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Furosemida: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Espironolactona: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Hidralazina: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Clonidina: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Outros anti-hipertensivos: (0) Não (1) Sim. Quais:

Anti-hipertensivo: _____

Dose/dia:

_____ Vezes/dia: _____

Anti-hipertensivo: _____

Dose/dia: _____

Veze/dia: _____

IECA/BRA + DIURETICO + BCC: (0) não (1) sim

AINEs/AAS: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Outros AINEs: (0) Não (1) Sim. Quais:

AINEs: _____ Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

AINEs: _____ Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Estatinas: (0) Não (1) Sim Dose/dia: _____ Vezes/dia: _____

Anexo 3: Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky(MMAS-8)

1) Você às vezes esquece de tomar os seus remédios para pressão? Sim=0 ponto() Não= 1 ponto()

2) Nas duas últimas semanas, houve algum dia em que você não tomou seus remédios para pressão alta? Sim=0 ponto() Não= 1 ponto()

3) Você já parou de tomar seus remédios ou diminuiu a dose sem avisar seu médico porque sentia pior quando os tomava? Sim=0 ponto() Não= 1 ponto()

4) Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar seus medicamentos? Sim=0 ponto()

Não= 1 ponto()

5) Você tomou seus medicamentos para pressão alta ontem? Sim=1 ponto() Não= 0 ponto()

6) Quando sente que sua pressão está controlada, você às vezes para de tomar seus medicamentos?

Sim=0 ponto() Não= 1 ponto()

7) Você já sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento para pressão alta? Sim=0 ponto() Não= 1 ponto()

8) Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar todos os remédios para pressão?

Nunca=1 ponto/ Quase nunca=1 ponto/ Às vezes=0 ponto/ Frequentemente=0 ponto/ Sempre=0 ponto

(1) Alta adesão: 8 pontos

(2) Média adesão: 6 ou 7 pontos

(3) Baixa adesão: <6 pontos

Anexo 4: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação Clínica e Metabólica na Hipertensão Arterial Sistêmica Resistente

Pesquisador: Roque Aras Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08501212.6.0000.0045

Instituição Proponente: Hospital Ana Nery - HAN/SESAB

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 136.371

Data da Relatoria: 05/11/2012

Apresentação do Projeto:

A hipertensão resistente é um subgrupo ainda pouco estudado. Assim, visto a gravidade da situação e grande quantidade de comorbidades que essa patologia acarreta, faz-se necessário um estudo mais detalhado das características clínicas e metabólicas desses pacientes. Trata-se portanto de um estudo de corte transversal sem qualquer intervenção, esclarecer mais os mecanismos dessa doença.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os perfis clínicos e laboratoriais de pacientes ambulatoriais com hipertensão arterial refratária

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco inerente a pesquisa. Os pacientes terão seus dados coletados através de questionário e avaliação médica de rotina além de dados de prontuários

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Riscos mínimos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de consentimento livre esclarecido está adequado após modificações. Há esclarecimento sobre os exames aos quais os pacientes serão submetidos.

Recomendações:

Endereço: Rua Salienta Ministro, s/nº

Bairro: Casa D'Água

CEP: 40.323-010

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3342-2505

Fax: (71)3117-1072

E-mail: amonio@ems.com.br

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais e critério do CEP:

SALVADOR, 05 de Novembro de 2012

Assinado por:
ARMÊNIO COSTA GUMARÃES
(Coordenador)

Endereço: Rua Salzenho Werneck, s/nº

Bairro: Cedez D'Água

CEP: 40.323-010

UF: BA Município: SALVADOR

Telefones: (71)3342-2505

Fax: (71)3117-1572

E-mail: armenio@tama.com.br