

Prevalência de Hipertensão Resistente em Adultos não Idosos: Estudo Prospectivo em Contexto Ambulatorial

Prevalence of Resistant Hypertension in Non-Elderly Adults: Prospective Study in a Clinical Setting

Daniela Massierer, Ana Claudia Tonelly Oliveira, Ana Maria Steinhorst, Miguel Gus, Aline Maria Ascoli, Sandro Cadaval Gonçalves, Leila Beltrami Moreira, Vicente Correa Jr., Gerson Nunes, Sandra Costa Fuchs, Flávio Danni Fuchs

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: Em face do emprego de diferentes definições e critérios de amostragem, a real prevalência de hipertensão resistente em ambiente clínico é desconhecida.

Objetivo: Investigar a prevalência de real hipertensão resistente em uma clínica de hipertensão arterial.

Métodos: Hipertensão resistente verdadeira foi diagnosticada quando fenômeno do jaleco branco, insuficiente adesão ao tratamento e hipertensão secundária foram excluídos em pacientes com Pressão Arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg em duas visitas consecutivas, usando três de fármacos anti-hipertensivos, incluindo um diurético.

Resultados: No total, 606 pacientes, com 35 a 65 anos de idade, a maioria mulheres, com PA de $156,8 \pm 23,8$ mmHg por $91,9 \pm 15,6$ mmHg e IMC de $29,7 \pm 5,9$ Kg/m² foram sequencialmente avaliados. Cento e seis pacientes em uso de três agentes anti-hipertensivos estavam com pressão arterial não controlada (17,5% da amostra total) na primeira visita. Oitenta e seis pacientes (81% dos pacientes com PA não controlada na primeira avaliação) retornaram para a avaliação de confirmação: 25 estavam com PA controlada; 21 tinham evidência de baixa adesão ao tratamento; 13 tinham fenômeno do jaleco branco; e 9 tinham hipertensão secundária, restando 18 pacientes (20,9% dos não controlados na consulta de confirmação e 3% da amostra total) com verdadeira hipertensão resistente. Considerando pacientes com hipertensão secundária como casos de hipertensão refratária, a prevalência de hipertensão resistente aumentou para 4,5%.

Conclusão: A frequência de hipertensão resistente verdadeira em pacientes não idosos é baixa em um ambiente clínico, e não é substancialmente aumentada com a inclusão de pacientes com hipertensão secundária. (Arq Bras Cardiol 2012;99(1):630-635)

Palavras-chave: Hipertensão; Prevalência; Hipertensão do Jaleco Branco; Adesão à Medicação.

Abstract

Background: In face of variable definitions and sampling criteria, the real prevalence of resistant hypertension in a clinical setting is unknown.

Objective: We investigated the prevalence of true resistant hypertension in an outpatient hypertension clinic.

Methods: True resistant hypertension was diagnosed when white coat phenomenon, lack of compliance and secondary hypertension were excluded in patients with blood pressure $\geq 140/90$ mmHg in two consecutive visits, despite to be using three blood pressure-lowering agents, including a diuretic.

Results: In the total, 606 patients, with 35 to 65 years of age, mostly women, with BP of 156.8 ± 23.8 mmHg by 91.9 ± 15.6 mmHg and a BMI of 29.7 ± 5.9 Kg/m² were sequentially evaluated. One hundred and six patients using three BP drugs had uncontrolled blood pressure (17.5% of the whole sample) in the first visit. Eighty-six patients (81% of the patients with uncontrolled BP in the first evaluation) returned for the confirmatory evaluation. Twenty-five had controlled BP; 21 had evidence of low adherence to treatment, 13 had white coat phenomenon and 9 had secondary hypertension, leaving only 18 patients (20.9% of those uncontrolled in the confirmatory visit and 3% of the whole sample) with true resistant hypertension. Considering patients with secondary hypertension as cases of resistant hypertension, the prevalence of resistant hypertension increased to 4.5%.

Conclusion: The frequency of patients with true resistant hypertension in non-elderly patients is low in a clinical setting, and is not substantially increased with the inclusion of patients with secondary hypertension. (Arq Bras Cardiol 2012;99(1):630-635)

Keywords: Hypertension; prevalence; white coat hypertension; medication adherence.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Flávio Danni Fuchs •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2060, Rio Branco. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Artigo recebido em 12/12/11; revisado em 19/12/11; aceito em 24/02/12.

Introdução

A hipertensão está entre as doenças com um grande número de terapias eficazes, farmacológicas e não farmacológicas. No entanto, a proporção de pacientes com hipertensão controlada variou de 5,4% para 58% no mundo¹⁻⁴. Uma grande parte desses pacientes tem hipertensão não controlada, porque não estão conscientes da sua doença ou porque não aderem às recomendações médicas, mas uma proporção desconhecida deles está sendo tratada e não tem a pressão arterial controlada. Pacientes com pressão arterial não controlada recebendo doses apropriadas de três agentes anti-hipertensivos, incluindo um diurético, têm hipertensão resistente⁵. A proporção exata de tais indivíduos não foi claramente estabelecida até a presente data, mas assumiu-se ser relativamente comum em inúmeras revisões sobre o assunto, publicadas nos últimos anos. Com base em análises secundárias de ensaios clínicos, estimou-se que talvez 20% a 30% dos participantes no estudo tenham hipertensão resistente⁵. Achados de ensaios clínicos podem não ser representativos dos hipertensos não selecionados, e em muitos estudos os pacientes não foram submetidos à avaliação detalhada de adesão e a pesquisa do fenômeno do jaleco branco. Fora de ensaios clínicos, a descrição da prevalência de hipertensão arterial resistente tem sido fragmentada e baseada especialmente em dados secundários. Além disso, a fonte de pacientes incluídos nas pesquisas (denominador para os cálculos de prevalência) são bastante variáveis. Uma análise secundária de registros eletrônicos de pacientes tratados por hipertensão em ambulatório identificou uma prevalência de 12,4%. A adesão ao tratamento e a investigação de causas secundárias não foram relatados nesta pesquisa, e a prevalência real pode ser um pouco menor. A monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) mostrou também que uma proporção de pacientes com hipertensão resistente tem fenômeno do jaleco branco⁷, condição associada com melhor prognóstico⁸. Uma análise recentemente publicada de um grande banco de dados espanhol identificou 8.295 (12,2%) de 68.045 pacientes tratados com hipertensão resistente de consultório⁹. Cerca de um terço desses pacientes apresentava MAPA normal, levando a uma estimativa de verdadeira hipertensão resistente de 5.182 pacientes, correspondendo a 7,6% da amostra total. Mas, novamente, a adesão ao tratamento e causas secundárias de hipertensão não foram relatadas, sugerindo que os pacientes resistentes reais são ainda em número menor. As Diretrizes reconhecem que a falta de adesão e a hipertensão arterial secundária podem influenciar a proporção de pacientes que têm hipertensão resistente⁵, mas não está claro se os pacientes com essas condições devem ser considerados como tendo ou não a hipertensão resistente verdadeira.

Neste estudo prospectivamente planejado, investigamos a prevalência de verdadeira hipertensão resistente em uma clínica de hipertensão, com confirmação por MAPA e avaliação da adesão ao tratamento e de hipertensão secundária.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal analítico com pacientes atendidos pelo programa ambulatorial de hipertensão da nossa instituição, onde diversos estudos observacionais e

ensaios clínicos foram realizados nos últimos 20 anos. A descrição detalhada dessa coorte pode ser vista em outras publicações¹⁰⁻¹². O ambulatório é referência para pacientes com hipertensão em nosso hospital e para a Rede Pública de Saúde (Sistema Único de Saúde – SUS) na Região Metropolitana de Porto Alegre, e está operando desde 1988. Mais de quatro mil pacientes foram avaliados desde então. Após a avaliação inicial, a maioria dos pacientes foi acompanhada no Ambulatório, mas cerca de um terço deles não retornou após um ano. Os dados da extensa avaliação inicial e das visitas de acompanhamento foram coletados em um banco de dados eletrônico projetado especificamente para a clínica. Atualmente, a clínica é referência especialmente para pacientes com hipertensão complicada. Para essa investigação, todos os pacientes consecutivos com idade entre 30-65 anos que tiveram uma consulta na clínica em 2008, independentemente se na primeira avaliação ou em visitas de acompanhamento, foram submetidos a um protocolo adicional. Não houve critérios de exclusão. Pacientes com PA \geq 140/90 mmHg, utilizando três fármacos nas dosagens corretas, incluindo um diurético, foram selecionados como tendo hipertensão potencialmente resistente¹³. Recomendações para mudança de estilo de vida e para o uso correto dos fármacos anti-hipertensivos foram reforçadas, sem nenhuma modificação nas dosagens e nos agentes, e os pacientes foram convidados a retornar para uma consulta de confirmação. Os pacientes que persistiram com pressão arterial não controlada na segunda consulta foram submetidos a MAPA (Spacelabs 90207, Spacelabs, Redmond, WA). Para a análise, a pressão arterial normal na MAPA foi a média da pressão arterial de 24 horas, abaixo de 130/80 mmHg. A investigação de hipertensão secundária já havia sido feito na maioria dos pacientes cadastrados na clínica e foi concluída naqueles que ainda não tinham sido investigados. Os procedimentos de rotina empregados para pesquisar a hipertensão secundária incluíram suspeita clínica elevada, especialmente resistência ao tratamento, alteração na análise de urina, creatinina ou potássio, seguidos de dosagem de aldosterona/renina e Doppler da artéria renal, quando indicado. A apneia obstrutiva do sono foi investigada em alguns pacientes, como parte de um protocolo de um estudo de caso-controle¹⁴, mas eles não foram classificados como tendo hipertensão arterial secundária, uma vez que essa síndrome ainda é reconhecida como um fator de risco para hipertensão resistente e não uma causa definitiva. A adesão ao tratamento medicamentoso foi avaliada pelo teste de Morisky-Green¹⁵.

O estudo de coorte que serviu de base para a seleção dos pacientes foi aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição, credenciado pela "Office of Human Research Protections – EUA" como Comitê de Ética Institucional. Uma vez que não houve nenhum desvio dos procedimentos recomendados para avaliação e tratamento dos pacientes com hipertensão, o consentimento informado não foi necessário. A estatística descritiva apresentou a proporção de pacientes com pressão arterial não controlada após cada etapa de passos confirmatórios. Nenhum teste estatístico de hipótese foi necessário.

Resultados

No total, 606 pacientes foram triados. Desses, 106 (17,5%) tinham pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg, ou pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mmHg, apesar de ter prescrição de três fármacos anti-hipertensivos, incluindo um diurético. Desses pacientes, 20 eram pacientes novos e os restantes estavam sendo acompanhados na clínica por dois a 14 anos (média de $5,2 \pm 4,4$ anos). As características desses pacientes, os agentes e as dosagens que estavam usando são apresentadas na tabela 1. Como pode ser visto na tabela, os pacientes estudados foram especialmente mulheres com um IMC médio próximo da obesidade. Os agentes que estavam sendo usados incluíam diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA e vasodilatadores.

Oitenta e seis pacientes retornaram para a consulta confirmatória (81%). Vinte e cinco apresentaram pressão arterial no consultório dentro dos limites normais; 21 tinham baixa adesão; 13 apresentaram o fenômeno do avental branco; e 9 tinham hipertensão secundária, levando a apenas 18 dos pacientes triados (3% dos originalmente avaliados) com

pressão arterial não controlada (Figura 1). Se a prevalência entre os pacientes que não compareceram à consulta confirmatória fosse o dobro da prevalência entre aqueles que compareceram, outros oito pacientes teriam verdadeira hipertensão resistente. Como resultado, a prevalência da verdadeira hipertensão resistente na amostra inicial seria de 4,3%. Considerando os pacientes com hipertensão secundária como tendo hipertensão resistente ($n = 9$), a prevalência aumentaria para 4,5%. A figura 2 mostra o fluxograma dos pacientes investigados.

Discussão

Esse estudo transversal prospectivamente planejado, conduzido em uma clínica de hipertensão ambulatorial, forneceu duas estimativas de hipertensão resistente. Em um sentido amplo, 17,5% dos pacientes não idosos estavam usando três fármacos anti-hipertensivos (incluindo um diurético) e tinham hipertensão não controlada. Após a consulta confirmatória, e a exclusão daqueles que não

Tabela 1 – Características dos participantes e fármacos anti-hipertensivos e doses em uso ($n = 106$)

	N (%) ou média \pm DP
Idade	57,3 \pm 10,6
Mulheres	77 (73)
Cor branca	80 (75,5)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	156,8 \pm 23,8
Pressão arterial diastólica (mmHg)	91,9 \pm 15,6
Duração da hipertensão (anos)	18,3 \pm 9,0
Frequência cardíaca (bpm)	72,1 \pm 14,3
IMC (Kg/m ²)	29,7 \pm 5,9
Circunferência da cintura (cm)	97,3 \pm 13,5
Fumantes	
Nunca	65 (61,3)
Ex-fumantes	23 (21,7)
Atual	18 (17,0)
Glicemia de jejum (mg/dL)	113,8 \pm 33,6
Colesterol total (mg/dL)	199,8 \pm 46,4
HDL-C (mg/dL)	54,3 \pm 16,4
Creatinina sérica (mg/dL)	0,9 \pm 0,3
Amlodipina (mg/dia) ($n = 73$)	10
Captopril (mg/dia) ($n = 69$)	103,6 \pm 58,5
Espironolactona (mg/dia) ($n = 14$)	200 \pm 104,1
Propranolol (mg/dia) ($n = 72$)	222,8 \pm 114,3
Metoprolol (mg/dia) ($n = 19$)	200 \pm 51,4
Hidroclorotiazida/Amilorida (mg/dia) ($n = 12$)	41,6 \pm 12,3 / 4,1 \pm 1,2
Hidroclorotiazida (mg/dia) ($n = 83$)	57,1 \pm 20,4
Enalapril (mg/dia) ($n = 10$)	40 \pm 20,0
Hidralazina (mg/d) ($n = 38$)	125 \pm 64,3
Furosemda (mg/dia) ($n = 9$)	80 \pm 3,5

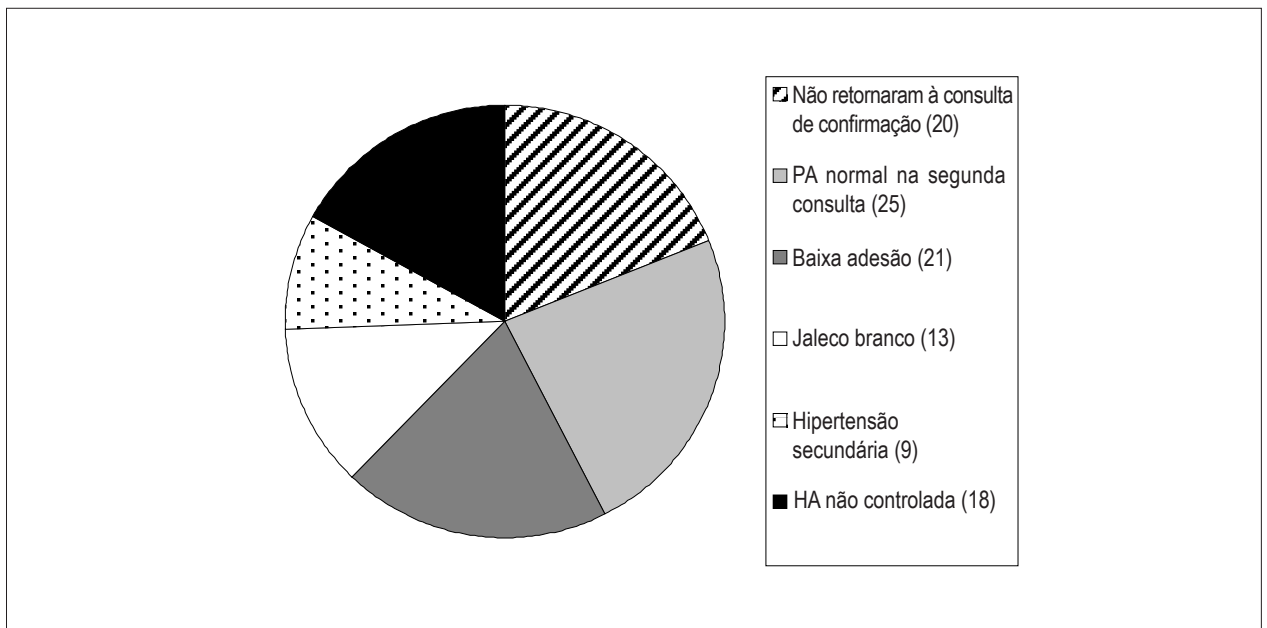


Fig.1 - Resultados da visita confirmatória de pacientes com pressão arterial não controlada na consulta de triagem (106 de 606 pacientes avaliados)

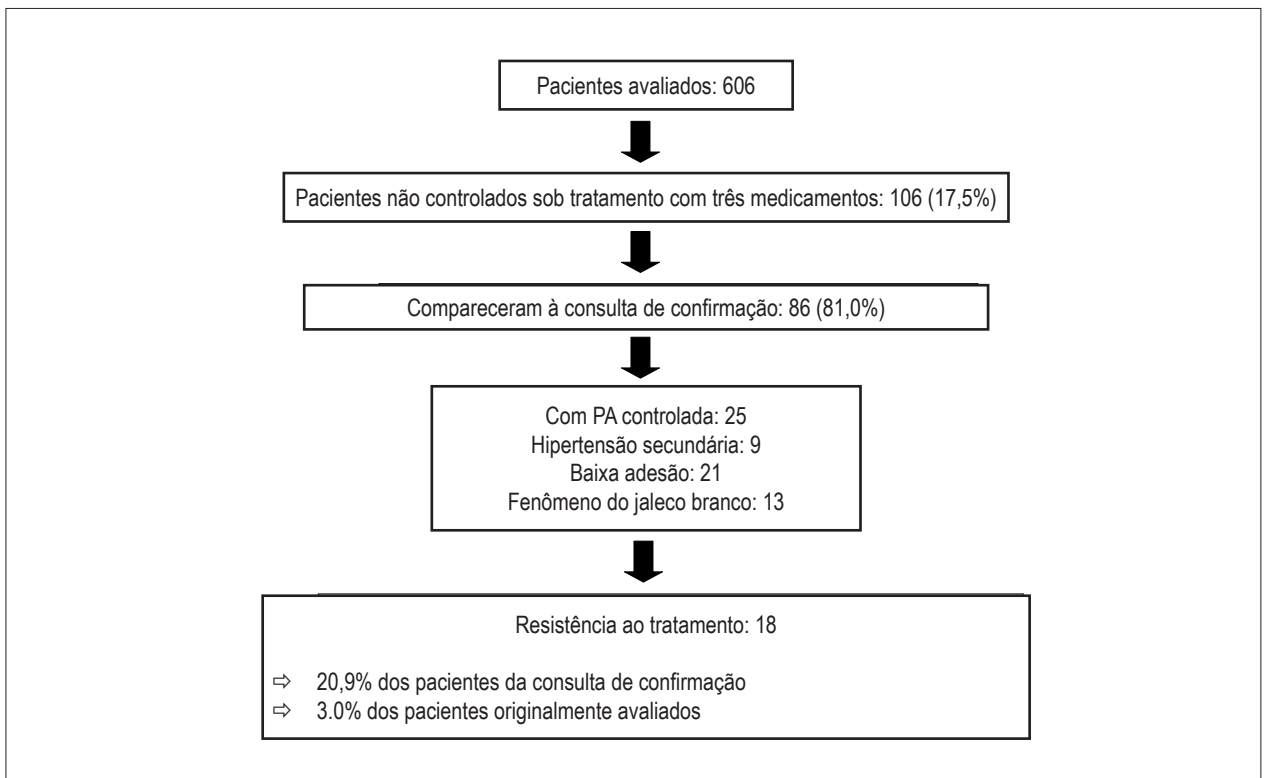


Fig. 2 - Fluxograma de pacientes avaliados para confirmação da verdadeira hipertensão resistente

aderiam ao tratamento, ou apresentavam hipertensão secundária ou fenômeno do jaleco branco, a prevalência caiu para apenas 3% da amostra original.

A prevalência de hipertensão resistente relatado por ensaios clínicos e outras coortes é próxima da nossa primeira estimativa⁵. Nossa estimativa final não foi muito diferente dos 7,6% relatados por De la Sierra e cols.⁹, e a diferença pode ser explicada pela verificação de adesão e hipertensão secundária em nosso estudo. Um relatório recente com base em dados do National Health and Nutrition Examination Survey, de 2003 a 2008, estimou uma prevalência de 12,8 (\pm 0,9)%¹⁶. Mas, novamente, os pacientes não foram submetidos à investigação de adesão ao tratamento e da ocorrência do fenômeno do avental branco. Tem sido recomendado que pacientes com pressão arterial controlada tomando quatro medicamentos sejam diagnosticados como tendo hipertensão resistente, independentemente das doses dos fármacos anti-hipertensivos⁷. Essa opção poderia aumentar artificialmente o número de pacientes com hipertensão resistente, uma vez que, pelo menos uma parte delas pode estar usando um ou mais dos quatro fármacos anti-hipertensivos em doses mais baixas.

O conceito de hipertensão resistente em consultório e pela MAPA já foi proposto, incluindo a definição de hipertensão resistente verdadeira quando a pressão arterial, em consultório e pela MAPA não é controlada^{9,17}. Propomos que o conceito de verdadeira hipertensão resistente requeira a exclusão de falta de adesão ao tratamento e hipertensão secundária. Uma descrição mais detalhada da prevalência de hipertensão arterial resistente em diferentes contextos poderia empregar essa definição, que parece descrever melhor a real dificuldade para tratar pacientes atendidos na prática clínica. Esses pacientes devem ser investigados para identificar os mecanismos de resistência e terapias mais eficazes no controle da pressão arterial. Uma condição não contemplada pelos critérios atuais para definir hipertensão resistente é a pressão arterial não controlada em casa (pela MAPA ou por medida residencial da pressão arterial - MRPA) e controlada em consultório (hipertensão mascarada). Essa condição seria difícil de identificar, já que o tratamento teria que ser orientado pela medida da pressão arterial fora do consultório.

Em razão dos critérios de amostragem adotados, não foi possível descrever a prevalência da verdadeira hipertensão resistente em pacientes com mais de 65 anos de idade. Uma vez que a ocorrência de hipertensão sistólica aumenta

com a idade, condição mais difícil de tratar, a prevalência da verdadeira hipertensão resistente em uma gama mais ampla de idade é provavelmente mais elevada. Por sua vez, a nossa clínica é um serviço de referência para pacientes com hipertensão, e uma fração variável dos pacientes tem sido encaminhada por causa da dificuldade para tratar a hipertensão. A prevalência da verdadeira hipertensão resistente pode, portanto, ser ainda menor em adultos não idosos em outros contextos, como em serviços de atenção primária e em outras especialidades clínicas.

Outras limitações da nossa pesquisa merecem ser mencionadas. Pacientes que não compareceram para a segunda avaliação podem ter mais frequentemente verdadeira hipertensão resistente e, portanto, a prevalência real pode ser um pouco maior. Realizou-se análise de sensibilidade considerando que a prevalência entre esses pacientes seria o dobro da prevalência daqueles que retornaram para a visita confirmatória, mas mesmo com essa premissa a prevalência seria inferior a 5%. A restrição da investigação a um único centro reduz a validade externa dos achados, especialmente pela maior proporção de mulheres, o que resultou da demanda espontânea maior de consultas por mulheres. Entre os pontos fortes do nosso estudo está o desenho prospectivo, a confirmação da resistência por meio da MAPA, avaliação da adesão ao tratamento, e a investigação sistemática das causas secundárias de hipertensão.

Em conclusão, a verdadeira hipertensão resistente não é frequente em pacientes hipertensos não idosos e não é substancialmente maior com a inclusão de pacientes com hipertensão secundária. Recomenda-se que critérios homogêneos para diagnosticar essa condição sejam estabelecidos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

Este estudo foi financiado parcialmente pelo Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE-HCPA) e pelo Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS) - CNPq/Brasil.

Vinculação Acadêmica

Este estudo está vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - UFRGS.

Referências

1. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009;27(5):963-75.
2. Foguet Q, Marti H, Elosua R, Sala J, Masia R, Vazquez S, et al. Hypertension confirmation and blood pressure control rates in epidemiological surveys. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):263-9.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22(1):11-9.
4. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303(20):2043-50.

5. 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.
6. McAdam-Marx C, Ye X, Sung JC, Brixner DI, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther*. 2009;31(5):1116-23.
7. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens*. 2001;14(12):1263-9.
8. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2340-6.
9. 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.
10. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, et al. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens*. 1995;9(7):547-51.
11. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA, et al. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and changes in lifestyle in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypertens*. 1997;15(7):783-92.
12. Gonçalves CB, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Adverse events of blood-pressure-lowering drugs: evidence of high incidence in a clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(10):973-8.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
14. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62.
15. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
16. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57(6):1076-80.
17. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira Ada R, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens*. 2005;18(12 Pt 1):1534-40.