

LUIZ CLÁUDIO MARTINS

**ESTUDO COMPARATIVO DAS ALTERAÇÕES
CARDIOVASCULARES NA HIPERTENSÃO ARTERIAL
RESISTENTE CONTROLADA E NÃO CONTROLADA.**

**CAMPINAS
2010**

LUIZ CLÁUDIO MARTINS

**ESTUDO COMPARATIVO DAS ALTERAÇÕES
CARDIOVASCULARES NA HIPERTENSÃO ARTERIAL
RESISTENTE CONTROLADA E NÃO CONTROLADA.**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Doutor em Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

**CAMPINAS
2010**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M366e Martins , Luiz Cláudio
Estudo comparativo das alterações cardiovasculares na hipertensão arterial resistente controlada e não controlada / Luiz Cláudio Martins. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientador : Heitor Moreno Júnior
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipertensão. 2. Aldosterona. 3. Envelhecimento. I. Moreno Júnior, Heitor. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : Comparative study of cardiovascular changes in controlled and uncontrolled resistant hypertension

Keywords: • Hypertension
• Aldosterone
• Aging

Titulação: Doutor em Farmacologia

Banca examinadora:

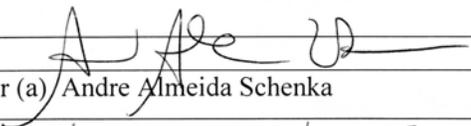
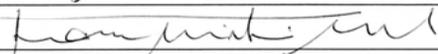
Prof.º. Dr.º. Heitor Moreno Júnior
Prof.º. Dr.º. Luiz Aparecido Bortolotto
Prof.º. Dr.º. José Fernando Vilela Martins
Prof.º. Dr.º. Luiz Antônio Kanebley Bittencourt
Prof.º. Dr.º. André Schenka

Data da defesa: 08-02-2010

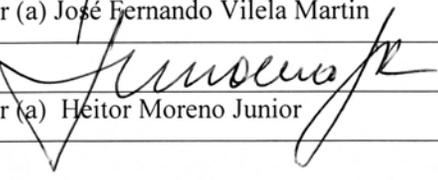
Banca examinadora de Tese de Doutorado

Luiz Claudio Martins

Orientador(a)(a): Prof(a). Dr(a). Heitor Moreno Junior

Membros:

Professor (a) Doutor (a) Andre Almeida Schenka

Professor (a) Doutor (a) Luiz Antonio Kannebley Bittencourt

Professor (a) Doutor (a) Luiz Aparecido Bortolotto

Professor (a) Doutor (a) Jose Fernando Vilela Martin

Professor (a) Doutor (a) Heitor Moreno Junior

Curso de pós-graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 08/02/2010

Dedico

Acima de tudo a Deus.

Soli Deo Gloria.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*Ao meu orientador, **Prof. Dr. Heitor Moreno Jr**, pela confiança depositada em mim para a realização deste trabalho. Pelo incentivo, ensinamento e compreensão nos momentos mais difíceis.*

“Assim diz o Senhor, o seu redentor, o Santo de Israel: Eu sou o Senhor, o seu Deus, que lhe ensina o que é melhor para você, que o dirige no caminho em que você deve ir”. ISAÍAS 48:17

Prof. Heitor, que o Senhor conduza a sua vida plenamente!

AGRADECIMENTOS

À minha esposa **Giselle**, agradeço a Deus por você estar em minha vida e peço que seus olhos sempre fiquem com os meus.

Aos meus filhos **Lucas e Giulia**, vocês são a expressão do amor de Deus em minha vida, obrigado por manterem sempre um olhar de ternura.

Aos meus pais **João e Maria**, foi com os senhores que aprendi a base de tudo e principalmente andar no caminho do Senhor.

À **Profa. Dra. Sílvia Elaine**, pela ajuda incondicional em todos os momentos, obrigado querida amiga.

A todos os professores do **Departamento de Clínica Médica**, tenho o maior orgulho de ter aprendido a ser “Médico” com vocês, transformando ciência em arte, muito obrigado.

Aos preciosos amigos **Joaquim e Adilson**, obrigado pela paciência que vocês têm comigo, que o Senhor Jesus conduza sempre a vida de vocês e de suas famílias.

A todos os amigos do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, obrigado pelo apoio e amizade.

Aos pacientes e voluntários que participaram deste projeto, meu muito obrigado, sem vocês nada poderia ser feito.

À **FAPESP, CAPES, FAEP e CNPq** pelo auxílio e apoio científico.

Que Deus abençoe a todos.

“A natureza criada aguarda, com grande expectativa, que os filhos de Deus sejam revelados”.

ROMANOS 8:19.

*“O conhecimento nesta vida é uma
dádiva cheia de perigos, nossa grande tarefa
aqui é aprendermos a lição de absoluta dependência de
Deus e total submissão à Sua vontade”*

G. H. Pember- 1876-

LISTA DE ABREVIATURAS	xix
LISTA DE QUADROS E TABELAS	xxv
LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS	xxvii
RESUMO	xxix
ABSTRACT	xxxiii
1. INTRODUÇÃO	37
1.1 Considerações gerais	39
1.2 Definições, diagnóstico e prevalência da hipertensão arterial.....	39
1.3 Hipertensão arterial resistente.....	40
1.3.1 Causas de resistência	43
1.3.1.1 Pseudo-resistência	43
1.3.1.1.1 Adesão ao tratamento	44
1.3.1.1.2 Inércia terapêutica	45
1.3.1.1.3 Hipertensão e efeito do jaleco branco	46
1.3.1.2 Fatores contribuintes	47
1.3.1.2.1 Interações com fármacos e drogas	47
1.3.1.2.2 Sobrecarga volêmica	51
1.3.1.2.3 Obesidade e resistência à insulina	52
1.3.1.3 Hipertensão arterial secundária.....	53
1.4 Sistema Renina - Angiotensina – Aldosterona	57
1.4.1 Aldosterona	59
1.4.1.1 Efeitos renais da aldosterona	61
1.4.1.2 Efeitos cardiovasculares da aldosterona.....	62
1.4.1.2.1 Aldosterona e rigidez arterial	63
1.4.1.2.2 Aldosterona e a hipertrofia ventricular esquerda.....	67
1.4.1.3 Aldosterona e síndrome metabólica	68
1.5 Envelhecimento e hipertensão	69
1.6 Justificativa	71
2. OBJETIVOS	73
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	77
3.1 Casuística	79
3.1.1 Características dos pacientes	79
3.1.2 Seleção e acompanhamento clínico dos pacientes	79
3.1.2.1 Critérios de inclusão	80
3.1.2.2 Critérios de exclusão	80

3.2 Métodos.....	80
3.2.1 Coleta de dados clínicos.....	80
3.2.2 Medida da pressão arterial.....	81
3.2.3 Estudo da adesão.....	81
3.2.3.1 Determinação da adesão ao tratamento pelo método da contagem de comprimidos.....	82
3.2.4 Avaliação laboratorial.....	82
3.2.5 Ecocardiograma.....	83
3.2.6 Velocidade de onda de pulso.....	83
3.3 Estatística.....	85
4. RESULTADOS.....	87
4.1 Dados demográficos e antropométricos.....	89
4.2 Perfil bioquímico.....	89
4.3 Marcadores do SRAA.....	90
4.4 Avaliação das classes de antihipertensivos utilizadas em cada grupo.....	90
4.5 Avaliação da PA de consultório (PAS e PAD).....	91
4.6 Avaliação da PP e da VOP.....	92
4.7 Avaliação da massa ventricular esquerda nos grupos estudados.....	93
4.7.1 Avaliação da massa de VE/superfície corpórea.....	93
4.8 Avaliação da frequência cardíaca nos grupos estudados.....	94
4.9 Regressão Linear.....	94
4.9.1 Análise de regressão linear multivariada.....	94
4.9.1.1 Análise de regressão linear multivariada para a VOP.....	95
4.9.2 Análise de regressão linear univariada.....	95
4.10 Sumário de Resultados.....	96
5. DISCUSSÃO.....	99
5.1 Considerações gerais.....	101
5.2 Parâmetros antropométricos.....	101
5.3 Níveis de pressão arterial e pressão de pulso.....	104
5.4 Alterações bioquímicas.....	105
5.5 Alterações morfológicas e funcionais cardiovasculares.....	106
5.6 Envelhecimento e hipertensão arterial resistente.....	108
6. CONCLUSÃO.....	111
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115
ANEXOS.....	141

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Adrenocortic tropic hormone
AINHs	Anti-inflamatórios
AMPC	3',5'adenosina monofosfato cíclico
Ang	Angiotensina
Ang-I	Angiotensina I
Ang-II	Angiotensina II
Ang-III	Angiotensina III
AOS	Apnéia obstrutiva do sono
ARP	Atividade de renina plasmática
AT₁	Receptor de angiotensina tipo 1
AT1A	Receptor de angiotensina tipo 1 A
AT1B	Receptor de angiotensina tipo 1 B
AT₂	Receptor de angiotensina tipo 2
AVE	Acidente vascular encefálico
BCC	Bloqueador do canal de cálcio
11BHSD2	11 B-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina II
CMLV	Célula do músculo liso vascular
CPA	Concentração plasmática de aldosterona
CPAP	Pressão positiva contínua das vias aéreas
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DE	Disfunção endotelial
dL	decilitros
DP	Desvio padrão da média
DPR	Doença parenquimatosa renal
DRC	Doença renal crônica
EAR	Estenose da artéria renal

EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
FC	Frequência cardíaca
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
GMPc	guanosina-3',5'-monofosfato cíclica
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
h	Hora
HA	Hipertensão arterial
HAP	Hiperaldosteronismo primário
HAR	Hipertensão arterial resistente
HARC	Hipertensão arterial resistente controlada
HARNC	Hipertensão arterial resistente não controlada
HDLc	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
HSI	Hipertensão sistólica isolada
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IFNγ	Interferon gama
IMC	Índice de massa corpórea
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
JNC	Joint National Committee
K⁺	Potássio plasmático
K URI	Potássio urinário
Kg	Quilograma
LDLc	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MRPA	Monitorização residencial da pressão arterial
mg	Miligrama (unidade de medida de peso)
mL	Mililitro
MHz	Megahertz

MIBG	Meta-iodo-benzil-guanidina
mmHg	Milímetro de mercúrio
ng	Nanograma
NADP	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fostato
NADPH	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fostato-hidrogênio
Na/KATPase	Bomba de sódio/potássio
NO	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PP	Pressão de pulso
PKC	Fosfolipase C- Proteína C
PNA	Peptídeo natriurético atrial
RAR	Razão da CPA pela ARP
RM	Receptor mineralocorticóide
s	Segundo
SM	Síndrome metabólica
SRA	Sistema renina angiotensina
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TG	Triglicérides
TGFB	Fator transformador de crescimento beta
VE	Ventrículo esquerdo
VGEF	Fator de crescimento vascular derivado do endotélio
VOP	Velocidade de onda de pulso

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1. Fatores que contribuem para a hipertensão arterial resistente	43
Tabela 1. Características demográficas e antropométricas dos grupos estudados.	89
Tabela 2. Valores bioquímicos dos dois grupos estudados.	89
Tabela 3. Valores dos marcadores do SRAA.....	90
Tabela 4. Valores da PP e VOP	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fisiopatologia da HAR.....	42
Figura 2 - Modulação da pressão arterial	42
Figura 3. Complacência arterial durante a sístole.	65
Figura 4. Medida da VOP pelo método “foot to foot”	66
Figura 5. Sistema de avaliação da VOP.....	84
Figura 6. Classes de medicamentos utilizadas pelo subgrupo HARC.	91
Figura 7. Classes de medicamentos utilizadas pelo grupo HARNC.....	91
Figura 8. PAS e PAD nos grupos de HARC e HARNC.	92
Figura 9. PP e VOP nos grupos de HARC e HARNC	93
Figura 10. Valores expressos como média \pm DP.	94
Figura 11. Análise de regressão linear multivariada para a VOP.....	95
Figura 12. Análise de regressão linear univariada para a VOP.....	96

Introdução Hipertensão resistente é definida como a pressão arterial que permanece acima da meta pressórica, apesar do uso de 3 classes de antihipertensivos sendo um deles um diurético. Recentes diretrizes da American Heart Association (AHA-2008) consideraram também hipertensos resistentes os pacientes que usam 4 ou mais classes e possuem suas pressões controladas. No entanto, é desconhecido se as repercussões cardíacas e vasculares nos pacientes hipertensos resistentes não controlados (HARNC) e controlados (HARC) são semelhantes e qual a influência do envelhecimento sobre esses subgrupos de hipertensos resistentes (HAR). **Objetivo** Comparar as repercussões cardíacas e vasculares nos HARNC e HARC e avaliar a influência do envelhecimento nesses subgrupos. **Métodos** Após a triagem e adesão rigorosa, noventa pacientes foram separados em HARNC (n=47) e HARC (n=43). Pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão de pulso (PP), velocidade de onda de pulso (VOP), índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), índice de massa corpórea (IMC), concentração plasmática de aldosterona (CPA) e atividade renina plasmática (ARP) foram avaliados. Realizaram-se testes estatísticos paramétricos e não paramétricos e regressão linear multivariada (RLM) e univariada (RLU). **Resultados** A PAS, PAD, PP, VOP, IMVE, IMC e CPA foram maiores nos HARNC (PAS=170/150/204 mmHg; PAD=100/88/130 mmHg; PP=69/40/91 mmHg; VOP=10.9/8/15.3 m/s; IMVE=179±49.2 g/m²; IMC=32±2.1 Kg/m² e CPA=24.4±3.2 ng/dL), comparados com os HARC (PAS=143/130/163 mmHg; PAD=90/70/116 mmHg; PP=54.5/30/75 mmHg; VOP=9.5/6.8/11.3 m/s; IMVE=140.3±30.1 g/m²; IMC=28.3±1.5 Kg/m² e CPA=19.7±2.6 ng/dL)(p<0.001). A ARP foi maior nos HARC (ARP=4.3±1.2 ng/mL/h) comparado com os HARNC (ARP=1.08±0.32 ng/mL/h)(p<0.001). A RLM mostrou que a VOP foi significativamente dependente da idade em ambos os grupos, porém a influência do envelhecimento foi mais

importante nos HARNC. A RLU mostrou que a CPA se correlaciona com a VOP somente nos HAR com mais de 60 anos. **Conclusões** Duas características estruturais cardiovasculares não foram semelhantes nos dois grupos estudados: a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a rigidez arterial foram maiores nos HARNC. A influência do envelhecimento foi mais significativa neste último grupo. Além disso, a CPA e o IMC foram também maiores nos HARNC. Em seu conjunto, estes dados destacam a importância da aldosterona, envelhecimento e obesidade na patogênese da hipertensão arterial resistente controlada e não controlada.

Palavras-chaves: hipertensão resistente, aldosterona, envelhecimento.

Introduction Resistant hypertension (RH) is defined as blood pressure that remains above goal in spite of the concurrent use of three antihypertensive agents of different classes. Ideally, one of the three agents should be a diuretic and all agents should be prescribed at optimal dose amounts. Recent American Heart Association guidelines include patients who are well controlled but are also considered as having resistant hypertension if they require four or more medications. However, we do not know if both “uncontrolled” (UCRH) and “controlled” (CRH) resistant hypertension patients have a similar impact on the cardiac and vascular structure and function, and how the aging influence these groups.

Methods After confirming compliance to treatment, 90 patients were divided in two subgroups: UCRH (n=47) and CRH (n= 43) patients. Office blood pressure (BP), pulse wave velocity (PWV), left ventricular mass index (LVMI), body mass index (BMI), plasma aldosterone concentration (PAC) and plasma renin activity (PRA) were evaluated. Parametric and nonparametric statistical tests and multivariate and univariate linear regression analysis were performed. **Objective** The aim of this study was to identify patient characteristics that distinguish individuals with CRH from individuals with UCRH, We especially wanted to compare the effects of aging, RAAS activation, and vascular stiffness on lack of BP control. **Results** Office systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), Pulse Pressure (PP), PWV, LVMI, PAC and PRA were higher in UCRH (SBP=170/150/204mmHg; DBP=100/88/130mmHg; PP=69/40/91mmHg, PWV=10.9/8/15.3m/s; LVMI=179±49.2g/m²; BMI=32±2.1Kg/m²; PAC=24.4±3.2ng/dL) than in CRH group (SBP=143/130/163mmHg; DBP=90/70/116mmHg; PWV=9.5/6.8/11.3 m/s; LVMI=140.3±30.1g/m²; BMI=28.3±1.5Kg/m² and PAC=19.7±2.6 ng/dL) (p<0.001). PRA was

higher in CRH (PRA=4.3±1.2ng/mL/h) than in UCRH (PRA=1.08±0.32ng/mL/h)(p<0.001). Multivariate linear regression analysis of variables in function of age indicated that the PWV was significantly dependent of age in both UCRH and CRH patients; moreover, the influence of aging was more important in the former group. Univariate linear regression analysis showed that PAC correlates with PWV only in RH subjects over than 60 years old.

Conclusions Clearly, at least two cardiovascular structural characteristics were not similar in the two studied groups: LV hypertrophy and arterial stiffness were more prominent in UCRH individuals and the influence of aging was more important in this group. Also, PAC and BMI were higher elevated in the UCRH group; taken together these results reinforce the concept that links obesity and RH through the hyperaldosteronism, and the important role of aldosterone in the pathogenesis of the metabolic syndrome and controlled and uncontrolled resistant hypertension.

Key Words: Resistant hypertension, aldosterone, aging.

1. INTRODUÇÃO



1.1 Considerações gerais

A hipertensão afeta aproximadamente 65 milhões de indivíduos nos Estados Unidos e aproximadamente 1 bilhão de indivíduos em todo o mundo [1]. A mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial, a partir de 115/75 mmHg [2] [3]. Cerca de 1 milhão de mortes por ano é atribuído a doenças cardiovasculares [2]. Dessas, 51% são provocadas por doença arterial coronariana (DAC), 27% são devido a outras doenças cardíacas, incluindo a insuficiência cardíaca (ICC); 16%, ocasionadas por acidente vascular encefálico (AVE); 4%, por doenças vasculares periféricas e, os 2% restantes, por outras situações mórbidas associadas à doença cardiovascular [3].

A hipertensão arterial (HA) destaca-se como maior fator de risco independente relacionado à doença cardiovascular (DCV) [4] e permanece como o maior fator de risco modificável, apesar do importante avanço no conhecimento da sua fisiopatologia e disponibilidade de métodos efetivos para o seu tratamento.

1.2 Definições, diagnóstico e prevalência da hipertensão arterial

A pressão arterial (PA) é uma característica quantitativa altamente variável[5]. Em estudos populacionais, a PA tem distribuição normal com discreto desvio para direita, ocorrendo, correlação contínua e positiva entre níveis pressóricos e risco de DCV, doença renal e mortalidade, mesmo na faixa de normotensão[6] [7]. Essa correlação é mais marcante com a pressão arterial sistólica (PAS), que com a pressão arterial diastólica (PAD). Entretanto, não há nível específico de PA que determine o início das complicações cardiovasculares ou renais, uma vez que a definição de HA é arbitrária, mas necessária por razões práticas de diagnóstico e tratamento [3].

O diagnóstico de HA é feito quando as médias em duas ou mais tomadas da PAS em duas visitas consecutivas é maior ou igual a 140 mmHg, ou quando as médias em duas ou mais tomadas da PAD em duas visitas consecutivas é maior ou igual a 90 mmHg. HA sistólica isolada (HSI) caracteriza-se por PAS maior que 140

mmHg e PAD menor que 90 mmHg [8]. A base necessária para avaliação da HA é a acurácia da mensuração da PA[9-12].

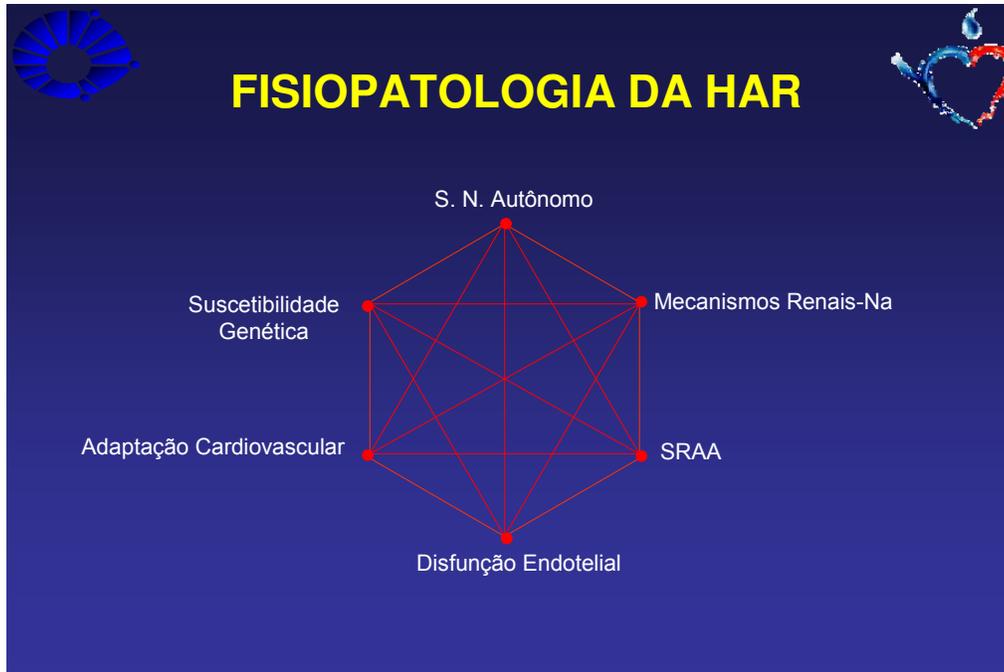
Embora seja freqüentemente relatado que a hipertensão arterial primária não tem causa conhecida, essa afirmativa é parcialmente verdadeira, porque há informações sobre variações genéticas ou genes que estão sobre ou sub-expressos, como os fenótipos intermediários que regulam os sistemas renina angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático, endotélio vascular, os sistemas renais caliceínas-cininas e canais tubulares de sódio que estão envolvidos na fisiopatogênese da HA [13]. Outros fatores que aumentam a PA incluem: obesidade, resistência à insulina, ingestão de álcool, aumento da ingestão de sódio (principalmente em pacientes sensíveis ao sal), idade, sedentarismo, estilo de vida, *stress* emocional e baixa ingestão de potássio e cálcio. Além do mais, muitos destes fatores são aditivos como a obesidade e a ingestão de álcool [14].

1.3 Hipertensão arterial resistente

A hipertensão arterial resistente (HAR) é uma síndrome sem definição universalmente aceita, sendo a real prevalência também muito variável[15-18]. A definição de HAR fornecida pelo JNC VII [19] considera aquela em que, após duas consultas consecutivas, os valores pressóricos mantêm-se acima da meta, a despeito de tratamento não farmacológico e farmacológico tríplice instituído, incluindo diurético, em pacientes que tiveram adesão plena ao tratamento dietético e medicamentoso. Pacientes que são intolerantes a diuréticos e têm pressão arterial descontrolada, sob regime de três drogas de outras classes, também devem ser considerados hipertensos resistentes. Similarmente, pacientes que controlam a PA ($\leq 140/90$) com quatro ou mais medicações também são considerados hipertensos resistentes controlados (HARC) [20]. As metas pressóricas são as mesmas estabelecidas para a população em geral de hipertensos (140/90 mmHg) e 130/80 mmHg em pacientes hipertensos com diabetes ou doença renal crônica (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73m²; creatinina sérica $> 1,5$ mg/dL, em homens ou $> 1,3$ mg/dL em mulheres; albuminúria > 300 mg/24h) [19].

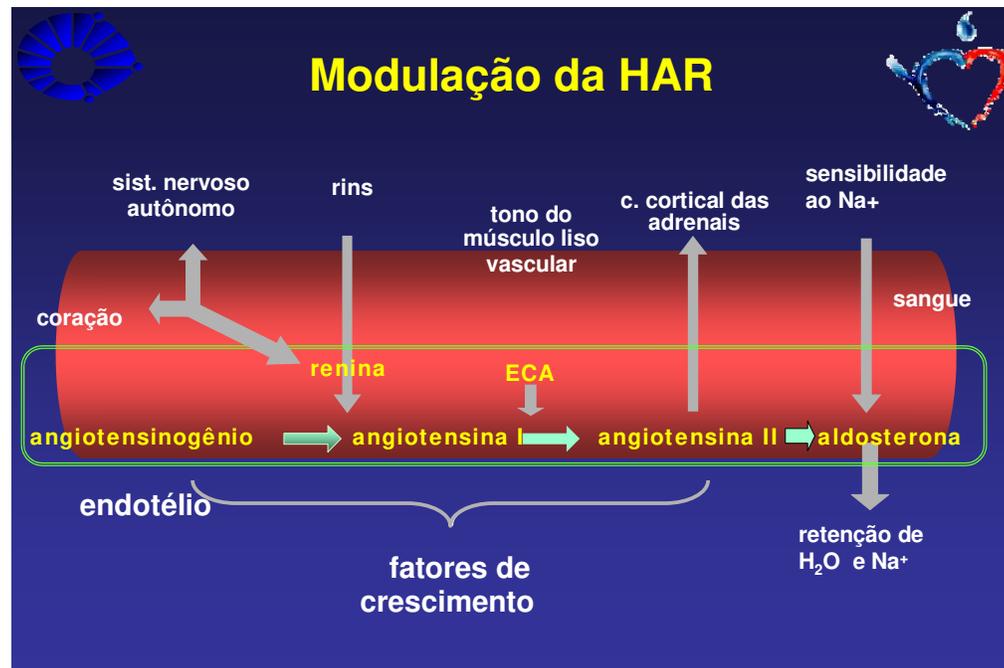
Alguns estudos sugerem variações em torno de 3% em programas de controle de HA cuidadosamente estruturados; outros alcançam até 29% em instituições de atendimento terciário especializado no tratamento de HA[21-23]. Desta forma, a prevalência de HAR varia de acordo com a população estudada e as ferramentas diagnósticas e terapêuticas utilizadas. Apesar da diversidade de agentes farmacológicos disponíveis para o tratamento da hipertensão arterial, o relatório do *National Health Nutrition Education Survey* (NHANES III) [24] revelou que somente 27% da população americana de adultos hipertensos têm a PA controlada (níveis <140/90 mmHg). A maioria (73%), que deveria estar controlada, não atinge as metas recomendadas pelos consensos [19]. No Brasil, 39% dos pacientes de atendimento primário têm sua PA controlada [25]. Uma explicação para resultados tão desapontadores estaria relacionada à sua natureza multifatorial, entretanto, apesar da prescrição adequada de três ou mais agentes anti-hipertensivos e acompanhamento apropriado em centros de tratamento especializado em hipertensão arterial, um expressivo número de hipertensos não alcança esses objetivos, sendo considerados como hipertensos arteriais resistentes não controlados (HARNC).

A fisiopatologia da hipertensão arterial é complexa (Figura 1) e é modulada por diversos fatores interligados: o sistema nervoso autônomo, rins com a função excretora de sódio e secretora de renina, o SRAA, adaptação cardiovascular e o endotélio (Figura 2).



Na = sódio; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Figura 1- Fisiopatologia da HAR



Na⁺ = sódio; ECA = enzima conversora da angiotensina; H₂O = água.

Figura 2 - Modulação da pressão arterial

A resistência à terapia anti-hipertensiva é usualmente multifatorial, porém, pseudo-resistência, fatores contribuintes e hipertensão secundária são fatores que têm um papel importante na caracterização da HAR (Quadro 1).

Quadro 1. Fatores que contribuem para a hipertensão arterial resistente

Pseudo-resistência

- HA do jaleco branco
- Pseudo-hipertensão
- Mensuração inadequada da PA

Falta de adesão ao tratamento

Inércia terapêutica

Interação medicamentosa

Condições clínicas associadas

- Obesidade/resistência insulínica
- Abuso de álcool
- Uso do tabaco
- Apnéia do sono

Hipervolemia por dieta hiperssódica ou por insuficiência renal

HA secundária

Fonte: MORENO Jr et al., 2005 [34].

1.3.1 Causas de resistência

1.3.1.1 Pseudo-resistência

Pseudo-resistência é causada por verificação incorreta da pressão arterial, escolha de doses e medicamentos inapropriados, não adesão à terapia prescrita e hipertensão do jaleco branco [26]. Assim, mesmo afastadas todas as causas de pseudo-resistência, a HAR é freqüente na prática clínica e permanece sendo um desafio para a medicina.

Na chamada pseudo-hipertensão, há discordância entre os valores pressóricos obtidos na avaliação com manguito braquial (os quais se encontram elevados) e os registrados de forma invasiva, realizados através de cateterismo intra-arterial (invariavelmente menores). As causas mais comuns associadas a esta situação são: aterosclerose arterial difusa e ou hiperplasia da camada média das artérias, observado mais freqüentemente em pacientes idosos [27]. A manobra de Osler pode ser realizada como primeira triagem. Foi assim chamada por Messerli FH

et al, que resgataram a utilização de um ensinamento de Sir William Osler, de 1892, que referia: "Pode ser difícil estimar quanto do endurecimento e da rigidez arterial é devido à tensão do sangue dentro do vaso e quanto é devido ao espessamento da parede. Se, por exemplo, quando a artéria radial é comprimida pelo dedo indicador, a artéria pode ser sentida além do ponto de compressão, suas paredes estão esclerosadas". A manobra consiste em insuflar o manguito braquial 30 mmHg acima do desaparecimento do pulso radial e palpar simultaneamente a artéria radial, que permanece como uma artéria palpável e não compressível, caracterizando a manobra de Osler positiva [28]. É discutível sua real validade no diagnóstico de pseudo-hipertensão por não possuir boa reprodutibilidade e apresentar baixo valor preditivo. Outras manobras podem ser realizadas e dispositivos não-invasivos de mensuração da PA podem ser utilizados [29]. Destes, os equipamentos que usam métodos oscilométricos apresentam maior aproximação com os valores obtidos de forma invasiva por cateterismo intra-arterial, auxiliando na diferenciação entre pseudo-resistência ou pseudo-hipertensão e HAR verdadeira [30].

1.3.1.1.1 Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento pode ser caracterizada pelo grau de coincidência entre a prescrição médica e o comportamento do paciente. O controle inadequado da pressão arterial, fato frequentemente observado, pode estar relacionado à falta de adesão do paciente ao tratamento [31]-[32]. HORWITZ & HORWITZ -1993 [33] consideram que a adesão pode ser caracterizada como a extensão em que o comportamento do indivíduo, em termos de tomar o medicamento, seguir a dieta recomendada, realizar mudanças no estilo de vida e comparecer às consultas médicas, coincide com o conselho médico ou de saúde.

A não adesão ao tratamento é uma das maiores dificuldades no controle da hipertensão arterial. As razões alegadas por pacientes são: "normalização da pressão arterial", efeitos colaterais, uso irregular e/ou alto custo do medicamento, receio de uso concomitante de álcool, ignorância da necessidade da continuidade do

tratamento, terapias alternativas, receio de intoxicação ou hipotensão e de associação com outras drogas ou fármacos. Cabe ressaltar que a má adesão é subestimada e subdiagnosticada [34].

Vários fatores exercem influência na adesão do paciente ao tratamento anti-hipertensivo. Entre eles, aqueles relacionados: **1.** ao paciente: sexo, idade, etnia, estado civil, escolaridade e nível socioeconômico; **2.** à doença: cronicidade, ausência de sintomas e ou conseqüências tardias; **3.** a hábitos de vida e culturais: à percepção da seriedade do problema, ignorância, experiência com a doença, contexto familiar, conceito saúde-doença e auto-estima; **4.** ao tratamento: custo, efeitos colaterais, esquemas terapêuticos complexos e qualidade de vida; **5.** aos aspectos institucionais: política de saúde, acessos ao serviço público, distância, tempo de espera e tempos de atendimento [35]; **6.** aos membros da equipe de saúde que assistem o hipertenso, especialmente, a relação médico-paciente que constitui fator de grande importância na adesão do hipertenso ao tratamento [36]. Desta forma, o controle inadequado da PA pode estar relacionado à falta de adesão, um simples, mas importante determinante do tratamento anti-hipertensivo e não à resistência, devendo, portanto, ser minuciosamente avaliado e excluído na caracterização da HAR.

1.3.1.1.2 Inércia terapêutica

A “inércia terapêutica” é a não capacidade do médico assistente em atingir as metas pressóricas propostas, contribuindo para as altas prevalências de hipertensão não controlada, devido a não prescrição correta de fármacos em doses individualizadas ou a não prescrição de novas classes e medicamentos, sendo que o mesmo percebe a necessidade para realizar tais modificações, mas não as modifica, geralmente por insegurança [37]. Uma revisão de HAR, realizada em centro terciário de atendimento médico por Yakovlevitch & Black-1991 da Universidade YALE [38] mostrou que a dosagem subterapêutica de antihipertensivos foi a causa mais freqüente de resistência ao tratamento medicamentoso (43% dos casos). A

otimização das doses destes medicamentos, e, particularmente, o uso de diuréticos por via oral permitiu controlar a PA dos pacientes referenciados como resistentes. Demonstrou-se desta forma, que existe certa relutância por parte dos clínicos em prescrever diuréticos em doses apropriadas, a despeito das evidências, mostrando a importância do controle do fluido extracelular e do volume sanguíneo no tratamento da HA. A presença de comorbidades pode influenciar a conduta terapêutica do médico quanto à hipertensão arterial. Se o paciente está sendo tratado de uma artrite, enfisema, asma ou diabetes, a sua hipertensão relativamente assintomática pode ser ignorada [39]. Alguns pacientes são especialmente suscetíveis a determinados medicamentos, manifestando efeitos colaterais que levam à intolerância ao fármaco e abandono do tratamento, sendo eventualmente rotulados como HAR.

1.3.1.1.3 Hipertensão e efeito do jaleco branco

Hipertensão do jaleco branco é um fator comum de pseudo-resistência [40]. O efeito do jaleco branco ocorre, quando os valores de pressão arterial medidos pelo profissional de saúde no consultório são significativamente elevados comparados com os valores obtidos em outros locais como, por exemplo, por monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). Esse efeito tem sido relatado em 20% a 40% dos pacientes com hipertensão não-tratada [41]. Estudos prospectivos não têm definido a história natural ou morbi-mortalidade associadas à hipertensão do jaleco branco não-tratada, mas estudos seccionais cruzados [42] sugerem que, quando comparados com indivíduos normotensos, os pacientes com hipertensão do jaleco branco têm maior hipertrofia ventricular, índices mais altos de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc) e maior rigidez arterial, podendo ser considerados potencialmente de maior risco cardiovascular. Da mesma forma, como na população hipertensa em geral, os pacientes com HAR que apresentam o fenômeno do “jaleco branco” manifestam dano em órgãos-alvo menos severo, e parecem ter menos risco cardiovascular comparados com aqueles pacientes com hipertensão persistente durante a MAPA

[20]. A hipertensão do jaleco branco deve ser suspeitada em pacientes que permanecem resistentes ao tratamento na ausência de lesões de órgão-alvo, que manifestam sintomas de supermedicação e/ou que relatam valores de pressão arterial domiciliares significativamente mais baixos que os valores medidos no consultório. Como essa entidade é relativamente comum, todos os pacientes com hipertensão devem ser encorajados a medir a sua pressão em casa ou fora do ambiente hospitalar em condições adequadas. Nessa situação, a MAPA de 24 horas e a MRPA são úteis em estabelecer o diagnóstico. Embora as diferentes diretrizes de tratamento não tenham definido a conduta mais adequada para esses pacientes, um seguimento cuidadoso associado a modificações do estilo de vida é recomendado. Em casos particulares, principalmente na presença de lesão de órgãos-alvo, o tratamento farmacológico é recomendado [43].

O diagnóstico da verdadeira hipertensão resistente/hipertensão do jaleco branco é importante porque evita tratamento, efeitos adversos e custos desnecessários, e também, em algumas vezes, investigação invasiva para hipertensão secundária. Portanto, recomenda-se que todos os pacientes suspeitos de hipertensão resistente devam ser submetidos a MAPA [44]. Infelizmente, em muitos países como o Brasil, os recursos em cuidados de saúde são limitados e a MAPA ou MRPA não estão disponíveis para todos os pacientes. Portanto, o médico frequentemente necessita decidir no consultório o início da investigação diagnóstica sem a utilização da MAPA [45].

1.3.1.2 Fatores contribuintes

1.3.1.2.1 Interações com fármacos e drogas

Os **antiinflamatórios não-esteroidais** (AINHs) extrapolam o universo do receituário médico, são consumidos indiscriminadamente e vendidos em farmácia sem qualquer exigência ou cuidado [46]. Os AINES causam retenção de sódio, aumento da volemia, inibição dos efeitos das prostaglandinas vasodilatadoras em nível renal e aumento da resposta vasoconstritora aos hormônios vasopressores e,

desta forma, elevam a PA. Mesmo aqueles específicos, ou seja, os inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2) inibem prostaglandinas vasodilatadoras renais e aumentam a resposta vasoconstritora às substâncias vasopressoras endógenas, provocando retenção de sódio e água e expansão do volume extracelular, com conseqüente elevação pressórica [46, 47]. Alguns estudos de metanálise demonstraram que os antiinflamatórios elevam a PA média em aproximadamente 4 a 5mmHg. Apenas a aspirina não participa desta importante interação medicamentosa [48]. Esses efeitos parecem ser mais evidentes em idosos e em pacientes que utilizam inibidores do SRAA e diuréticos [49].

Os **contraceptivos orais** provocam HA duas a três vezes mais freqüente em mulheres que os usam [50, 51], especialmente em obesas e tabagistas. A suspensão do uso desses medicamentos normaliza a PA em alguns meses.

O **uso de cocaína e anfetamina** deve ser considerado em todos os pacientes que se apresentam nas unidades de emergência com problemas relacionados à hipertensão arterial [52]. A intoxicação aguda por anfetamina é similar àquela da cocaína, porém, mais prolongada, podendo durar várias horas. Em pacientes, em uso de beta-bloqueadores, a anfetamina ocasiona aumento paradoxal da PA, bem como vasoconstrição coronariana, devido à exagerada estimulação das catecolaminas sobre os alfa-receptores adrenérgicos não bloqueados [53].

As **aminas simpatomiméticas**, substâncias vasoativas como fenilpropanolamina, efedrina e oximetazolina, presentes em descongestionantes nasais, quando usados por períodos prolongados podem causar aumento da PA ou interferir com a ação das drogas anti-hipertensivas. Os efeitos das aminas simpatomiméticas resultam da atividade agonista alfa-adrenérgica pela estimulação direta de receptores adrenérgicos e, indiretamente, pela facilitação da liberação de noradrenalina dos estoques neuronais [54].

Os **antidepressivos tricíclicos** antagonizam os efeitos hipotensores das drogas bloqueadoras adrenérgicas (p.e. guanetidina), por impedirem a captação dessas drogas anti-hipertensivas em terminações nervosas adrenérgicas. Interações similares também são observadas com clonidina e metildopa [55].

A **ciclosporina** tem efeito conhecido sobre a PA com relatos de desenvolvimento de hipertensão arterial em 50 a 70% dos pacientes transplantados. Vasoconstrição renal e diminuição da excreção de água são observadas em pacientes com HA induzida pela ciclosporina. Os corticóides promovem retenção de sal e água e HA volume dependente, por apresentarem atividade mineralocorticóide [56].

É de suma importância durante a elaboração da anamnese que se dê especial atenção ao uso de possíveis medicamentos com efeito hipertensor, que possam vir a promover resistência à terapêutica. Naqueles casos em que são imprescindíveis a utilização desses fármacos, suas doses devem ser otimizadas (efeito terapêutico desejados nas menores doses possíveis) e o acompanhamento da PA efetuado com maior rigor, prevenindo aumentos exagerados não diagnosticados [46].

Desde o início do século XX, estudos epidemiológicos têm demonstrado associação entre HA e **consumo de álcool**, sendo considerada uma causa comum de elevação reversível da PA. A contribuição do álcool sobre a prevalência de HA na população varia de acordo com a quantidade ingerida e da população em estudo. O consumo de doses maiores que 30 ml de etanol por dia está relacionado ao aumento da pressão arterial [57]. Os efeitos do álcool sobre a PA, aparentemente não são mediados por alterações estruturais, e sim por mudanças vasculares funcionais reversíveis, com participação do sistema nervoso simpático, substâncias vasoativas e alterações do transporte celular de eletrólitos. A resistência à terapia anti-hipertensiva também tem sido relacionada ao consumo de álcool, por interferência direta sobre os efeitos das drogas hipotensoras ou associadas à pseudo-resistência, ocasionada pela má adesão ao tratamento, observada em alcoolistas [58]. Um achado relativamente novo na pesquisa epidemiológica é a constatação de que, ao menos em alguns países, pessoas que ingerem freqüentemente quantidades de álcool a partir de seis a oito doses em um mesmo dia (mesmo que não diariamente, geralmente só nos finais de semana) têm o risco aumentado de morte súbita devido a causas cardiovasculares. Tal achado epidemiológico é reforçado por resultados de

pesquisas com animais que mostram que a ingestão eventual excessiva não aumenta o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e aumenta o LDL-c, aumenta o risco de trombose, podendo causar mudanças no miocárdio e no tecido de condução que facilitam arritmias e diminuem o limiar para fibrilação ventricular. Como no Brasil o abuso excessivo em finais de semana, feriados e festas são muito comuns, e a orientação de não ultrapassar as quantidades do consumo de baixo risco, explicando, inclusive os fatos descritos acima, é importantíssima [59].

O ato de fumar um cigarro de **tabaco** causa elevação transitória da PA, sendo que a duração do efeito na elevação dos níveis pressóricos é influenciada pelo número de cigarros consumidos por dia. Estudos experimentais em humanos e animais têm demonstrado que o mecanismo pelo qual o tabagismo promove estas alterações está associado ao efeito da nicotina sobre a liberação de catecolaminas neuronais e supra-renais, os quais aumentam a frequência cardíaca, o volume sistólico, a contratilidade miocárdica, promovendo vasoconstrição sistêmica e aumento de fluxo para musculatura esquelética.

A nicotina atua sobre o eixo hipotálamo-hipófise, estimulando a secreção do fator liberador de corticotrofina, aumentando os níveis de endorfina, hormônio adreno-corticotrófico (ACTH) [60], vasopressina e corticosteróides proporcionalmente à concentração plasmática alcançada [61]. Outro importante efeito da nicotina sobre o sistema cardiovascular é relacionado à alteração da função endotelial demonstrada em estudos de complacência venosa de veia dorsal da mão em tabagistas [62]. Também a administração de nicotina transdérmica (adesivos) em não tabagistas ou tabagistas de grau leve, pode causar disfunção endotelial [63, 64]. Desta forma, o tabagismo está associado à elevação persistente da pressão arterial e aumento da variabilidade pressórica [65, 66]. Por outro lado, os efeitos da terapia anti-hipertensiva com beta-bloqueadores encontram-se atenuados em hipertensos tabagistas [67].

Combater o tabagismo é fundamental, pois é a causa isolada mais prevalente de doença e morte no mundo [68]. A bupropiona sozinha ou associada a nicotina transdérmica é uma boa opção terapêutica para a interrupção do hábito

tabágico, porém vale ressaltar, como foi demonstrado por Martins LC et al.-2009, que a bupropiona sozinha ou em combinação com a nicotina transdérmica eleva a pressão arterial em tabagistas moderados durante a interrupção aguda do hábito de fumar [69].

1.3.1.2.2 Sobrecarga volêmica

Um dos principais fatores determinantes da PA e da composição aquosa do corpo é o equilíbrio entre a ingestão oral e a excreção renal e perda extra-renal, regulados pelo SRAA, peptídeo natriurético atrial (PNA) e os receptores atriais e renais de pressão [70]. A sobrecarga de volume que acompanha um balanço positivo de sódio corporal representa uma importante causa de HAR. Várias situações comuns estão associadas a esta condição, como por exemplo: a excessiva ingestão de sal, que eleva a PA em pacientes hipertensos recebendo medicação anti-hipertensiva; retenção de sódio secundária à doença renal crônica e/ou falência em se usar diuréticos apropriadamente [71].

Nem sempre a hipervolemia é expressa clinicamente pela presença de edema. Por isso, o médico deve estar atento às pequenas variações de peso que podem indicar o acúmulo de volume extracelular. Quando a sobrecarga de volume é provável, a avaliação da excreção de sódio na urina de 24 h nos permite descartar uma falsa restrição salina informada pelo paciente. O tratamento utilizado, nesses casos, é o emprego de diuréticos tiazídicos para pacientes com função renal normal e diurético de alça para pacientes com insuficiência renal. A dosagem de renina plasmática permite avaliar se o paciente é renina-dependente (renina > 0,65) ou volume-dependente (renina <0,65), instituindo-se um tratamento adequado para cada situação. Taler et al., 2002, mostraram a utilização de bioimpedância torácica na avaliação de pacientes com HAR, em que o real estado volêmico do paciente foi analisado e a dose correta de diuréticos utilizada [72].

1.3.1.2.3 Obesidade e resistência à insulina

Na sociedade moderna a obesidade aumentou de forma alarmante, tornando-se um grave problema de saúde pública em razão do aumento expressivo da morbidade e mortalidade cardiovasculares, secundárias a progressão e o agravamento da doença aterosclerótica [73, 74]

Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que o excesso de peso eleva a PA. Os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão associada à obesidade são complexos. O aumento da atividade simpática, a ativação do SRAA, a resistência à ação da leptina, a alteração de fatores pró-inflamatórios e de coagulação, a disfunção endotelial e os fatores hemodinâmicos relacionam-se entre si de forma direta ou indireta [75, 76], porém o mecanismo exato pelo qual a obesidade provoca esta alteração não está totalmente esclarecido. Sabe-se que a obesidade está associada a aumento do débito cardíaco, resistência vascular periférica e fluxo sanguíneo regional, que promovem expansão do volume extracelular e alteração da função renal, manifestada por alteração da curva pressão/natriurese e retenção renal de sódio. Inicialmente, por um aumento da reabsorção tubular na fase inicial da obesidade e, posteriormente, secundária à lesão glomerular com perda de função [77, 78]. Outro importante fator é a atividade de renina plasmática (ARP) que está aumentada em obesos, independente da retenção de sódio e aumento do volume extracelular. O papel da angiotensina II (Ang-II) é reforçado pela eficácia observada no tratamento de jovens obesos hipertensos com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) [79]. Goodfriend et al. mostraram que níveis elevados de aldosterona em obesos relacionam-se à distribuição centrípeta de gordura do que à adiposidade geral [80]. Além disso, estes autores descreveram um fator derivado do adipócito, como um derivado do ácido graxo livre, que aumenta a liberação de um estimulador hepático de síntese de aldosterona [81].

Pacientes obesos com hipertensão de difícil controle, também exibem maior grau de resistência à insulina, obesidade centrípeta e hipertrofia das fibras músculo-

esqueléticas quando comparados a hipertensos bem controlados pareados por idade, sexo e índice de massa corpórea [82]. Isto sugere que a hipertrofia do músculo liso dos vasos de resistência, induzida pela insulina, seja responsável pelo aumento da resistência vascular periférica em pacientes obesos com resistência à insulina e HA. Finalmente, a obesidade e a hiperinsulinemia bloqueiam a efetividade das drogas anti-hipertensivas, contribuindo desta maneira para a resistência ao tratamento medicamentoso da HA.

1.3.1.3 Hipertensão arterial secundária

A resistência ao tratamento anti-hipertensivo em pacientes com boa adesão chama a atenção para o diagnóstico de HA secundária. Entre as várias causas de HA secundária existentes e descritas na literatura [83], as mais freqüentemente encontradas em serviços de atendimento especializado são descritas abaixo:

Hiperaldosteronismo primário (HAP): Hiperaldosteronismo é a causa mais comum de HA secundária e, provavelmente, seja responsável por cerca de 5 a 10% dos casos de HA secundária entre hipertensos em geral [84]. Entretanto, cerca de 20% dos pacientes com HAR apresentam hiperaldosteronismo primário, muitos deles sem hipopotassemia [85, 86]. Esta porcentagem, entretanto, subestima o papel do excesso da aldosterona nos casos de HAR, nos quais a ARP continua persistentemente suprimida em 60% a 70 %, a despeito do uso de agentes anti-hipertensivos que, tipicamente, aumentam a atividade da renina (inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina e diuréticos). Admite-se a existência de múltiplos motivos para a supressão da ARP além de hiperaldosteronismo. O grande papel do excesso de aldosterona causando HR além dos 20% de pacientes com HAP confirmado, é também sugerido em estudos que indicam um maior benefício anti-hipertensivo com o uso de antagonistas

dos receptores de mineralocorticóides em pacientes resistentes aos tratamentos anti-hipertensivos convencionais [87]. A razão para a alta prevalência de excesso de aldosterona em pacientes com HAR é desconhecida. Recentes estudos vêm mostrando bons resultados em se associar antagonista do receptor de aldosterona ao tratamento do paciente portador de HAR [88, 89].

As duas principais causas de hiperaldosteronismo primário são a hiperplasia bilateral idiopática e o adenoma produtor de aldosterona (Síndrome de Conn). Estudos mais recentes demonstram que a causa mais comum é a hiperplasia bilateral idiopática, sendo o adenoma produtor de aldosterona responsável por 30% a 50% dos casos de hiperaldosteronismo primário [90]. A concentração plasmática de aldosterona (CPA) e a sua relação com a CPA e a ARP são testes úteis para triagem, mas não definem o diagnóstico. O diagnóstico é feito através da quantificação da aldosterona urinária de 24h. A tomografia computadorizada com cortes finos (<3 mm), apesar de útil, não detecta cerca de 50% dos adenomas, sendo a dosagem de aldosterona da veia supra-renal considerada o padrão-ouro para determinar a lateralidade da doença [91]. O tratamento é cirúrgico nos casos de adenoma, e essencialmente clínico nos casos de hiperplasia com o uso de antagonista de receptor mineralocorticóide [92].

Estenose da artéria renal (EAR): Causa tratável mais comum de HA secundária. A grande maioria (90%) das lesões da artéria renal é de etiologia aterosclerótica e a prevalência aumenta com a idade. A hipertensão renovascular, que ocorre quando a estenose da artéria renal limita o fluxo para o rim, deve ser suspeita diagnóstica em hipertensos com história de recente começo, ou hipertensos que não respondem a um tratamento que anteriormente controlava a PA. A importância do diagnóstico precoce e do controle dos níveis pressóricos dos pacientes com suspeita de hipertensão renovascular, advém do risco de progressão para insuficiência renal em virtude da isquemia renal causada por lesões limitantes de fluxo na artéria renal. O renograma com captopril e o Doppler de artéria renal são procedimentos de boa sensibilidade para detecção de estenose renal de grau importante, quando realizados por profissionais habilitados. A angio-ressonância

após injeção de gadolínio, embora deva ser utilizada com cautela em pacientes com doença renal crônica (DRC) em fase pré-dialítica, tem sido indicada para visualização da aorta e das artérias renais, reservando-se a angiografia para estudos com indicação transluminal com ou sem implante de endopróteses [93]. A escolha do tratamento para lesão aterosclerótica da artéria renal é controversa pela falha na evidência a favor de tratamento medicamentoso ou revascularização [26].

Feocromocitoma: A prevalência de feocromocitoma na população de hipertensos em geral é baixa (0,1 % a 0,6%), mas o diagnóstico e tratamento são extremamente importantes devido à dificuldade de se controlar a PA, a possibilidade de precipitar crise hipertensiva se o tumor for estimulado e a possibilidade do tumor ser maligno [26]. Estes tumores são encontrados em todas as idades e em ambos os sexos, e são mais comumente diagnosticados na quarta e quinta década de vida. A HA pode apresentar-se como crises paroxísticas, porém em aproximadamente metade dos casos manifesta-se como HAR. Cefaléia, palpitações e sudorese são os sintomas mais comuns. As manifestações laboratoriais inespecíficas incluem: hiperglicemia, acidose láctica, hipopotassemia (secundária a diarreia), hipercalcemia, aumento dos ácidos graxos livres circulantes, policitemia (devido ao aumento da produção de eritropoietina pelas células tumorais), aumento das transaminases, enzimas pancreáticas e cardíacas, como resultado de grave vasoconstrição e isquemia. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de níveis elevados de catecolaminas urinárias epinefrina e norepinefrina e também pela elevação dos níveis plasmáticos de dopamina [94]. Os métodos de localização do feocromocitoma incluem tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintilografia e mapeamento com meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) [95]. O tratamento definitivo é cirúrgico [96].

Apnéia obstrutiva do sono: A apnéia obstrutiva do sono (AOS), caracterizada por um esforço respiratório aumentado e preservado a despeito da oclusão parcial ou completa das vias aéreas superiores, é um achado comum em pacientes com HAR. Tem sido documentado que mais de 40% dos pacientes com HAR são portadores de apnéia obstrutiva do sono não diagnosticada [97]. A

monitorização ambulatorial da PA (MAPA) mostra que estes pacientes não apresentam descenso fisiológico da pressão com o sono. Com a monitorização do sono (polissonografia) confirma-se a presença de vários episódios de apnéia e hipóxia, durante o sono, caracterizando o quadro [98]. As alterações hemodinâmicas agudas que ocorrem durante a apnéia obstrutiva do sono incluem: hipertensão sistêmica e pulmonar, aumento da pré-carga ventricular esquerda e direita, e diminuição do débito cardíaco. Há uma associação entre apnéia obstrutiva do sono, excesso da aldosterona e obesidade [99]. A estimulação da liberação da aldosterona pela gordura visceral, retenção excessiva de sódio estimuladas por ativação simpática e hipóxia são possíveis mecanismos. O tratamento com o uso de pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) é o padrão ouro para o manuseio da AOS. Entretanto, o papel do CPAP no tratamento da hipertensão não está estabelecido. Enquanto uma relação de causa-efeito entre AOS e HAR não pode ser estabelecida, pacientes com HAR e AOS deveriam ser tratados com CPAP e orientados a perder peso [100].

Doenças da tireóide: O hipotireoidismo é freqüentemente acompanhado por disfunção endotelial [101], disfunção cardíaca, aumento da resistência vascular e grande prevalência de hipertensão arterial. O tratamento do hipotireoidismo pode levar à normalização da pressão arterial, embora alguns pacientes possam mantê-la elevada, devido principalmente ao enrijecimento da aorta [102]. O hipertireoidismo cursa com elevação da freqüência cardíaca e do inotropismo, elevando a hipertensão arterial [103, 104]. Na maioria dos pacientes, a terapia anti-tireoideana controla a hipertensão.

Doença parenquimatosa renal (DPR): Insuficiência renal crônica é uma causa comum de HAR e uma conseqüência de inadequado controle da PA. Retenção de líquido, ativação excessiva do SRAA e uso de medicamentos concomitantes, tais como AINHs, estão relacionados à resistência do tratamento em pacientes com insuficiência renal. Todos os pacientes com HAR devem ter seu *clearance* de creatinina avaliado, principalmente em idosos, seja por dosagem em urina de 24h ou através da creatinina plasmática, utilizando-se a fórmula de

Crookroft-Gault, que leva em consideração a idade, o sexo e o peso, apresentada a seguir [105]. Em mulheres, o resultado deve ser multiplicado por 0.85, que corrige para a menor massa muscular no sexo feminino. Albuminúria e proteinúria devem ser avaliadas. O bloqueio do SRAA em pacientes com DPR reduz o risco cardiovascular, melhora o controle da PA, reduz proteinúria e progressão para doença renal em estágio final [104].

$$\text{Clearance de creatinina: } \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)}}{\text{creatinina plasmática (mg/dL)} \times 72}$$

Coarctação da aorta: Representa uma forma rara de hipertensão em crianças e adultos jovens. O diagnóstico geralmente é evidente no exame físico. Um sopro sistólico de ejeção, o qual pode se tornar contínuo com o tempo é auscultado na parte anterior superior do tórax e também no dorso. O pulso femoral é ausente ou diminuído em relação ao pulso radial. A hipertensão é encontrada nos membros superiores, enquanto ela está diminuída ou ausente nos membros inferiores. Após tratamento cirúrgico ou implante de “stent”, especialmente em adultos, a hipertensão pode persistir devido a efeitos vasculares e hemodinâmicos, e muitos pacientes podem necessitar de terapia anti-hipertensiva [19].

1.4 Sistema Renina - Angiotensina – Aldosterona

O SRAA regula o balanço hidro-eletrolítico e a PA, além de outros subsistemas. O papel do SRAA na fisiopatogenia da HA foi estabelecido a partir dos experimentos clássicos de Goldblatt, demonstrando a importância da pressão de perfusão renal na secreção de renina [106]. A renina é uma enzima proteolítica, sintetizada como pré-pró-renina, que é clivada em pró-renina e, posteriormente, em renina ativa, a qual é armazenada nos rins e liberada imediatamente após estímulo. Quando é liberada na circulação, a renina cliva o angiotensinogênio (AGT) que é produzido pelo fígado, formando a angiotensina I (decapeptídeo). A enzima de conversão de angiotensina I (Ang-I) em angiotensina II (Ang-II), a ECA, é encontrada

no endotélio vascular de vários órgãos. Estas reações ocorrem no plasma e em vários tecidos como rins, cérebro, adrenais, ovários, músculo liso vascular e células endoteliais. Uma vez ativada a cascata, surgem a Ang-I e a Ang-II (octapeptídeo), que circulam pelo sangue ativando suas estruturas-alvo: vasos sangüíneos (sobretudo arteríolas e veias sistêmicas), rins, coração, adrenais e o sistema nervoso simpático [107, 108].

A rápida expansão das técnicas de biologia molecular permitiu que os respectivos genes associados aos componentes do SRAA fossem clonados e seqüenciados [109], o que possibilitou a determinação da distribuição tecidual de seus componentes. Por isso, diferentemente da visão endócrina clássica, atualmente é aceito o SRAA tecidual, com funções parácrinas, autócrinas e epícrinas [110], tendo-se observado todos ou quase todos os seus componentes em tecidos como coração [111], vasos [112] e rins [113].

Há décadas a Ang-II é estudada, e acreditava-se que seu efeito fosse mediado por um único receptor, mas, no final dos anos 80, estudos com antagonistas específicos identificaram os subtipos AT1 e AT2 [114]. Até o início da década de 90, as ações da angiotensina II eram atribuídas ao receptor AT1, sendo as funções do AT2 pouco conhecidas [115]. Em 1992, porém, Sasamura et al. clonaram e caracterizaram duas isoformas do AT1: AT1A e AT1B. Atualmente são reconhecidos vários tipos de receptores AT, envolvidos em ações específicas da Ang-II ou das outras angiotensinas (Ang-III, Ang-IV e Ang-1-7) [116, 117]. Além disso, sabe-se hoje que as ações dos receptores AT2, funcionalmente, se opõem às ações dos receptores AT1 [118], podendo a própria Ang-II agir simultaneamente sobre ambos os receptores, de modo a permitir uma modulação de seus efeitos [119].

Estudos recentes têm ampliado nosso conhecimento sobre eventos celulares mediados pela Ang-II, sugerindo, que seu papel biológico é tão amplo que vai do intracelular ao tecido ou ao sistema [120]. As principais ações hemodinâmicas da Ang-II são: estimular a reabsorção de sódio; estimular a secreção de aldosterona; a liberação de hormônio antidiurético e citocinas; promover vasoconstrição e aumentar o tônus simpático facilitando a liberação de noradrenalina, potencializando a ação

das catecolaminas e reduzindo o ganho de reflexo pressorreceptor. Entre as ações não hemodinâmicas citam-se: aumento da produção de radicais de oxigênio; proteinúria; efeitos metabólicos; pró-trombóticos; estímulo da síntese de colágeno e redução da sua recaptação e degradação; proliferação e hipertrofia vascular e cardíaca.

Além das funções já caracterizadas, a Ang-II vem sendo considerada uma citocina multifuncional com propriedades não-hemodinâmicas. Nesse contexto, destacam-se fator de crescimento, citocina pró-fibrinogênica e pró-inflamatória [121] e modulador da resposta imunológica, como quimiotaxia, proliferação e diferenciação de monócitos em macrófagos [122].

Tradicionalmente, o tratamento para insuficiência cardíaca e hipertensão se baseava principalmente no bloqueio do SRA, em vez de SRAA, com base na teoria de que a aldosterona seria suprimida desde que a formação de Ang-II estivesse bloqueada. Observou-se, entretanto, que a formação de aldosterona não permanece suprimida durante bloqueio crônico do SRA. Após 3 meses de terapia, os níveis de aldosterona começam a se elevar devido a “reativação da Ang-II” ou “escape da aldosterona” [123]. Este escape também pode ocorrer com diuréticos tiazídicos [124], comumente utilizados em HAR. Estudos clínicos têm mostrado que níveis elevados de aldosterona e renina plasmática estão associados com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) [125], hipertensão e DCV [126].

Dado ao emergente papel da aldosterona como um fator de risco cardiovascular é importante entender sua relação com fatores de risco estabelecidos e identificar características adicionais que influenciam os níveis séricos. Correlação descrita na literatura em relação à aldosterona inclui idade, sexo, ingestão de sal, etnia, hipertensão e obesidade [127].

1.4.1 Aldosterona

A aldosterona é um hormônio mineralocorticoide sintetizado, predominantemente, pela zona glomerulosa do córtex adrenal e, localmente, em

diferentes tecidos tais como cérebro, coração e troncos de grandes artérias [128]. Recentes evidências indicam que a aldosterona também é sintetizada em outros sítios extra-adrenais e interage com tecidos epiteliais e não epiteliais fora do rim, cólon e glândulas sudoríparas e salivares [129]. A aldosterona é sintetizada a partir do colesterol por uma série de hidroxilações e oxidações [130], sob a ação da enzima aldosterona sintase (CYP11B2), na qual o gene pode ser regulado pela Ang-II. O polimorfismo da CYP11B2 pode influenciar nos níveis de aldosterona plasmática ou excreção urinária de aldosterona [131]. A aldosterona age no túbulo contornado distal e coletor dos rins, tendo a função de reter sódio e água e eliminar potássio; afeta a regulação neural da pressão arterial, o apetite por sal, a regulação do volume sanguíneo circulante e a atividade simpática [132]. A aldosterona tem várias propriedades deletérias por causar vasculopatia com disfunção endotelial e redução da fibrinólise levando a danos no coração, rins e cérebro [133], como hipertrofia e fibrose miocárdica, arritmias e morte súbita [134]. O mecanismo genômico clássico da ação molecular da aldosterona é mediado através da interação com os receptores mineralocorticóides (RM). Os RM se ligam a mineralocorticóides e glicocorticóides com igual afinidade [135]. As concentrações circulantes de glicocorticóides são bem maiores que a da aldosterona. A seletividade pela ligação da aldosterona aos RM é atingida pela co-expressão da 11B-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (11 BHSD2) [136]. Nos rins, a expressão de 11 BHSD2 é alta o suficiente para permitir a estimulação seletiva pela aldosterona. Entretanto, no coração, os níveis de 11 BHSD2 são muito desprezíveis [137] e foi proposto que os RM cardíacos fossem ocupados por cortisol em vez de aldosterona [138]. Recente estudo sobre o efeito da aldosterona no músculo liso vascular mostrou vários mecanismos extra-renais onde a aldosterona produz hipertensão primariamente por seus efeitos vasoconstritores diretos e por alteração da complacência vascular [129] por vias rápidas não-genômicas. Estas vias ocorrem em vários tecidos como no coração e nos vasos sanguíneos através de transdução de sinal celular que se inicia com a interação com receptores de membrana hipotéticos e inclui a ativação de diferentes cascatas de quinases. Estas cascatas envolvem ativação da via fosfolipase C-proteína C (PKC)-inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃)-1,2 diacylglicerol (DAG), a qual leva a um aumento no

cálcio intracelular e estimulação da troca Na^+ / H^+ [138, 139]. Esta troca Na^+ / H^+ causa uma elevação no sódio intracelular, o qual subseqüentemente ativa a bomba de sódio/potássio ($\text{Na}^+ / \text{K}^+ - \text{ATPa}$). Interessantemente, entretanto, quando o aumento no sódio intracelular é impedido, a aldosterona diminui a atividade da $\text{Na}^+ / \text{K}^+ - \text{ATPa}$ de uma maneira dependente de PKC [139]. Assim, a aldosterona exerce tanto efeitos inotrópicos positivos e negativos. Outra segunda via de mensagens, que tem sido ligada aos efeitos rápidos da aldosterona, inclui proteína kinase ativada por mitógeno, espécies reativas de oxigênio e receptor de fator de crescimento epidérmico [140, 141]. O mecanismo não-genômico não envolve síntese de proteínas mediadas pelo RNA, direcionadas pelo DNA. Em muitos casos, estes efeitos não-genômicos não podem ser bloqueados pelo antagonista de receptor mineralocorticóide, espironolactona [138]. A interferência da transdução do sinal destas duas vias assegura um espectro externo dos efeitos da aldosterona dependendo do tipo de célula.

1.4.1.1 Efeitos renais da aldosterona

O efeito clássico da aldosterona consiste em alterar a permeabilidade celular ao sódio, mediado por uma alteração na atividade dos canais de sódio epiteliais, particularmente ao nível das células do tubo coletor. O sódio e a água são reabsorvidos originando um gradiente electro-químico responsável pela saída das células do potássio e do hidrogênio.

Assim, em circunstâncias normais, a aldosterona regula o balanço de sódio no organismo, mantendo o volume de líquido extra-celular e os valores de pressão arterial dentro dos parâmetros da normalidade.

No entanto, apesar da administração aguda de aldosterona condicionar uma diminuição na excreção de sódio, a administração crônica não produz o mesmo efeito. Após alguns dias de administração, a excreção de sódio retorna aos valores basais, limitando os efeitos adversos que se observaria se a expansão de volume se

mantivesse [142]. Este efeito é designado por “escape” mineralocorticóide ou da aldosterona e é provavelmente secundário a um número de fatores que se interrelacionam, tais como: alteração na pressão de perfusão renal, aumento da concentração do peptídeo natriurético atrial e aumento da secreção de sódio nos locais mais proximais do néfron [143] [144] [145]; porém, os níveis pressóricos ficarão elevados enquanto houver excesso de aldosterona.

1.4.1.2 Efeitos cardiovasculares da aldosterona

Várias evidências têm mostrado que a aldosterona induz efeitos adversos no sistema cardiovascular. Os efeitos cardíacos da aldosterona mais observados são: a hipertrofia, a fibrose e o remodelamento ventricular. [146, 147], sendo que seus efeitos na vasculatura cerebral são bem menos documentados.

Vários estudos envolvendo os vasos sanguíneos sugerem a hipótese de que a ativação dos RM afetam a estrutura dos vasos. Observou-se que a razão média/lúmen estava aumentada nas artérias coronárias e mesentéricas de ratos tornados hipertensos com o uso de aldosterona ou desoxicorticosterona e sal [148] [149], bem como hipertrofia aórtica [150].

A co-expressão de 11 BHSD2 e RM em coração e vasos sanguíneos de humanos [141] sugerem o conceito que estes órgãos possuem um maquinário celular requerido para a ação direta da aldosterona, independente da fonte de aldosterona. A aldosterona pode promover formação de colágeno e remodelamento vascular, além de ter efeitos não-genômicos que modificam a função endotelial.

Na **disfunção endotelial** a aldosterona pode afetar os mecanismos constritores ou dilatadores dependentes do endotélio tanto direta ou indiretamente via efeitos induzidos pela angiotensina II (AngII). A AngII induz disfunção endotelial como resultado de stress oxidativo aumentado, o qual diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) através da diminuição da expressão de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) a qual reduz NADP^+ em NADPH [151]. A aldosterona aumenta o volume e rigidez das células endoteliais e induz a formação

de fendas, permitindo vias de difusão irregulares para grandes partículas [152]. A normalização da função endotelial por espironolactona em pacientes com falência cardíaca sustenta este conceito [153].

Um grande número de estudos suporta um específico papel do receptor mineralocorticóide como um mediador de **stress oxidativo** e subsequente **inflamação, fibrose e aterosclerose** [154]. Elevações da aldosterona circulante são acompanhadas por um fenótipo vascular fibrogênico/pró-inflamatório [155, 156] e, desde que este fenômeno possa ser bloqueado tanto por espironolactona quanto por anti-oxidantes [155], parece que a aldosterona, via RM, induz *stress oxidativo*. Assim, a aldosterona regula positivamente várias subunidades de NADPH oxidase e induz a geração de espécies reativas de oxigênio em células mononucleares do músculo liso vascular. Além disso, a aldosterona estimula a síntese de colágeno em fibroblastos cardíacos. Conseqüentemente, a fibrose cardíaca induzida pela aldosterona pode ser devido aos efeitos diretos no coração (mediados via fibroblastos) e efeitos periféricos indiretos (mediados via *stress oxidativo*, ativado por células mononucleares) [156].

1.4.1.2.1 Aldosterona e rigidez arterial

A rigidez arterial é determinada pela estrutura da parede arterial e pelas condições da parede, em especial da camada média. Esta rigidez arterial em hipertensos é praticamente atribuível a alterações estruturais na parede deste vaso [157]. A complacência da parede vascular depende da contribuição do colágeno e elastina (principalmente por proliferação de colágeno e quantidades diminuídas de elastina ou quebra delas), que conferem integridade estrutural e elasticidade ao vaso. Além de mudanças estruturais, a rigidez arterial também é afetada pelas células endoteliais musculares lisas. O tônus vascular pode ser modificado por deposição de cálcio e mediadores parácrinos como angiotensina II, endotelina, *stress oxidativo* e óxido nítrico [158, 159].

Uma sucessão de efeitos patológicos acompanha as alterações estruturais e funcionais do remodelamento vascular que ocorre nos pacientes hipertensos. O

remodelamento das pequenas artérias nos pacientes hipertensos pode ser uma das primeiras manifestações da lesão em órgãos alvo, ocorrendo antes de manifestações clinicamente aparentes, tais como a insuficiência cardíaca e insuficiência renal [160]. Em pacientes com insuficiência cardíaca, cronicamente tratados com IECA e diuréticos, há uma diminuição da complacência ou elasticidade da aorta e dos seus ramos principais, o que é inversamente correlacionado com o fenômeno do escape da aldosterona[161].

O fator mecânico, representado pela PA, contribui muito para as alterações na rigidez arterial nos indivíduos hipertensos mais jovens, já as alterações da parede arterial têm papel mais importante em hipertensos mais idosos [162]. Além do efeito hemodinâmico isolado funcional e estrutural nos grandes vasos, a hipertensão pode modificar essas propriedades, alterando os diferentes sistemas envolvidos no controle da pressão arterial. O SRAA tem importante papel na regulação da rigidez arterial em hipertensos, pois a angiotensina II estimula a hipertrofia de células musculares lisas dos vasos e o acúmulo de colágeno, enquanto a aldosterona irá promover o aumento da matriz extracelular pelos fibroblastos. Estas alterações irão repercutir nas funções dos grandes vasos [163].

Em pacientes hipertensos, a aldosterona plasmática aumentada e a rigidez arterial estão diretamente relacionadas[164], o nível sérico da aldosterona está significativamente associado a velocidade de onda de pulso (VOP) [165] demonstrando o papel da aldosterona na rigidez arterial central.

O aumento da rigidez arterial nos pacientes hipertensos também irá sofrer as influências de outras comorbidades, como aterosclerose, diabetes, insuficiência renal crônica, entre outras. Este aumento pode ser detectado pelo aumento da VOP e está associado com maior risco cardiovascular em hipertensos, principalmente com coronariopatia [166]. Laurent S. et al – 2001 estudando 1980 pacientes hipertensos demonstraram que a distensibilidade aórtica determinada pela média da VOP é um preditor independente de mortalidade cardiovascular por todas as causas [167].

O princípio básico da determinação da VOP é que o pulso de pressão gerado pela ejeção ventricular que é propagado ao longo das artérias, tem sua velocidade

determinada pelas propriedades elásticas e geométricas da parede arterial. A velocidade com que este pulso é transmitido ao longo das paredes arteriais é diretamente proporcional à rigidez das mesmas.

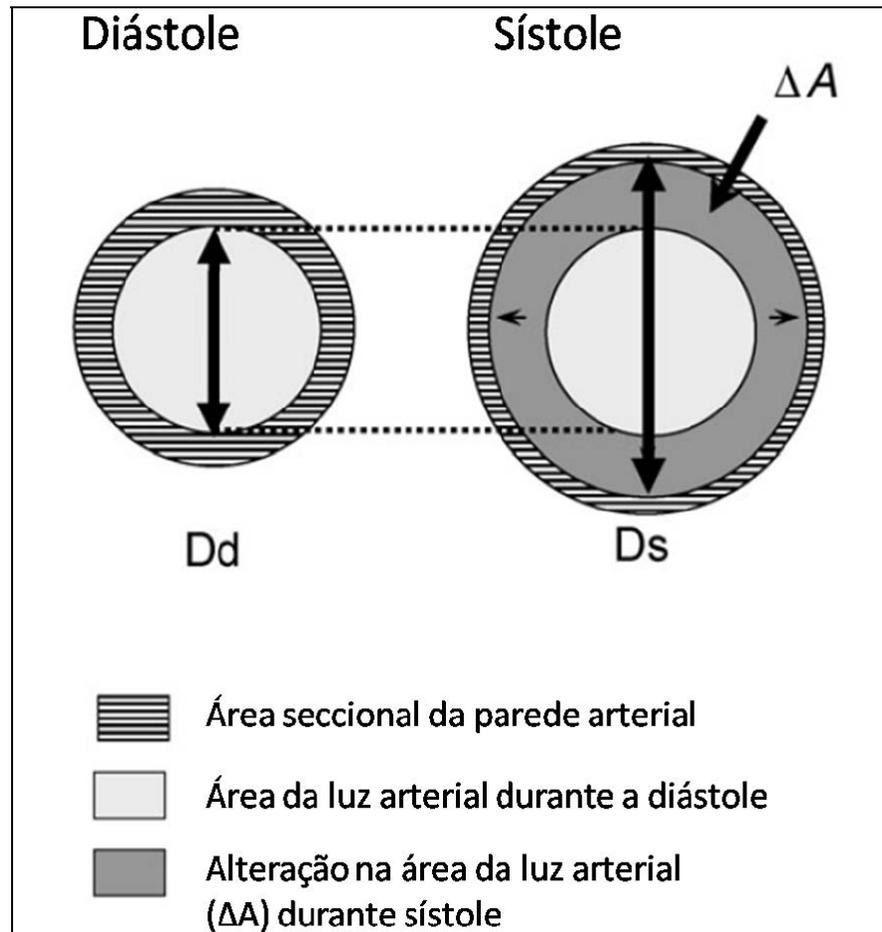


Figura 3. Complacência arterial durante a sístole. Adaptado de Laurent S, et al., 2006 [168].

A detecção do pulso se dá através do uso de sensores posicionados sobre a pele (mecânicos, ou por ultra-som) que detectam a onda de pulso sobre a artéria de interesse. A VOP é calculada através da determinação do tempo de trânsito do pulso e a distância percorrida pelo mesmo, entre dois locais de medida de acordo com a fórmula: $VOP \text{ (m/s)} = \text{distância (m)} / \text{tempo de trânsito (s)}$ [168].

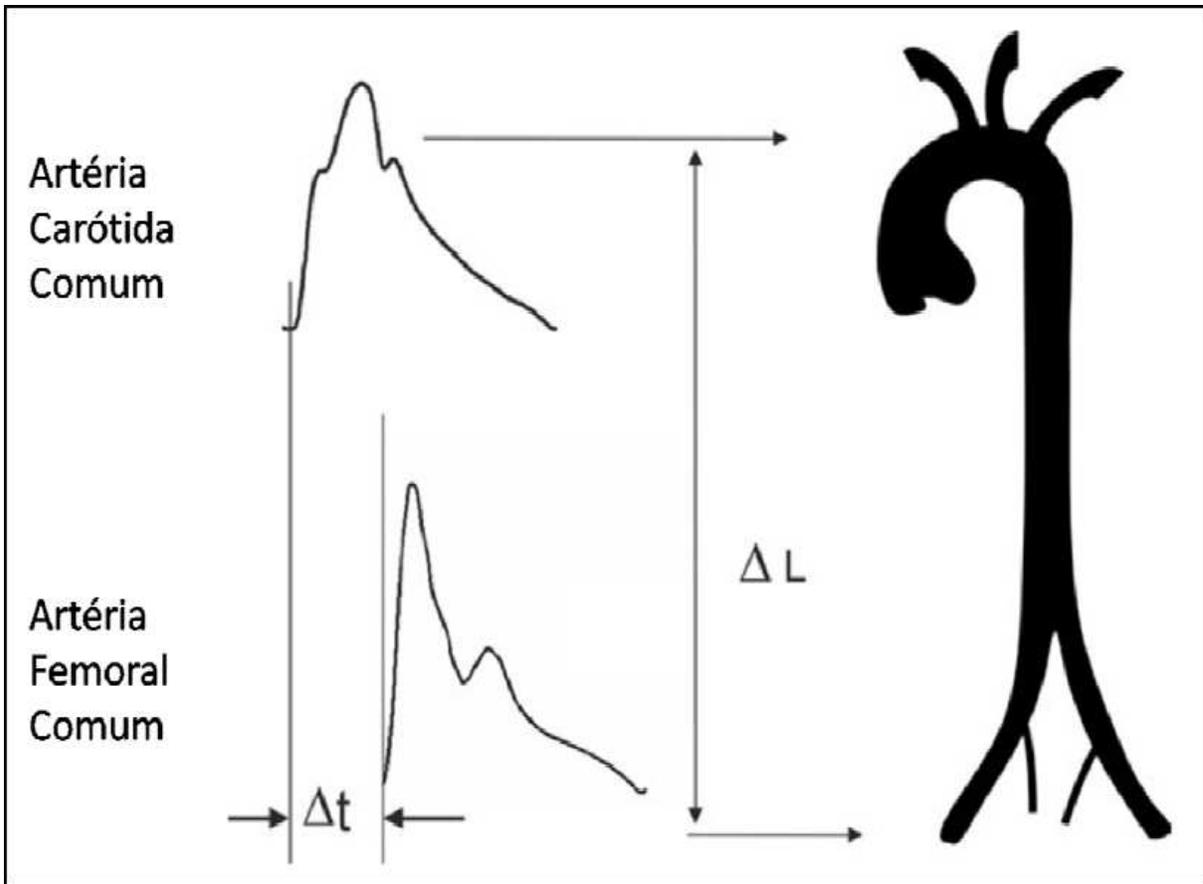


Figura 4. Medida da VOP pelo método “foot to foot”.

Neste método se determina o tempo de atraso entre o início da onda de pulso da carótida e o início da onda de pulso na femoral, registradas simultaneamente. Este tempo é usado para dividir uma estimativa da distância percorrida pela onda de pulso, $\Delta t = \text{tempo (s)}$, $D = \text{distância (m)}$. Adaptado de Laurent S, 2006 [168].

A VOP foi proposta como padrão-ouro da medida da rigidez arterial, uma vez que é uma medida mais direta de espessamento, tem boa reprodutibilidade e existe evidência de um grande número de estudos prospectivos independentes que suportam seu uso como previsor independente de desfechos vasculares [168].

1.4.1.2.2 Aldosterona e a hipertrofia ventricular esquerda

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é a resposta cardíaca à sobrecarga pressórica e/ou volumétrica crônica, e sua prevalência e incidência elevam-se de acordo com a progressão de níveis de pressão arterial [169]. Essa adaptação está associada à maior morbidade e mortalidade dos seus portadores. É possível que o mecanismo adaptativo esteja acompanhado de alterações intrínsecas dos miócitos cardíacos ou de outras células miocárdicas, predispondo a um déficit contrátil e instabilidade elétrica do coração. Com relação ao aumento da massa do VE, os resultados do *Framingham Heart Study* demonstraram de forma inequívoca o valor prognóstico da detecção de hipertrofia ventricular esquerda na estratificação de risco para doença cardiovascular, morbidade e mortalidade [170, 171]. Estudos epidemiológicos têm implicado HVE como fator de risco para o infarto agudo do miocárdio (IAM), ICC e morte súbita [172].

A isquemia miocárdica está relacionada com a hipertensão arterial e é classicamente descrita como um desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. A redução da oferta ocorre por redução de fluxo ou mesmo por redução do conteúdo arterial de oxigênio. Lesões ateroscleróticas geram obstruções significativas ao fluxo arterial epicárdico, limitando a oferta de oxigênio em valores fixos. A isquemia miocárdica pode ser precipitada por elevações no consumo de oxigênio pelo miocárdio, como em situações de taquicardia, aumento de contratilidade ou na presença de elevação da pressão intraventricular [173], alterações freqüentemente encontradas em pacientes hipertensos com HVE.

A elevação da pressão arterial sistólica aumenta as necessidades do metabolismo cardíaco e predispõe à HVE e insuficiência cardíaca [174], embora exista debate se a HVE é causada pelo aumento da PA ou se é um fator de risco para o seu desenvolvimento [175].

A aldosterona tem sido associada com fibrose, inflamação e hipertrofia miocárdica. O mecanismo exato pelo qual a aldosterona leva à hipertrofia não é totalmente conhecido. Roberte V, et al -1999, sugeriram que a aldosterona aumenta

a expressão do receptor de AT₁ miocárdico e o aumento da ação da Ang-II poderia contribuir para a hipertrofia [176]. Em altas concentrações, *in vitro*, a aldosterona aumenta a proliferação de miofibroblastos cardíacos [177] e *in vivo*, foi demonstrado, que a alta ingestão de sal leva a síntese de aldosterona miocárdica provocando hipertrofia cardíaca [178]

Recentemente, Ubaid-Girioli S, et al.-2009, comparou a HVE em pacientes hipertensos resistentes com hipertensos controlados, onde observou-se que a HVE é maior nos hipertensos resistentes e está associada a uma maior concentração plasmática de aldosterona, concluindo que a aldosterona pode ser responsável pelos danos cardiovasculares nos hipertensos resistentes [179].

1.4.1.3 Aldosterona e síndrome metabólica

Obesidade, resistência à insulina e hipertensão, geralmente associados a outros fatores de risco para doenças cardiovasculares ou doenças crônicas renais caracterizam a síndrome metabólica (SM). A SM é associada com aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares [180].

Sabe-se atualmente, que a aldosterona participa na patogênese da SM. Relatos recentes, mostram que níveis plasmáticos elevados de aldosterona, contribuem diretamente na patogênese da resistência à insulina e disfunção endotelial, processos que por sua vez irão contribuir para o remodelamento cardiovascular [181]. Evidências sugerem que os níveis elevados de aldosterona, em associação com a obesidade e resistência à insulina, contribuem não somente para a retenção de sal e água, mas também para a inflamação e *stress* oxidativo que levam à SM e HAR [181]. Vários estudos sugerem que receptores mineralocorticóides presentes nos adipócitos, promovem a expressão de adipocinas inflamatórias [182].

Um grande número de evidências sugere que o tecido adiposo libera fatores que estimulam a secreção de aldosterona pelas adrenais. Estudos experimentais têm demonstrado que adipócitos humanos produzem um fator estimulante da produção

de mineralocorticóide pelas adrenais ainda não identificado, que estimula a produção adrenal de aldosterona por meio de mecanismos parácrinos e endócrinos [183] [184]. Um epóxi-keto derivado do ácido linoleico – um potente estimulador da produção de aldosterona – e o aumento dos níveis de ácidos graxos livres estão presentes em indivíduos obesos [184].

A diminuição do peso reduz os níveis plasmáticos de aldosterona e melhora a sensibilidade à insulina tanto em pacientes normotensos e hipertensos [185, 186], demonstrando a inter-relação entre aldosterona e tecido adiposo.

1.5 Envelhecimento e hipertensão

O envelhecimento da população é um fenômeno mundial e no Brasil ocorre de forma mais acelerada, a Organização Mundial de Saúde estima que em 2025 o país terá a sexta maior população de idosos no mundo, que representará representar 15% da população. Com o envelhecimento a incidência e prevalência das doenças crônicas aumentam e entre as doenças cardiovasculares a HAS é a mais prevalente.

A hipertensão é uma doença modulada por diversos fatores, que podem variar a sua atuação com a idade. Embora não existam limites rígidos entre os grupos etários, alguns aspectos associadas ao envelhecimento podem ser identificados como o aumento da sensibilidade ao sal com a idade [187], a hipertensão predominantemente sistólica [188], a rigidez arterial aumentada [189], a maior disfunção endotelial [190] e a maior prevalência de hipertensão do jaleco branco [191].

Alterações vasculares e renais relacionadas à idade são fatores importantes na patogênese da HA nos idosos. Tanto alterações funcionais na árvore arterial quanto no parênquima renal, influenciam no tratamento e no prognóstico desses pacientes. Com o avançar da idade, ocorrem alterações na microarquitetura vascular, que modificam as propriedades estruturais e funcionais das artérias [192].

Ocorre um aumento do conteúdo de colágeno e uma desorganização das fibras elásticas, acompanhados de um processo aterosclerótico, com deposição de

lípidos e de cálcio na camada íntima. Com o espessamento da parede e enrijecimento dos grandes vasos [193], ocorrerá um aumento da PP e da VOP, pelo retorno precoce das ondas refletidas na periferia. Estas alterações irão se expressar clinicamente pelo aumento da PAS, caracterizando a HSI do idoso.

A HSI atinge 80% dos pacientes não controlados acima de 50 anos [194] e em idosos acima de 60 anos, HSI predomina em 87% dos pacientes não tratados. O estudo Framingham, ao avaliar indivíduos entre 55 a 65 anos, inicialmente normotensos, encontraram 90% de hipertensos ao final de 20 anos [195].

Frequentemente encontramos na população idosa a evidência de disfunção endotelial [196] a qual caracteriza-se pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, prejudicando a resposta vasodilatadora dependente do endotélio.

Os rins também sofrem as conseqüências do envelhecimento. A partir da quarta década o parênquima renal diminui progressivamente devido a perda fisiológica de glomérulos, com queda estimada da função renal de 1% ao ano. Mesmo com a diminuição da função renal, os níveis séricos de creatinina nos idosos permanecem relativamente estáveis, o que torna este parâmetro não confiável para avaliar a função renal nos idosos. Recomenda-se o uso da medida direta da depuração de creatinina plasmática ou o seu cálculo indireto pela fórmula de Cockcroft [197].

Na resistência à terapêutica em idosos, o uso concomitante de outros fármacos que elevem a PA, deve sempre ser exaustivamente investigado, pois a associação com outras patologias e/ou a polifarmácia são comuns nos pacientes idosos [198, 199].

1.6 Justificativa

Sabe-se que o envelhecimento, a obesidade, a rigidez arterial, a hipertrofia miocárdica e o hiperaldoosteronismo estão associados à HAR e podem estar desempenhando um papel importante na sua causa. Comparando pacientes com HARNC e HARC, indentificaremos características distintas desses subgrupos que possam contribuir para a resistência a terapêutica anti-hipertensiva.

2. OBJETIVOS



O objetivo deste estudo foi identificar as características que distinguem os indivíduos com HARNC e HARC, comparando os efeitos do envelhecimento, da ativação do SRAA, da hipertrofia do ventrículo esquerdo e da rigidez arterial na falta de controle da pressão arterial.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS



3.1 Casuística

3.1.1 Características dos pacientes

Os pacientes foram avaliados no ambulatório, já referendados como hipertensos refratários, ficaram em seguimento por cerca de 6 meses antes de se iniciar o protocolo. Foram excluídos pacientes com hipertensão secundária e pseudo-resistentes. Durante estes 6 meses, os pacientes foram submetidos à rigorosa adesão onde foi realizado o fornecimento integral dos fármacos, contagem de comprimidos, orientação dietética com relação à restrição salina, sendo confirmada com a dosagem de sódio urinário e otimização terapêutica, obtendo-se 80% de adesão ao final da otimização. Os pacientes também foram orientados quanto à necessidade da realização de atividade física regular (caminhada pelo menos 3 a 5 sessões por semana com duração mínima de 40 minutos). Nenhum paciente fazia uso de espirolactona.

Os pacientes considerados HAR (n = 90) foram alocados em HARNC (n = 47) por permanecerem com a PA > 140/90 mmHg, apesar do uso de 3 ou mais classes de antihipertensivos em doses otimizadas incluindo idealmente um diurético, e HARC (n = 43) por possuírem PA ≤ 140/90 mmHg, mas requerendo quatro ou mais classes de antihipertensivos [20].

Os pacientes foram seqüencialmente incluídos no protocolo conforme os critérios de inclusão e exclusão, no período de outubro de 2008 a julho de 2009. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP em 23 de outubro de 2007 (PARECER PROJETO Nº. 315/2001) (Anexo 1).

3.1.2 Seleção e acompanhamento clínico dos pacientes

Os pacientes com HAR de ambos os sexos foram encaminhados dos vários setores clínicos do Hospital das Clínicas da UNICAMP, atendidos, tratados e acompanhados clinicamente no Ambulatório de Farmacologia Cardiovascular da FCM-UNICAMP.

Todos os pacientes foram acompanhados clinicamente por especialistas e receberam tratamento para suas afecções de acordo com os padrões e normas clínicas vigentes. Para cada paciente foi preenchido um formulário (Anexo 2) e somente incluído o paciente que aceitara as condições do termo de consentimento informado (Anexo 3).

3.1.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios para inclusão no estudo foram: ter diagnóstico de HARNC ou HARC, de acordo com protocolo padronizado de diagnóstico de HAR [20] e exclusão das causas de pseudo-resistência, não adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico, HA secundária, co-morbidades e doenças associadas; estar com consultas médicas programadas de forma habitual; ser capaz de compreender, verbalizar e responder questões; concordar em participar do estudo; assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido; estar em seguimento na unidade há, pelo menos, seis meses.

3.1.2.2 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão: presença de cardiopatia isquêmica; dislipidemia; diabetes; tabagismo; valvulopatias; insuficiência cardíaca descompensada; arritmias cardíacas importantes; nefropatias; hepatopatias; uso de substâncias ilícitas.

3.2 Métodos

3.2.1 Coleta de dados clínicos

Todos os dados clínicos foram coletados exclusivamente pelo autor da pesquisa. As informações foram obtidas por meio de anamnese clássica, seguida pela realização de exame físico completo. O peso foi determinado com roupas leves, sem sapatos, utilizando balança mecânica Filizola 31 e a altura mensurada com

régua antropométrica de 192 cm. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado com base na fórmula: peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m).

3.2.2 Medida da pressão arterial

A base necessária para avaliação da HA é a acurácia da mensuração da PA. Foi utilizado um Monitor de pressão arterial automático modelo HEM-907XL OMRON, devidamente calibrado e aferido, com manguito de tamanho apropriado para a circunferência braquial em estudo. Em um ambiente calmo, as mensurações foram precedidas de um período de relaxamento de 5 a 15 minutos, e no mínimo de 60 minutos após ingestão de café, uma vez que o principal componente químico do café, a cafeína, eleva a pressão arterial. O paciente teve de permanecer sentado confortavelmente com um dos braços, mantendo o mesmo à altura do ápex, ou deitado em decúbito dorsal horizontal, sendo necessárias, no mínimo, duas medidas em cada braço com intervalos de 1 a 2 minutos para maior acurácia do método [199].

A pressão de pulso (PP) foi calculada subtraindo-se a pressão arterial diastólica (PAD) da pressão arterial sistólica (PAS).

A MAPA também foi realizada, obedecendo as recomendações das diretrizes brasileiras [200]. Todos os indivíduos foram submetidos a MAPA por um período de 24 h, pelo processo oscilométrico, utilizando-se o equipamento Spacelabs (USA) modelo nº. 90207, com o objetivo de excluir o efeito do jaleco branco.

3.2.3 Estudo da adesão

A abordagem dos entrevistados para o estudo da adesão foi realizada a cada consulta. Os pacientes eram orientados em relação à administração de cada fármaco e, na mesma ocasião era entregue uma caderneta com horário prescrito de tomadas de cada medicamento, inclusive em relação ao horário das refeições. Os medicamentos eram fornecidos integralmente. Em todos os retornos, os pacientes foram orientados em relação ao tratamento farmacológico e não farmacológico.

3.2.3.1 Determinação da adesão ao tratamento pelo método da contagem de comprimidos

Para determinar a adesão ao tratamento pela contagem de comprimidos foi utilizada a combinação das seguintes medidas:

1) A utilizada por Taylor e colaboradores [201, 202] que define adesão como à razão entre o número de “doses” prescritas tomadas pelo paciente e o número de “doses” prescritas para o paciente, podendo ser expressa em percentual, como demonstrado abaixo:

$$A_1 = \frac{\text{N}^\circ. \text{ de comprimidos x n}^\circ. \text{ de vezes administradas X 100}}{\text{N}^\circ. \text{ de comprimidos x n}^\circ. \text{ de vezes prescrita}}$$

2) Contagem de comprimidos [203], na qual a adesão é definida com base na discrepância entre o número de comprimidos restantes do tratamento prescrito e aqueles que deveriam ter sido utilizados, e pode ser expressa pela fórmula adaptada dos referidos autores, como:

$$A_2 = \frac{\text{N}^\circ. \text{ de comprimidos consumidos até o dia da entrevista X 100}}{\text{N}^\circ. \text{ de comprimidos prescritos que deveriam ter sido consumidos até o dia da entrevista}}$$

O parâmetro para definir adesão, usando a combinação dos dois métodos descritos acima, foi o consumo de pelo menos 80% dos comprimidos prescritos. Os pacientes que consumiram menos que 80% dos comprimidos foram classificados como não aderentes e aqueles que consumiram 80% ou mais dos comprimidos prescritos, foram classificados como aderentes, sendo que apenas estes participaram do estudo.

3.2.4 Avaliação laboratorial

A coleta sangüínea foi realizada por punção da veia antecubital, entre 07h30min e 09h00min, após 30 minutos de repouso em posição sentada,

em ambiente de 24°C. Todos os participantes se encontravam em jejum de 12h e não haviam ingerido bebidas alcoólicas até 24 h antes da respectiva coleta.

Os exames laboratoriais solicitados foram: glicemia de jejum, sódio e potássio sérico, ácido úrico, colesterol total, fração de LDLc, fração de HDLc, triglicérides (TG), uréia, creatinina, sódio urinário (Na URI), potássio urinário (K URI), CPA e ARP.

A razão CPA pela ARP (RAR) foi calculada pela divisão da CPA (ng/dL) pela ARP (ng/mL/h). Para os casos em que os valores resultaram em maior que 20 ng/dL por ng/mL/h foram realizadas tomografias com cortes finos das adrenais.

3.2.5 Ecocardiograma

As imagens foram obtidas com os participantes em decúbito lateral esquerdo, nos cortes paraesternal longitudinal e transverso, nos cortes apicais de quatro e de duas câmaras. As medidas do ventrículo esquerdo (VE) foram realizadas de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* [204] pelo modo M guiado pelo bidimensional. Os diâmetros, diastólico e sistólico do VE, a espessura do septo interventricular e a parede posterior do VE foram medidos no final da diástole, definida pelo início do QRS através da monitorização simultânea com eletrocardiograma. O valor da massa do VE foi calculado pela fórmula adotada pela *American Society of Echocardiography* [205]. Dividindo-se a massa do VE pela superfície corporal, obteve-se o índice de massa, considerado normal até 95g/m² para o sexo feminino e até 115g/m² para o sexo masculino. Os exames foram realizados por dois examinadores, seguindo técnica padrão, com equipamento marca Siemens, modelo CV70, com transdutor setorial multifrequencial (2-4 MHz).

3.2.6 Velocidade de onda de pulso

A VOP é um método diagnóstico simples, facilmente reproduzível, não invasivo para determinar a rigidez arterial, utilizando-se um sistema automatizado (Complior SP, Artech Medical, França), previamente publicado e validado [206]. Este método foi validado e reproduzido em diversos estudos [207]. Consistiu no

posicionamento de dois sensores mecanográficos nas artérias situadas a uma distância conhecida (Figura 5). Esses sensores contêm membranas que foram deformadas sucessivamente pelo choque da onda de pulso, e essa deformação foi transformada inicialmente em sinal elétrico e calculado pelo software do equipamento. Como a distância percorrida entre os dois pontos do segmento arterial é conhecida (distância da carótida direita à femoral direita), conforme a Figura 4, a comparação das ondas de pulso de cada sinal foi integrada junto ao cálculo do tempo de trânsito, e a velocidade de onda de pulso, deduzida. O software também permitiu a visualização em tempo real do formato das ondas de pulso para que o operador pudesse validá-las. Os pacientes foram posicionados na posição de decúbito dorsal, onde permaneceram durante a realização do exame. A temperatura foi ajustada em 24°C. Os pacientes não fizeram uso de café, nicotina (eram não fumantes) por 12 horas antecedentes ao exame.

A VOP foi calculada através da determinação do tempo de trânsito do pulso e a distância percorrida pelo mesmo, entre dois locais de medida de acordo com a fórmula: $VOP (m/s) = \text{distância (m)} / \text{tempo de trânsito (s)}$.

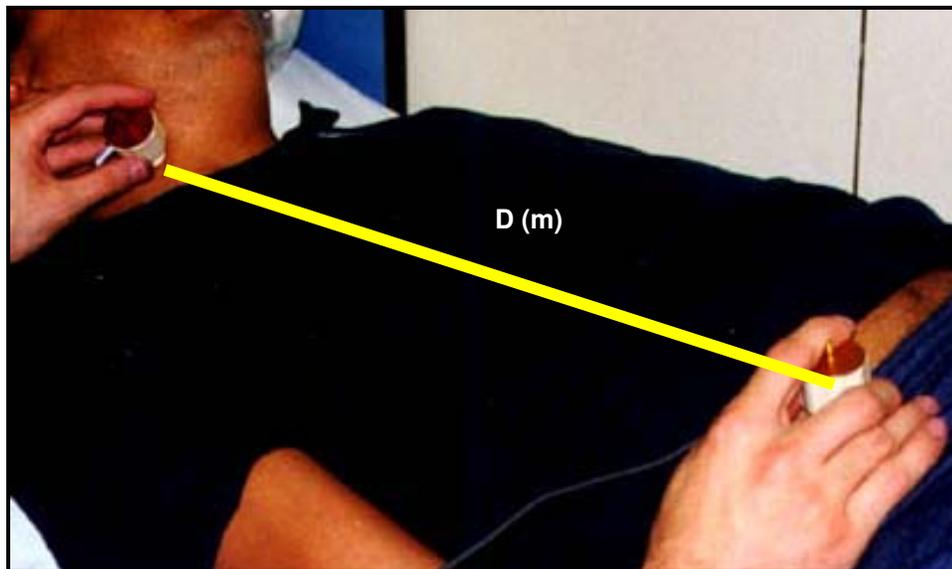


Figura 5. Sistema de avaliação da velocidade de onda de pulso, sensores mecanográficos posicionados na artéria carótida comum direita e femoral direita simultaneamente, D = distância entre os sensores (m).

3.3 Estatística

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas com valores de média, desvio padrão (DP), valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

Para comparação das variáveis categóricas entre os grupos de HARNC e HARC foi utilizado o teste qui-quadrado, e para comparação das variáveis numéricas entre os 2 grupos foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos.

Para analisar a relação entre as variáveis numéricas em cada um dos grupos foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson.

Para analisar a relação conjunta da idade e dos grupos de hipertensos com os valores das variáveis numéricas de interesse foi utilizada a análise de regressão linear múltipla. Também foram realizadas as análises de regressão linear univariada e multivariada, com critério *Stepwise* de seleção de variáveis, para estudar a relação dos fatores de interesse com os valores de VOP, em cada grupo.

Foram feitos gráficos *boxplots* (desenhos esquemáticos) e diagramas de dispersão (*scatterplots*) para visualização dos resultados.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $P < 0.05$.

Foram usados na elaboração do relatório técnico os softwares: MS Office Excel versão 2003 para o gerenciamento do banco de dados. Para a execução dos cálculos estatísticos, elaboração e edição de gráficos foi usado o programa computacional SAS (The Statistical Analysis System for Windows, versão 8.02. SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA.); para elaboração de tabelas e redação usamos o MS Office Word versão 2003 e para referências bibliográficas End Note 9.0 (Thomson Co. Stanford Conn - EUA).

4. RESULTADOS



4.1 Dados demográficos e antropométricos

Com relação à idade e sexo não se observou diferença estatisticamente significativa quando comparados os grupos. Houve diferença estatisticamente significativa em relação ao IMC entre os grupos HARNC versus HARC ($p < 0.001$) (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas e antropométricas dos grupos estudados.

	HARNC N=47	HARC N=43
SEXO (F/M)	29/18	28/15
IDADE (anos)	59±7.8	56±6.8
IMC (Kg/m ²)	32±2.1*	28.3±1.5

Valores expressos em média ± DP.

HARNC vs. HARC, * $p < 0.001$.

N=número de pacientes; HARNC=hipertensos refratários não controlados; HARC=hipertensos refratários controlados; F=feminino; M=masculino; IMC=índice de massa corpórea.

4.2 Perfil bioquímico

Os níveis de glicose, colesterol total, LDLc, HDLc, TG, uréia, creatinina, ácido úrico, sódio e potássio sanguíneos, e, Na URI, K URI quantificados nos dois grupos, não mostraram diferença estatisticamente significativa entre si (tabela 2).

Tabela 2. Valores bioquímicos dos dois grupos estudados.

	HARNC N=47	HARC N=43
GLICOSE (mg/dL)	100±8.3	99±7.2
COLESTEROL (mg/dL)	184±16.7	189±14.1
HDL-c (mg/dL)	49.7±16.1	50.1±14.2
LDL-c (mg/dL)	112.3±20.5	107.4±18.9
TG (mg/dL)	121.9±86.2	113,9±76.6
URÉIA (mg/dL)	31±17	32±11
CREATININA (mg/dL)	1.0±0.3	1.1±0.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	6.1±0.7	5.9±1.0
SÓDIO (mEq/L)	140.5±2.6	140.9±1.6
POTÁSSIO (mEq/L)	4.2±0.3	4.1±0.2
Na URI (mEq/24h)	200±87.9	197±83.4
K URI (mEq/L)	47±19.8	46.1±18.1

Valores expressos em média ± DP.

N=número de pacientes; HARNC=hipertensão arterial resistente não controlada; HARC=hipertensão arterial resistente controlada; HDL-c=colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c=colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TG=triglicérides; Na URI=sódio urinário; K URI= potássio urinário.

4.3 Marcadores do SRAA

Houve diferença significativa da CPA, da ARP e da RAR entre os grupos de HARNC e HARC ($p < 0.001$) (Tabela 3)

Tabela 3. Valores dos marcadores do SRAA

	HARNC N=47	HARC N=43
CPA (ng/dL)	24.4±3.2*	19.7±2.6
ARP (ng/mL/ h)	1.08±0.32*	4.3±1.2
RAR (ng/dL por ng/mL/h)	22.9±8.6*	4.3±3.9

Valores expressos em média ± DP.

HARNC vs. HARC, * $p < 0.001$

N=número de pacientes; HARNC=hipertensão arterial resistente não controlada; HARC=hipertensão arterial resistente controlada; CPA=concentração plasmática de aldosterona; ARP=atividade de renina plasmática; RAR=razão CPA pela ARP.

A RAR foi significativamente maior nos HARNC, com prevalência de valores entre 20 e 30 ng/ dL por ng/mL/h em 10 pacientes (21.3%) dos HARNC e em 2 pacientes (4.7%) para os HARC. As tomografias com cortes finos das adrenais foram normais para estes pacientes. Nenhum paciente apresentou valor maior que 30 ng/ dL por ng/mL/h.

4.4 Avaliação das classes de antihipertensivos utilizadas em cada grupo

Os pacientes foram submetidos às medidas para adesão com o fornecimento integral dos fármacos, contagem de comprimidos, orientação dietética quanto à restrição salina e otimização terapêutica. Os grupos HARC e HARNC utilizaram as seguintes classes de medicamentos, conforme demonstradas nas figuras 6 e 7.

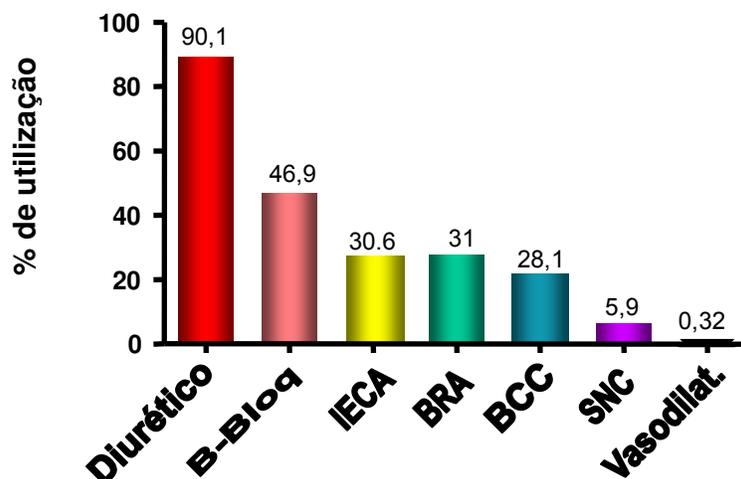


Figura 6. Classes de medicamentos utilizadas pelo subgrupo HARC; B-Bloq=beta-bloqueador; IECA=inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA=bloqueador do receptor da angiotensina; BCC=bloqueador de canal de cálcio; SNC=sistema nervoso central; Vasodilat.=vasodilatador.

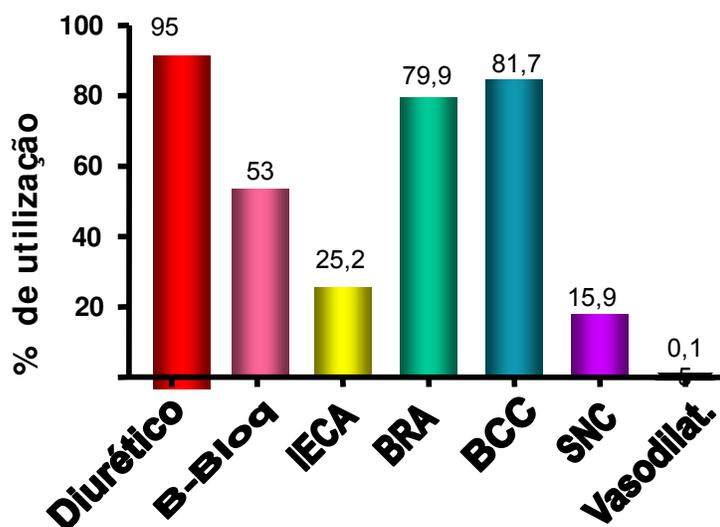


Figura 7. Classes de medicamentos utilizadas pelo grupo HARNC; B-Bloq=beta-bloqueador; IECA=inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA=bloqueador do receptor da angiotensina; BCC=bloqueador de canal de cálcio; SNC=sistema nervoso central; Vasodilat.=vasodilatador.

4.5 Avaliação da PA de consultório (PAS e PAD)

A PAS de consultório apresentou diferença estatística entre os grupos HARNC e HARC, respectivamente, com valores de mediana/mínimo/máximo de

PAS: 170/150/204 mmHg e 143/130/163 mmHg, $p < 0.001$. A PAD de consultório também apresentou diferença estatística entre os grupos, com valores de mediana/mínimo/máximo de PAD=100/88/130 mmHg para os HARNC e PAD=90/70/116 mmHg para os HARC com $p < 0.001$ (Figura 10).

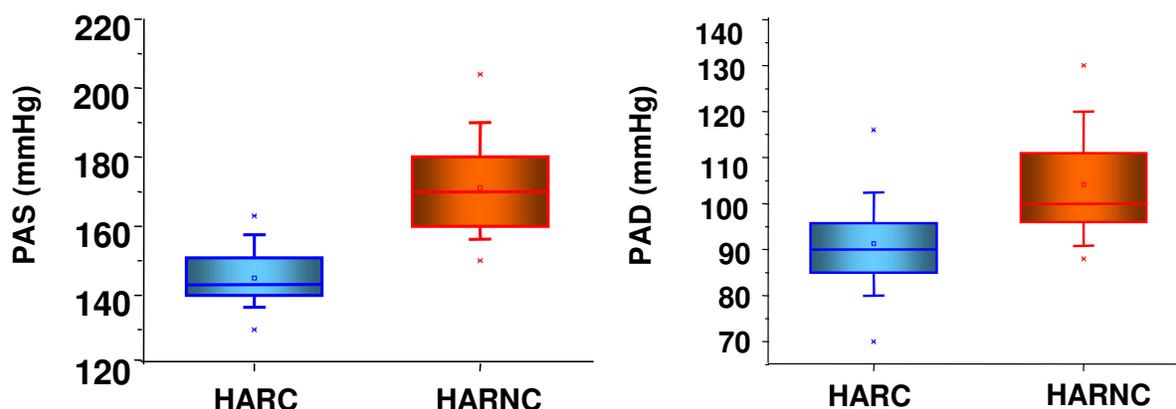


Figura 8. PAS e PAD nos grupos de HARC e HARNC; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; HARC=hipertenso arterial resistente controlado; HARNC=hipertenso arterial resistente não controlado e HARNC vs. HARC, $p < 0.001$.

4.6 Avaliação da PP e da VOP

Houve diferença significativa na pressão de pulso (PP) e na velocidade de onda de pulso (VOP) entre os grupos HARNC e HARC (Tabela 4, Figura 11).

Tabela 4. Valores da PP e VOP

	HARNC N=47	HARC N=43
PP (mmHg)	69/40/91*	54.5/30/75
VOP (m/s)	10.9/8/15.3*	9.5/6.8/11.3

Valores expressos em mediana/mínimo/máximo.

HARNC vs. HARC, * $p < 0.001$

N=número de pacientes; HARNC=hipertensão arterial resistente não controlada; HARC=hipertensão arterial resistente controlada; PP=pressão de pulso; VOP=velocidade de onda de pulso.

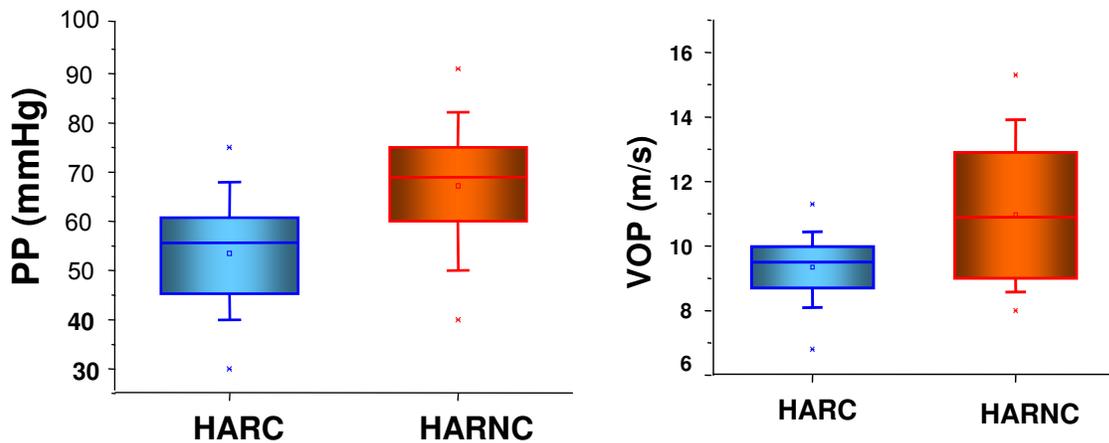


Figura 9. PP e VOP nos grupos de HARC e HARNC; PP=pressão de pulso; VOP=velocidade de onda de pulso; HARC=hipertenso arterial resistente controlado; HARNC=hipertenso arterial resistente não controlado e HARNC vs. HARC, $p < 0.001$.

4.7 Avaliação da massa ventricular esquerda nos grupos estudados

4.7.1 Avaliação da massa de VE/superfície corpórea

A avaliação da massa do ventrículo esquerdo calculadas pela fórmula de Devereux modificada, dividida pela superfície corpórea (índice de massa - m/SC) mostrou ser significativamente maior do que no grupo HARNC quando comparado com o grupo HARC, $p=0.001$ (Figura 10).

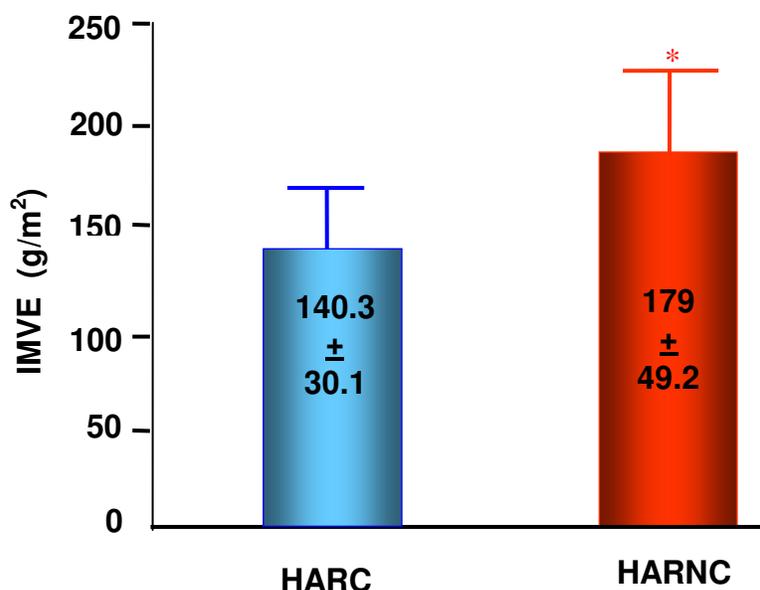


Figura 10. Valores expressos como média \pm DP. IMVE nos subgrupos de HARC e HARNC; IMVE=índice de massa do ventrículo esquerdo; HARC=hipertenso arterial resistente controlado; HARNC=hipertenso arterial resistente não controlado. HARNC vs. HARC, $p=0.001$.

4.8 Avaliação da frequência cardíaca nos grupos estudados

A frequência cardíaca (FC) não apresentou diferença estatística entre os grupos HARNC e HARC, respectivamente, com valores de mediana/mínimo/máximo de FC: 76/62/98 bpm e 77/62/91 bpm.

4.9 Regressão Linear

4.9.1 Análise de regressão linear multivariada

Os resultados das análises de regressão linear multivariada para as variáveis IMC, PAS, PAD, PP, FC, CPA, ARP, RAR, IMVE e VOP em função da idade e dos 2 subgrupos de hipertensos, incluindo o efeito da interação idade versus subgrupos de hipertensos, para testar se as retas dos dois grupos nos gráficos de dispersão têm inclinações significativamente diferentes, mostrou apenas que a VOP apresenta tais relações significativas.

4.9.1.1 Análise de regressão linear multivariada para a VOP

Houve relação significativa da idade com os valores de VOP e efeito significativo da interação idade versus grupos de hipertensos, com maiores valores de VOP nos pacientes com maior idade, onde a angulação das retas dos dois grupos são diferentes, com maior inclinação ascendente no grupo HARNC (Figura 11).

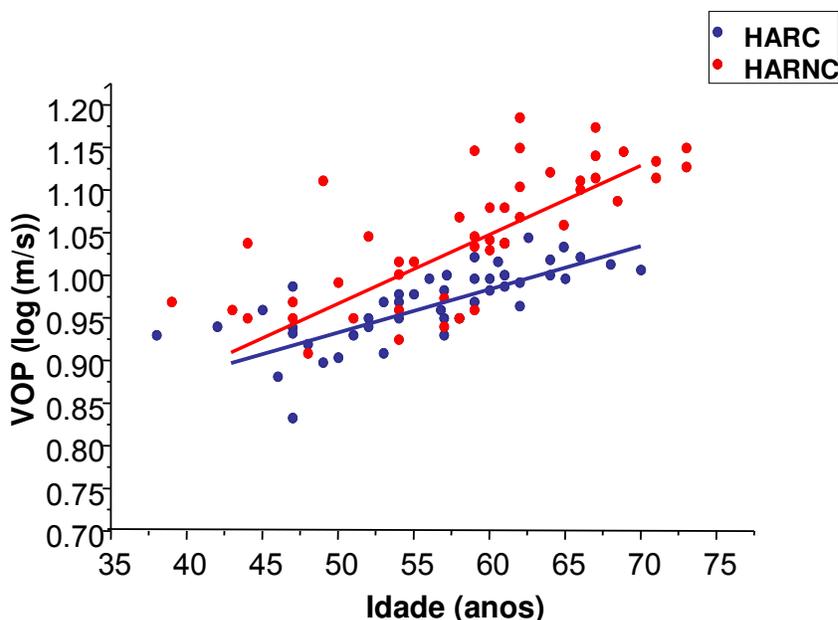


Figura 11. Análise de regressão linear multivariada para a VOP em função da idade ($\beta=0.005$; EP= 0.001; $P<0.001$) e grupos de hipertensos ($\beta=-0.102$; EP=0.062; $P=0.104$), com termo de interação idade vs. grupos ($\beta=0.003$; EP=0.001; $P= 0.013$), onde grupo HARC=0 e grupo HARNC=1, com intercepto ($\beta=0.714$; EP=0.046; $P<0.001$).

4.9.2 Análise de regressão linear univariada

A análise de regressão linear univariada para estudar a relação das variáveis IMC, PAS, PAD, PP, FC, CPA, ARP, RAR e IMVE com a VOP para todos os hipertensos resistentes divididos em indivíduos com mais e menos de sessenta anos, mostrou que os valores de VOP apresentam relação significativa apenas com a CPA para os hipertensos resistentes com mais de sessenta anos (Figura 12).

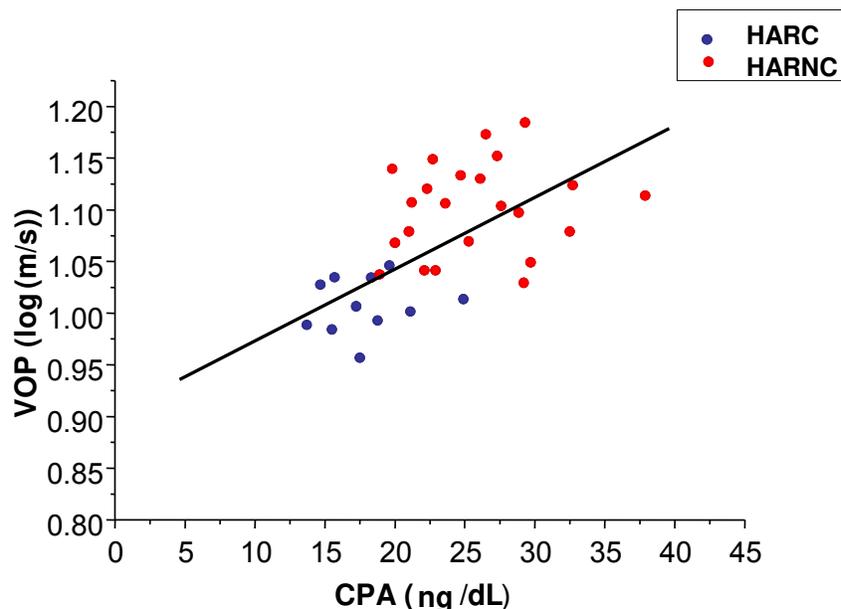


Figura 12. Análise de regressão linear univariada para a VOP dos pacientes com hipertensão arterial resistente com mais de 60 anos em função da CPA (beta=0.0069; EP=0.0015; P<0.001), com intercepto (beta=0.910; EP=0.035; P<0.001).

4.10 Sumário de Resultados

Os principais resultados do presente estudo mostraram:

- 1) Nas características demográficas e antropométricas, apenas o IMC foi maior para o grupo HARNC. O perfil bioquímico não mostrou diferença estatística entre os dois grupos.
- 2) Houve diferença estatística para a CPA e ARP nos dois grupos, com maiores valores da CPA e menores valores de ARP nos HARNC.
- 3) A RAR foi significativamente maior nos HARNC, com prevalência de valores > 20 (ng/ dL por ng/mL/h) em 10 pacientes (21.3%) dos HARNC e em 2 pacientes (4.7%) para os HARC.

- 4) Os HARNC e HARC usam respectivamente 90% e 95% de diuréticos, destacando-se o uso de bloqueador do receptor da angiotensina (79,9%) e bloqueador de canal de cálcio (81,7%) nos HARNC contra 31% e 28.1% para os HARC.
- 5) Os valores de PAS, PAD, PP, VOP e IMVE possuem diferença estatística entre os grupos, com maiores valores para os HARNC.
- 6) A VOP foi a única variável que apresentou relação significativa com a idade, com maiores valores de VOP nos pacientes com maior idade, e a angulação das retas dos dois grupos são diferentes, maior inclinação ascendente no grupo HARNC.
- 7) No grupo dos hipertensos resistentes como um todo, apenas nos indivíduos com mais de sessenta anos, a VOP mostrou relação significativa com a CPA (maiores valores da VOP para maiores valores da CPA).

5. DISCUSSÃO



5.1 Considerações gerais

O presente estudo avaliou os parâmetros antropométricos, valores pressão arterial de consultório, perfil bioquímico e as alterações morfológicas e funcionais cardiovasculares nos grupos de pacientes com HARC e HARNC.

Neste estudo, constatamos que os pacientes com HARNC apresentam maiores valores de PAS, PAD e PP. A VOP e o IMVE também foram maiores neste grupo.

Quanto ao perfil bioquímico não houve diferença entre os grupos, porém a concentração plasmática de aldosterona e a razão da concentração plasmática de aldosterona pela atividade da renina plasmática foram maiores nos pacientes com HARNC.

A análise de regressão linear multivariada das variáveis em função da idade indicou que a VOP foi significativamente dependente da idade tanto para os pacientes com HARNC e HARC; entretanto, a influência do envelhecimento foi mais importante para os HARNC. A análise de regressão linear univariada mostrou que a concentração plasmática de aldosterona correlaciona-se com a VOP apenas para os hipertensos resistentes com mais de 60 anos.

A seguir, apresentamos uma discussão em tópicos, pautada nos principais resultados deste estudo.

5.2 Parâmetros antropométricos

Os parâmetros antropométricos foram avaliados para a caracterização dos pacientes com HARNC e HARC. A idade do grupo HARNC foi de 59 ± 7.8 anos e no grupo HARC, foi de 56 ± 6.8 anos. No grupo HARNC, 38% dos pacientes eram do sexo masculino e 62% do sexo feminino e no grupo HARC, 35% e 65%, respectivamente. O índice de massa corporal foi de 32 ± 2.1 kg/m² no grupo HARNC e de 28.3 ± 1.5 kg/m² no grupo HARC.

O estudo de revisão de GARG et al. -2005 [22] comparando uma coorte da Universidade RUSH com os resultados de YAKOVLEVITCH e BLACK da Universidade YALE, publicados em 1991, mostrou em ambos os estudos prevalência semelhante de HAR em torno da sexta década de vida (média de idade de 57 ± 14 anos), dos quais 45% e 42% eram do sexo masculino, respectivamente. O estudo da Universidade YALE não avaliou o IMC no grupo de pacientes com HAR. Por outro lado, o IMC observado no estudo da Universidade RUSH foi de $32 \pm 7 \text{ kg/m}^2$, com 85% de adesão ao tratamento anti-hipertensivo. Os resultados do presente estudo para o grupo HARNC quanto a idade, IMC e taxa de adesão são concordantes com aqueles do estudo do serviço de hipertensão da Universidade RUSH, apenas discordando com relação ao sexo.

As orientações dietéticas gerais e hipossódicas, realizadas por nutricionista, foram feitas para todos os pacientes do estudo e a dosagem do sódio urinário auxiliou na averiguação da dieta prescrita (Tabela 2). Receberam também orientação para realizarem pelo menos 3 sessões de caminhada por semana. Entretanto, os pacientes com HARNC mantiveram maior IMC quando comparados aos pacientes com HARC.

A atividade física regular, como a caminhada, com frequência de 3 a 5 sessões por semana, com duração de 30 a 45 minutos, é um importante coadjuvante no tratamento da hipertensão [19]. Muitos fatores podem estar relacionados aos maiores valores de IMC e a falta de atividade física pode ter contribuído para a manutenção da obesidade.

A obesidade é um problema muito comum na HAR [208], sendo um dos principais fatores que predispõe à refratariedade no tratamento da HA [75]. Evidências experimentais, epidemiológicas e clínicas, identificam a obesidade como uma das principais causas da hipertensão, segundo o estudo NHANES III [209]. O *Framingham Heart Study* registrou a relação causal e direta entre obesidade e risco aumentado na hipertensão [210].

Outro estudo mostrou que o excesso de aldosterona está relacionado com obesidade, apnéia obstrutiva do sono e resistência insulínica. A apnéia obstrutiva do sono e aldosterona estão intimamente associadas e a severidade da apnéia se correlaciona com a dificuldade de controlar a pressão arterial. Vários mecanismos para justificar a hipertensão induzida pela apnéia do sono têm sido sugeridos. Eles incluem rigidez vascular, níveis elevados de substâncias vasoconstritoras, tais como norepinefrina e endotelina, e ativação simpática [211]. Dois conceitos têm sido propostos ligando a obesidade à hipertensão. Um é o papel da retenção de sódio excessiva, mediada pelo nervo simpático nos rins, alterações induzidas pela gordura na função renal, produção aumentada de aldosterona e/ou efeitos renais pela insulina aumentada. O segundo é ativação do sistema nervoso simpático, mediada pela própria gordura ou por repetidos episódios de hipoxemia durante a apnéia do sono. A aldosterona parece ser o principal ponto de convergência destas teorias [208]. Mule, 2008, avaliou pacientes hipertensos com síndrome metabólica e observou que o aumento da aldosterona no paciente obeso está associado com HVE [212]. Relatos recentes mostram que níveis plasmáticos elevados de aldosterona contribuem diretamente na patogênese da resistência à insulina e disfunção endotelial, processos que por sua vez irão contribuir para o remodelamento cardiovascular [180].

Em nosso estudo, os pacientes apresentaram IMC de 28.3 Kg/m² (sobrepeso) para os HARC e de 32 Kg/m² (obesos) para os HARNC [213] (Tabela 1), Um grande número de evidências indicam que os adipócitos produzem um fator estimulante da produção de mineralocorticóide pelas adrenais[182], sugerindo que todos os pacientes do nosso estudo estão sob os efeitos deletérios da aldosterona, sendo que o grupo dos HARNC, por apresentar maior IMC, sofrerá mais com esses efeitos.

A obesidade é uma das mais importantes características encontradas nos pacientes hipertensos resistentes. O nosso estudo demonstrou que os pacientes com HARNC possuíam maior IMC quando comparados com os HARC, além disso, a CPA foi também maior nos HARNC. Estes dados, em conjunto, reforçam o conceito de

que obesidade e hipertensão resistente estão ligados através do hiperaldosteronismo e que a aldosterona possui uma importante participação na patogênese da SM e HR [214].

5.3 Níveis de pressão arterial e pressão de pulso

Os pacientes seguidos no Ambulatório de Farmacologia Cardiovascular do HC-UNICAMP eram classificados como HR segundo o JNC VII [19] até 2008, quando a classificação de HR foi ampliada e passou a considerar como resistentes os pacientes que atingem as metas pressóricas propostas no JNC VII, porém necessitam do uso de 4 ou mais fármacos para tal [20]. Esta nova definição acrescentou um novo grupo de hipertensos resistentes, que passamos a chamar de hipertensos arteriais resistentes controlados (HARC) justapondo-se ao grupo de HR que já existia, ao qual passamos a chamar de hipertensos arteriais resistentes não controlados (HARNC). Esta nova definição parece ser útil para melhor caracterizar os HARC em termos de prognóstico e risco cardiovascular. No entanto, a pergunta inevitável é se existem diferenças para o grupo dos HARNC não responderem ao tratamento.

A hipertensão é um dos fatores de risco mais prevalentes e modificáveis. Os riscos de AVE, IAM, DAC, doença arterial periférica e mortalidade cardiovascular estão substancialmente elevadas em pacientes com hipertensão. A redução da PA é altamente efetiva por reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular [215]. Portanto, se os pacientes com HARC apresentam memores níveis pressóricos que os HARNC, conseqüentemente irão apresentar menor morbidade e mortalidade.

Os valores pressóricos sistólico e diastólico do grupo HARNC medidos durante a consulta ambulatorial, foram superiores e compatíveis com a caracterização clínica de hipertensão arterial resistente não controlada e do grupo HARC, compatível com a caracterização de hipertensão arterial resistente controlada (Figura 8).

A pressão de pulso (PP) é calculada subtraindo-se a PAD da PAS. Apesar de ser uma simples subtração o seu significado fisiológico e origem é muito complexa, pois a PP surge da interação da contração cardíaca com as propriedades dos vasos da circulação arterial [216]. Tem sido demonstrado em grandes estudos que a PAS mais elevada está associada a um maior risco cardiovascular, e que a PP segue esta associação e está diretamente relacionada á rigidez arterial [217, 218]. Os nossos resultados para a PP e PAS evidenciaram maiores valores para o grupo HARNC sugerindo que este grupo possui maior fator de risco cardiovascular quando comparado ao grupo HARC.

5.4 Alterações bioquímicos

Em relação aos valores bioquímicos dos dois grupos estudados quanto aos níveis de glicose, colesterol total, LDL-c, HDL-c, TG, uréia, creatinina, ácido úrico, sódio plasmático (Na), potássio plasmático (K), Na URI e K URI, não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de HARNC e HARC, indicando uma homogeneidade bioquímica entre os grupos.

As dosagens bioquímicas dos marcadores do SRAA estudados como a CPA, a ARP e a razão da CPA pela ARP (RAR) apresentaram diferenças significativas entre os grupos. A CPA e RAR foram maiores para os HARNC, enquanto a ARP foi maior nos HARC.

Para a realização da RAR, em nenhum dos grupos estudados, foi realizado a retirada das medicações anti-hipertensivas, devido ao risco de submetê-los a alguma complicação cardiovascular como crise hipertensiva, acidente vascular encefálico ou infarto agudo do miocárdio. Os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos sobre a RAR são pequenos e podem ser balanceados [219] [220]. Apenas os diuréticos poupadores de potássio, principalmente a espironolactona, devem ser suspensos antes da avaliação da RAR. Dos pacientes do estudo, nenhum fazia uso de espironolactona e seus níveis de potássio sérico eram normais.

A RAR < 20 (ng/ dL por ng/mL/h) possui bom valor preditivo negativo para excluir hiperaldoesteronismo primário [221]. Portanto, em 78.7% dos HARNC e 95.3% dos HARC este diagnóstico foi excluído.

A RAR foi significativamente maior nos HARNC, com prevalência de valores > 20 (ng/ dL por ng/mL/h) em 10 pacientes (21.3%) dos HARNC e em 2 pacientes (4.7%) para os HARC. Nestes pacientes foram realizadas tomografias computadorizadas com cortes finos nas adrenais, não evidenciando nenhuma alteração.

Nos pacientes com HR, a prevalência de hiperaldoesteronismo primário varia de 17% a 22%, sendo estes valores muito maiores que na população geral de hipertensos, sugerindo uma relação entre aldosterona e HR [20]. Além disso, indivíduos com HR, mas sem hiperaldoesteronismo primário possuem níveis mais elevados de aldosterona e expansão do volume intravascular persistente quando comparados com normotensos ou hipertensos controlados [89]

A aldosterona causa lesão vascular, alteração na síntese do colágeno e fibrose, que aumentam a rigidez arterial [222], podendo contribuir nas alterações do remodelamento cardíaco, incluindo a fibrose e a inflamação perivascular [223]. Os nossos resultados mostram que o grupo dos HARNC possui maiores valores de CPA e RAR (Tabela 3); estando, portanto, expostos a um maior risco de lesões estruturais, vasculares e miocárdicas.

5.5 Alterações morfológicas e funcionais cardiovasculares

As alterações morfológicas e funcionais analisadas no presente trabalho, foram respectivamente, a massa de ventrículo esquerdo e a velocidade de onda de pulso.

Com relação ao aumento da massa do VE, os resultados do *Framingham Heart Study* demonstraram de forma inequívoca o valor prognóstico da detecção de HVE na estratificação de risco para doença cardiovascular, morbidade e mortalidade [169]. Dessa forma, indivíduos sadios acompanhados por um período de quatro anos

e HVE definida como aumento da massa de VE para valores >143 g/m em homens e >102 g/m em mulheres, mostraram risco de desenvolver doença cardiovascular 1,49 vezes maior em homens e 1,57 vezes maior em mulheres para cada incremento de 50 g/m de massa do VE. Este aumento da massa de VE foi associado a um aumento do risco relativo de morte cardiovascular de 1,73 em homens e 2,12 em mulheres e a um aumento de risco relativo de morte por todas as causas de 1,49 em homens e 2,01 em mulheres [224].

O SRAA contribui para o remodelamento cardíaco, hipertrofia e disfunção ventricular esquerda. Ang-II e aldosterona geram espécies reativas de oxigênio via NADPH oxidase, a qual facilita esta hipertrofia e remodelamento. Stas, 2007 mostrou um trabalho experimental onde o antagonismo do receptor mineralocorticóide, além de melhorar a PA, melhorou as alterações estruturais e funcionais cardíacas que haviam sido induzidas pelo *stress* oxidativo, os quais eram comandados, em parte, pelo aumento mediado pelo receptor AT1 da angiotensina na NADPH oxidase [223].

Os nossos resultados mostraram que o IMVE e a VOP foram mais elevadas nos HARNC. Valores mais elevados de pressão arterial, medidos no consultório, estão associados a um maior risco de eventos cardiovasculares que podem ser observados pela ocorrência de lesões em órgãos alvo, como a hipertrofia ventricular esquerda [225] e aumento da rigidez arterial.

A aldosterona aumenta a rigidez arterial por causar alterações na quantidade elastina e na densidade do colágeno em pacientes com hipertensão resistente, efeito que é prevenido pelo uso de eplerone, um antagonista de aldosterona seletivo [128].

Curiosamente, nem o aumento da rigidez arterial, nem o aumento do IMVE foram impedidos pelo uso do BRA ou BCC, usados em cerca de 80% dos pacientes HARNC (Figura 7). Este achado poderia ser explicado pelos resultados obtidos em um estudo realizado por Ubaid-Girioli S, et al; onde se mostrou que a terapia combinada de um IECA com BRA, bem como o uso de um diurético isolado podem induzir ao escape da aldosterona em pacientes hipertensos leves/moderados após 12 semanas de tratamento. A extrapolação clínica destes resultados, é que o escape

da aldosterona possa contribuir para a lesão de órgãos alvo em pacientes hipertensos [123].

Este fato sugere um papel fundamental das forças mecânicas sobre outros mecanismos, como os relacionados ao SRAA e a ativação dos canais de cálcio, nos hipertensos resistentes. Anormalidades mecânicas e estruturais levando a rigidez arterial dos grandes vasos [226] e o estreitamento das artérias de resistência [227], são as duas principais características associadas a hipertensão, contribuindo para a manutenção da mesma. Recentemente, Ubaid-Girioli S, et al, compararam a hipertrofia do ventrículo esquerdo em indivíduos hipertensos resistentes e hipertensos controlados, demonstrando que a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a disfunção diastólica foi mais acentuada nos hipertensos resistentes, associada com maior concentração plasmática de aldosterona, concluindo que a aldosterona pode ser a responsável pelos danos cardiovasculares nos hipertensos resistentes [178].

5.6 Envelhecimento e hipertensão arterial resistente

Com o envelhecimento, alterações vasculares e renais irão surgir e influenciarão de maneira importante a patogênese da HA nos idosos. Alterações funcionais na árvore arterial e no parênquima renal irão influenciar no tratamento e no prognóstico desses pacientes. Com o avançar da idade, ocorrerão alterações na microarquitetura vascular, que modificarão as propriedades estruturais e funcionais das artérias [191].

A hipertensão dos idosos caracteriza-se por ser predominantemente sistólica. A HSI atinge 80% dos pacientes não controlados com mais de 50 anos [193]. O estudo Framingham mostrou que 90% dos indivíduos entre 55 e 65 anos normotensos, tornaram-se hipertensos após 20 anos [194]. Deste modo, a população de hipertensos refratários irá envelhecer e ficará sujeita por mais tempo a elevados níveis pressóricos e a ação da aldosterona.

A análise de regressão linear multivariada das variáveis em função da idade, indicaram que a VOP foi significativamente dependente da idade em ambos os

grupos de hipertensos resistentes, porém a influência da idade foi mais importante nos HARNC (Figura 11). O enrijecimento das grandes artérias parece ser uma consequência inevitável do processo de envelhecimento normal, sendo este o seu determinante mais importante [195] [228] e irá repercutir mais intensamente nos HARNC.

A associação positiva entre idade e rigidez arterial está bem confirmado em grande número de estudos, usando-se várias técnicas de medida da rigidez arterial [229] [230]. O estudo REASON sugere que a rigidez aórtica é um forte preditor independente do risco de hipertensão resistente e coloca a aorta, com sua degeneração relacionada com a idade, como o centro da patogênese da hipertensão arterial resistente [231].

A análise de regressão linear univariada mostrou que a CPA correlaciona-se com a VOP somente para os RH com mais de 60 anos de idade (Figura 12). Em outro estudo, Pimenta et al, mostraram interação entre idade e aldosterona, com os efeitos da aldosterona na pressão arterial ambulatorial de 24 horas, mais evidentes com o aumento da idade [232]. O estudo ASCOT-BPLA para terapia de redução da pressão arterial, mostrou que a idade maior que 60 anos foi o melhor preditor da resposta à espironolactona para a redução da PAD [233], sugerindo um importante papel da aldosterona na hipertensão do paciente idoso.

Os pacientes com HR estarão expostos, por décadas, ao *Continuum Cardiovascular* [234], ficando sujeitos a maiores níveis pressóricos e a níveis mais elevados de aldosterona, com alterações morfológicas e funcionais cardiovasculares mais intensas e conseqüentemente maior risco cardiovascular. Porém o grupo dos HARNC, provavelmente, terá um pior prognóstico com o passar dos anos.

6. CONCLUSÃO



Nosso estudo demonstrou que a hipertrofia do VE e a rigidez arterial foi mais proeminente nos HARNC do que nos HARC. Níveis maiores de pressão arterial e aldosterona nos HARNC têm importante papel na determinação da hipertrofia do VE e rigidez arterial neste grupo. Além disso, houve maior influência da idade nos HARNC. A CPA foi significativamente maior nos HARNC e correlacionou-se com a VOP nos HR com mais de 60 anos. Como esperado, a obesidade, a CPA e a RAR foram maiores nos HARNC. Estes resultados em conjunto, permitem concluir que existem diferenças importantes entre os HARNC e HARC. Finalmente, a partir dos resultados, podemos supor que os HARNC podem ter um pior prognóstico quando comparados aos HARC, mas novos estudos são necessários para essa confirmação.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Krousel-Wood M, et al., Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. **Curr Opin Cardiol**, 2005. 20(4):296-300.
2. Kannel W B, Blood pressure as a cardiovascular risk factors: prevention and treatment. **JAMA**, 1996. 275(20):1571-1576.
3. Lewington S, et al., Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, 2002. 360(9349):1903-1913.
4. Kannel W B, Hypertension as a risk factor for cardiac events--epidemiologic results of long-term studies. **J Cardiovasc Pharmacol**, 1993. 21 Suppl 2:S27-37.
5. Parati G, et al., Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. **Hypertension**, 1989. 13(6 Pt 1):647-655.
6. Kannel W B, Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. **Am Heart J**, 1999. 138(3 Pt 2):205-210.
7. Cutler J A, High blood pressure and end-organ damage. **J Hypertens Suppl**, 1996. 14(6):S3-6.
8. Mion D, Jr., V Brazilian Guidelines in arterial hypertension. **Arch Bras Cardiol**, 2006.
9. Beevers G, Lip G Y, and O'Brien E, ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I-sphygmomanometry: factors common to all techniques. **Bmj**, 2001. 322(7292):981-985.

10. Beevers G, Lip G Y, and O'Brien E, ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. **Bmj**, 2001. 322(7293):1043-1047.
11. O'Brien E, Beevers G, and Lip G Y, ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III-automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. **Bmj**, 2001. 322(7294):1110-1114.
12. O'Brien E, Beevers G, and Lip G Y, ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part IV-automated sphygmomanometry: self blood pressure measurement. **Bmj**, 2001. 322(7295):1167-1170.
13. Luft F C, Molecular genetics of human hypertension. **J Hypertens**, 1998. 16(12 Pt 2):1871-1878.
14. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial S P S S S, 2006:48p.
15. Alderman M H, et al., Prevalence of drug resistant hypertension. **Hypertension**, 1988. 11(3 Pt 2):II71-75.
16. Gifford R W, Jr., An algorithm for the management of resistant hypertension. **Hypertension**, 1988. 11(3 Pt 2):II101-105.
17. Kaplan N M, Resistant hypertension: what to do after trying 'the usual'. **Geriatrics**, 1995. 50(5):24-25, 29-30; 33 passim.
18. Leshem S, et al., [The frequency and causes of resistant hypertension in primary care practices in the community as compared to those in the district advisory clinic for hypertension]. **Harefuah**, 2002. 141(8):673-676, 764.
19. Chobanian A V, et al., The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA**, 2003. 289(19):2560-2572.

20. Calhoun D A, 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. **Circulation**, 2008. 117(25):e510-526.
21. Calhoun D A, Zaman M A, and Nishizaka M K, Resistant hypertension. **Curr Hypertens Rep**, 2002. 4(3):221-228.
22. Garg J P, et al., Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. **Am J Hypertens**, 2005. 18(5 Pt 1):619-626.
23. Kaplan N M, Resistant hypertension. **J Hypertens**, 2005. 23(8):1441-1444.
24. Qureshi A I, et al., Prevalence and trends of prehypertension and hypertension in United States: National Health and Nutrition Examination Surveys 1976 to 2000. **Med Sci Monit**, 2005. 11(9):CR403-409.
25. Almeida F, Hipertensão Arterial Refratária. **Programa de Educação Continuada da SBC.** , 2003. Módulo 1(fasc. 6).
26. Pimenta E, Gaddam K K, and Oparil S, Mechanisms and treatment of resistant hypertension. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 2008. 10(3):239-244.
27. Zuschke C A and Pettyjohn F S, Pseudohypertension. **South Med J**, 1995. 88(12):1185-1190.
28. Messerli F H, Ventura H O, and Amodeo C, Osler's maneuver and pseudohypertension. **N Engl J Med**, 1985. 312(24):1548-1551.
29. Zweifler A J and Shahab S T, Pseudohypertension: a new assessment. **J Hypertens**, 1993. 11(1):1-6.
30. Ernst M E and Bergus G R, Noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: overview of technology and clinical applications. **Pharmacotherapy**, 2002. 22(5):597-612.

31. Nobre F P A, Mion JRD., *A adesão ao tratamento: o grande desafio da hipertensão*. 2001, São Paulo: Lemos Editorial.
32. Pierin A, *Hipertensão arterial*. 2004, São Paulo: Manole.
33. Horwitz R I and Horwitz S M, Adherence to treatment and health outcomes. **Arch Intern Med**, 1993. 153(16):1863-1868.
34. Moreno H, Jr. et al, Hipertensão arterial refratária e de difícil controle. Bases fisiológicas da terapêutica. . **Hipertensão**, 2005. 8(2):46-51.
35. Bane C, Hughes C M, and McElnay J C, The impact of depressive symptoms and psychosocial factors on medication adherence in cardiovascular disease. **Patient Educ Couns**, 2006. 60(2):187-193.
36. Gavras H P, Issues in hypertension: drug tolerability and special populations. **Am J Hypertens**, 2001. 14(7 Pt 2):231S-236S.
37. Okonofua E C, et al., Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. **Hypertension**, 2006. 47(3):345-351.
38. Yakovlevitch M and Black H R, Resistant hypertension in a tertiary care clinic. **Arch Intern Med**, 1991. 151(9):1786-1792.
39. Moser M, Physician or clinical inertia: what is it? Is it really a problem? And what can be done about it? **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 2009. 11(1):1-4.
40. Papadopoulos D P and Papademetriou V, Resistant hypertension: diagnosis and management. **J Cardiovasc Pharmacol Ther**, 2006. 11(2):113-118.
41. Pickering TG J G, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH., How common is white coat hypertension? **JAMA**, 1988. 259(2):225-228.

42. Glen S K, et al., White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. **Lancet**, 1996. 348(9028):654-657.
43. Bortolotto L A A F, Hipertensão arterial refratária. **Hipertensão**, 2005. 8(2):72-77.
44. Park J and Campese V, Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 2007. 9(1 Suppl 1):7-12.
45. Muxfeldt E S, et al., True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? **Am J Hypertens**, 2005. 18(12 Pt 1):1534-1540.
46. Rodrigues CIS C R, Almeida FA, Hipertensão arterial refratária: uma visão geral. **Rev Bras Hipertens**, 2004. 11(4):218-222.
47. Tykarski A, Resistant hypertension. **Blood Press Suppl**, 2005. 2:42-45.
48. Pope J E, Anderson J J, and Felson D T, A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. **Arch Intern Med**, 1993. 153(4):477-484.
49. Armstrong E P and Malone D C, The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents. **Clin Ther**, 2003. 25(1):1-18.
50. Dong W, Colhoun H M, and Poulter N R, Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. **J Hypertens**, 1997. 15(10):1063-1068.
51. Lubianca J N, Faccin C S, and Fuchs F D, Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. **Contraception**, 2003. 67(1):19-24.

52. Brecklin C S, et al., Prevalence of hypertension in chronic cocaine users. **Am J Hypertens**, 1998. 11(11 Pt 1):1279-1283.
53. Lange R A, et al., Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. **Ann Intern Med**, 1990. 112(12):897-903.
54. Bravo E L, Phenylpropanolamine and other over-the-counter vasoactive compounds. **Hypertension**, 1988. 11(3 Pt 2):117-10.
55. Esler M D, et al., Central nervous system noradrenergic control of sympathetic outflow in normotensive and hypertensive humans. **Clin Exp Hypertens**, 1995. 17(1-2):409-423.
56. Taler S J, Treatment of resistant hypertension. **Curr Hypertens Rep**, 2005. 7(5):323-329.
57. Cushman W C, Alcohol consumption and hypertension. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 2001. 3(3):166-170.
58. Thadhani R, et al., Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. **Arch Intern Med**, 2002. 162(5):569-574.
59. Britton A and McKee M, The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. **J Epidemiol Community Health**, 2000. 54(5):328-332.
60. Benowitz N L and Jacob P, 3rd, Daily intake of nicotine during cigarette smoking. **Clin Pharmacol Ther**, 1984. 35(4):499-504.
61. Bang L E, et al., Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. **Blood Press Monit**, 2000. 5(5-6):271-274.

62. Moreno H, Jr., et al., Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. **Am J Physiol**, 1998. 275(3 Pt 2):H1040-1045.
63. Sabha M, et al., Transdermal nicotine mimics the smoking-induced endothelial dysfunction. **Clin Pharmacol Ther**, 2000. 68(2):167-174.
64. Yugar-Toledo J C, et al., Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. **Chest**, 2004. 125(3):823-830.
65. Benowitz N L, Hansson A, and Jacob P, 3rd, Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. **Hypertension**, 2002. 39(6):1107-1112.
66. Yugar-Toledo J C, et al., Low-renin (volume dependent) mild-hypertensive patients have impaired flow-mediated and glyceryl-trinitrate stimulated vascular reactivity. **Circ J**, 2005. 69(11):1380-1385.
67. Materson B J, et al., Cigarette smoking interferes with treatment of hypertension. **Arch Intern Med**, 1988. 148(10):2116-2119.
68. Gostin L O, Global regulatory strategies for tobacco control. **JAMA**, 2007. 298(17):2057-2059.
69. Martins L C, et al., Acute effects of pharmacotherapies in blood pressure in normotensive moderate smokers. **Blood Press**, 2009. 18(5):255-260.
70. Laragh J, Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. **Am J Hypertens**, 2001. 14(6 Pt 1):491-503.
71. Haddy F J, Role of dietary salt in hypertension. **Life Sci**, 2006. 79(17):1585-1592.

72. Taler S J, Textor S C, and Augustine J E, Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. **Hypertension**, 2002. 39(5):982-988.
73. Hubert H B, et al., Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. **Circulation**, 1983. 67(5):968-977.
74. Mahamat A, et al., Body mass index, hypertension and 5-year coronary heart disease incidence in middle aged men: the PRIME study. **J Hypertens**, 2003. 21(3):519-524.
75. Narkiewicz K, Diagnosis and management of hypertension in obesity. The international for the Study of Obesity. **Obesity Reviews**. 2005; 7:155-62..
76. Pimenta E, Calhoun D A, and Oparil S, Mechanisms and treatment of resistant hypertension. **Arq Bras Cardiol**, 2007. 88(6):683-692.
77. Hall J E, Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. **Am J Hypertens**, 1997. 10(5 Pt 2):49S-55S.
78. Hall J E, Hildebrandt D A, and Kuo J, Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. **Am J Hypertens**, 2001. 14(6 Pt 2):103S-115S.
79. Rocchini A P, Obesity hypertension. **Am J Hypertens**, 2002. 15(2 Pt 2):50S-52S.
80. Goodfriend T L, Egan B M, and Kelley D E, Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, 1999. 60(5-6):401-405.
81. Goodfriend T L, Egan B M, and Kelley D E, Aldosterone in obesity. **Endocr Res**, 1998. 24(3-4):789-796.

82. Hall J E, et al., Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. **Am J Hypertens**, 1994. 7(8):772-788.
83. Akpunonu B E, Mulrow P J, and Hoffman E A, Secondary hypertension: evaluation and treatment. **Dis Mon**, 1996. 42(10):609-722.
84. Mosso L, et al., Primary aldosteronism and hypertensive disease. **Hypertension**, 2003. 42(2):161-165.
85. Stowasser M, et al., Diagnosis and management of primary aldosteronism. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, 2001. 2(3):156-169.
86. Calhoun D A, et al., Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. **Hypertension**, 2002. 40(6):892-896.
87. Calhoun D A, Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? Pro. **Hypertension**, 2007. 50(3):447-453; discussion 447-453.
88. Marney A M and Brown N J, Aldosterone and end-organ damage. **Clin Sci (Lond)**, 2007. 113(6):267-278.
89. Gaddam K K, et al., Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. **Arch Intern Med**, 2008. 168(11):1159-1164.
90. Pimenta E and Calhoun D A, Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 2006. 8(12):887-893.
91. Rayner B L, Screening and diagnosis of primary aldosteronism. **Cardiovasc J S Afr**, 2002. 13(4):166-170.
92. Young W F, Jr., Primary aldosteronism: management issues. **Ann N Y Acad Sci**, 2002. 970:61-76.

93. Kloner R A, Textor S C, and Tavel M E, Renovascular hypertension: problems in evaluation and management. **Chest**, 2002. 121(3):964-968.
94. Bravo E L, Pheochromocytoma: an approach to antihypertensive management. **Ann N Y Acad Sci**, 2002. 970:1-10.
95. Pacak K, et al., Diagnostic localization of pheochromocytoma: the coming of age of positron emission tomography. **Ann N Y Acad Sci**, 2002. 970:170-176.
96. Walther M M, New therapeutic and surgical approaches for sporadic and hereditary pheochromocytoma. **Ann N Y Acad Sci**, 2002. 970:41-53.
97. Silverberg D S, Oksenberg A, and Iaina A, Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. **Am J Hypertens**, 1997. 10(12 Pt 1):1319-1325.
98. Smith M L, et al., Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. **J Auton Nerv Syst**, 1996. 56(3):184-190.
99. Pimenta E, Calhoun D A, and Oparil S, Sleep apnea, aldosterone, and resistant hypertension. **Prog Cardiovasc Dis**, 2009. 51(5):371-380.
100. Logan A G, et al., High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. **J Hypertens**, 2001. 19(12):2271-2277.
101. Biondi B and Klein I, Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. **Endocrine**, 2004. 24(1):1-13.
102. Dernellis J and Panaretou M, Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. **Am Heart J**, 2002. 143(4):718-724.
103. Raddino R, et al., [Right ventricular heart failure in hyperthyroidism]. **Minerva Cardioangiol**, 2001. 49(5):335-341.

104. Campese V M, Mitra N, and Sandee D, Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? **Kidney Int**, 2006. 69(6):967-973.
105. Levey A S, et al., National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Ann Intern Med**, 2003. 139(2):137-147.
106. Goldblatt H, Hypertension of Renal Origin. Historical and Experimental Background. **Am J Surg**, 1964. 107:21-25.
107. Dzau V J, Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. **Am J Cardiol**, 1987. 59(2):59A-65A.
108. Gibbons G H, The pathophysiology of hypertension: the importance of angiotensin II in cardiovascular remodeling. **Am J Hypertens**, 1998. 11(11 Pt 2):177S-181S.
109. Ohkubo H, et al., Cloning and sequence analysis of cDNA for rat angiotensinogen. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 1983. 80(8):2196-2200.
110. Johnston C I, Biochemistry and pharmacology of the renin-angiotensin system. **Drugs**, 1990. 39 Suppl 1:21-31.
111. Danser A H, Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions. **Int J Biochem Cell Biol**, 2003. 35(6):759-768.
112. Tom B, et al., ACE-versus chymase-dependent angiotensin II generation in human coronary arteries: a matter of efficiency? **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 2003. 23(2):251-256.
113. Rohrwasser A, et al., Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron. **Hypertension**, 1999. 34(6):1265-1274.

114. Carey R M, Wang Z Q, and Siragy H M, Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. **Hypertension**, 2000. 35(1 Pt 2):155-163.
115. Ardaillou R, Angiotensin II receptors. **J Am Soc Nephrol**, 1999. 10 Suppl 11:S30-39.
116. Sasamura H, et al., Cloning, characterization, and expression of two angiotensin receptor (AT-1) isoforms from the mouse genome. **Biochem Biophys Res Commun**, 1992. 185(1):253-259.
117. Santos R A, Campagnole-Santos M J, and Andrade S P, Angiotensin-(1-7): an update. **Regul Pept**, 2000. 91(1-3):45-62.
118. Navar L G, et al., Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. **Hypertension**, 2002. 39(2 Pt 2):316-322.
119. Arima S and Ito S, New insights into actions of the renin-angiotensin system in the kidney: concentrating on the Ang II receptors and the newly described Ang-(1-7) and its receptor. **Semin Nephrol**, 2001. 21(6):535-543.
120. Taubman M B, Angiotensin II: a vasoactive hormone with ever-increasing biological roles. **Circ Res**, 2003. 92(1):9-11.
121. Ruiz-Ortega M, et al., Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. **Kidney Int Suppl**, 2002(82):S12-22.
122. Theuer J, et al., Angiotensin II induced inflammation in the kidney and in the heart of double transgenic rats. **BMC Cardiovasc Disord**, 2002. 2:3.
123. Farquharson C A and Struthers A D, Gradual reactivation over time of vascular tissue angiotensin I to angiotensin II conversion during chronic lisinopril therapy in chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, 2002. 39(5):767-775.

124. Ubaid-Girioli S, et al., Aldosterone escape with diuretic or angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 2007. 9(10):770-774.
125. Vasani R S, et al., Relations of serum aldosterone to cardiac structure: gender-related differences in the Framingham Heart Study. **Hypertension**, 2004. 43(5):957-962.
126. Brunner H R, et al., Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. **N Engl J Med**, 1972. 286(9):441-449.
127. Kathiresan S, et al., Clinical and genetic correlates of serum aldosterone in the community: the Framingham Heart Study. **Am J Hypertens**, 2005. 18(5 Pt 1):657-665.
128. Lopes M E, et al., [Aldosterone and its antagonists in heart failure]. **Presse Med**, 2003. 32(2):79-87.
129. Epstein M and Calhoun D A, The role of aldosterone in resistant hypertension: implications for pathogenesis and therapy. **Curr Hypertens Rep**, 2007. 9(2):98-105.
130. Boon W C, et al., Aldosterone secretion a molecular perspective. **Trends Endocrinol Metab**, 1997. 8(9):346-354.
131. Agrotis A, The genetic basis for altered blood vessel function in disease: large artery stiffening. **Vasc Health Risk Manag**, 2005. 1(4):333-344.
132. De Kloet E R, et al., Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. **Endocr Rev**, 1998. 19(3):269-301.
133. Nishizaka M K, et al., Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism. **Circulation**, 2004. 109(23):2857-2861.

134. Logvinenko N S, [Aldosterone: the mechanisms of molecular action]. **Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova**, 2007. 93(7):746-761.
135. Chai W and Danser A H, Why are mineralocorticoid receptor antagonists cardioprotective? **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, 2006. 374(3):153-162.
136. Alzamora R, Michea L, and Marusic E T, Role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in nongenomic aldosterone effects in human arteries. **Hypertension**, 2000. 35(5):1099-1104.
137. Nagata K, et al., Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. **Hypertension**, 2006. 47(4):656-664.
138. Funder J W, The nongenomic actions of aldosterone. **Endocr Rev**, 2005. 26(3):313-321.
139. Mihailidou A S, Mardini M, and Funder J W, Rapid, nongenomic effects of aldosterone in the heart mediated by epsilon protein kinase C. **Endocrinology**, 2004. 145(2):773-780.
140. Mazak I, et al., Aldosterone potentiates angiotensin II-induced signaling in vascular smooth muscle cells. **Circulation**, 2004. 109(22):2792-2800.
141. Jaffe I Z and Mendelsohn M E, Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. **Circ Res**, 2005. 96(6):643-650.
142. Knox F G, et al., Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids. **Kidney Int**, 1980. 17(3):263-276.
143. Haas J A, Granger J P, and Knox F G, Effect of renal perfusion pressure on sodium reabsorption from proximal tubules of superficial and deep nephrons. **Am J Physiol**, 1986. 250(3 Pt 2):F425-429.

144. Gonzalez-Campoy J M, et al., Proximal tubule response in aldosterone escape. **Am J Physiol**, 1989. 256(1 Pt 2):R86-90.
145. Zimmerman R S, et al., Atrial natriuretic peptide during mineralocorticoid escape in the human. **J Clin Endocrinol Metab**, 1987. 64(3):624-627.
146. Funder J W, New biology of aldosterone, and experimental studies on the selective aldosterone blocker eplerenone. **Am Heart J**, 2002. 144(5 Suppl):S8-11.
147. Fiebeler A and Haller H, Participation of the mineralocorticoid receptor in cardiac and vascular remodeling. **Nephron Physiol**, 2003. 94(3):p47-50.
148. Millette E, de Champlain J, and Lamontagne D, Contribution of endogenous endothelin in the enhanced coronary constriction in DOCA-salt hypertensive rats. **J Hypertens**, 2003. 21(1):115-123.
149. Pu Q, Touyz R M, and Schiffrin E L, Comparison of angiotensin-converting enzyme (ACE), neutral endopeptidase (NEP) and dual ACE/NEP inhibition on blood pressure and resistance arteries of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. **J Hypertens**, 2002. 20(5):899-907.
150. Takaoka M, et al., A proteasome inhibitor prevents vascular hypertrophy in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, 2001. 28(5-6):466-468.
151. Leopold J A, et al., Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. **Nat Med**, 2007. 13(2):189-197.
152. Oberleithner H, et al., Human endothelium: target for aldosterone. **Hypertension**, 2004. 43(5):952-956.
153. Abiose A K, et al., Effect of spironolactone on endothelial function in patients with congestive heart failure on conventional medical therapy. **Am J Cardiol**, 2004. 93(12):1564-1566.

154. Iglarz M, et al., Involvement of oxidative stress in the profibrotic action of aldosterone. Interaction with the renin-angiotension system. **Am J Hypertens**, 2004. 17(7):597-603.
155. Sun Y, et al., Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress. **Am J Pathol**, 2002. 161(5):1773-1781.
156. Ahokas R A, et al., Aldosteronism and a proinflammatory vascular phenotype: role of Mg²⁺, Ca²⁺, and H₂O₂ in peripheral blood mononuclear cells. **Circulation**, 2005. 111(1):51-57.
157. Stewart A D, et al., Acute reduction of blood pressure by nitroglycerin does not normalize large artery stiffness in essential hypertension. **Hypertension**, 2006. 48(3):404-410.
158. Safar M E and Lacolley P, Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 2007. 293(1):H1-7.
159. Ziemann S J, Melenovsky V, and Kass D A, Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 2005. 25(5):932-943.
160. Park J B and Schiffrin E L, Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. **J Hypertens**, 2001. 19(5):921-930.
161. Duprez D A, et al., Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. **Eur Heart J**, 1998. 19(9):1371-1376.
162. Benetos A, et al., Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. **Am J Hypertens**, 2002. 15(12):1101-1108.

163. Michel JBJ. Système rénine-angiotensine a, coeur et vaisseaux. In: Hormones, coeur et vaisseaux. Paris:Editions Inserm. 1997. p. 171-226.
164. Duprez D A, Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 2007. 9(1 Suppl 1):13-18.
165. Park S, et al., The influence of serum aldosterone and the aldosterone-renin ratio on pulse wave velocity in hypertensive patients. **J Hypertens**, 2007. 25(6):1279-1283.
166. Safar M E, Levy B I, and Struijker-Boudier H, Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. **Circulation**, 2003. 107(22):2864-2869.
167. Laurent S, et al., Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. **Hypertension**, 2001. 37(5):1236-1241.
168. Laurent S, et al., Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **Eur Heart J**, 2006. 27(21):2588-2605.
169. Gibbons RJ B G, Bricker JT, et al, ACC/AHA 2002 guidelines update for management of patients with cronic stable angina. ACC - <http://www.acc.org>; AHA - <http://www.americanheart.org>.
170. Levy D, et al., Echocardiographic left ventricular hypertrophy: clinical characteristics. The Framingham Heart Study. **Clin Exp Hypertens A**, 1992. 14(1-2):85-97.
171. de Simone G, et al., Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in the prediction of cardiovascular events: The Strong Heart Study. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, 2008.

172. Kannel W B, Coronary risk factors: an overview. IN Willerson JT, Cohn JN (Ed.). Cardiovascular Medicine. New York: Churchill Livingstone. 1995; 1809-1892.
173. Braunwald E, 50th anniversary historical article. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. **J Am Coll Cardiol**, 2000. 35(5 Suppl B):45B-48B.
174. Oparil S, Zaman M A, and Calhoun D A, Pathogenesis of hypertension. **Ann Intern Med**, 2003. 139(9):761-776.
175. Grossman C, et al., Interventricular septum thickness predicts future systolic hypertension in young healthy pilots. **Hypertens Res**, 2008. 31(1):15-20.
176. Robert V, et al., Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. **Hypertension**, 1999. 33(4):981-986.
177. Neumann S, et al., Aldosterone and D-glucose stimulate the proliferation of human cardiac myofibroblasts in vitro. **Hypertension**, 2002. 39(3):756-760.
178. Takeda Y, et al., Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. **Endocrinology**, 2000. 141(5):1901-1904.
179. Ubaid-Girioli S, et al., Aldosterone excess or escape: Treating resistant hypertension. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 2009. 11(5):245-252.
180. Sowers J R, Metabolic risk factors and renal disease. **Kidney Int**, 2007. 71(8):719-720.
181. Cooper S A, et al., Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 2007. 293(4):H2009-2023.

182. Guo C, et al., Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. **Circulation**, 2008. 117(17):2253-2261.
183. Lamounier-Zepter V and Ehrhart-Bornstein M, Fat tissue metabolism and adrenal steroid secretion. **Curr Hypertens Rep**, 2006. 8(1):30-34.
184. Goodfriend T L, et al., Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. **Hypertension**, 2004. 43(2):358-363.
185. Tuck M L, et al., The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. **N Engl J Med**, 1981. 304(16):930-933.
186. Dall'Asta C, et al., Effect of weight loss through laparoscopic gastric banding on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone levels in morbid obesity. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, 2009. 19(2):110-114.
187. Weinberger M H, et al., Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. **Hypertension**, 1986. 8(6 Pt 2):1127-134.
188. Duprez D A, Systolic hypertension in the elderly: addressing an unmet need. **Am J Med**, 2008. 121(3):179-184
189. Liu Z R, et al., Aortic compliance in human hypertension. **Hypertension**, 1989. 14(2):129-136.
190. O'Rourke M F and Nichols W W, Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. **Hypertension**, 2005. 45(4):652-658.
191. Amado P, et al., [Arterial hypertension difficult to control in the elderly patient. The significance of the "white coat effect"]. **Rev Port Cardiol**, 1999. 18(10):897-906.

192. Laurent S, Boutouyrie P, and Benetos A, Pathophysiology of hypertension in the elderly. **Am J Geriatr Cardiol**, 2002. 11(1):34-39.
193. Avolio A P, et al., Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. **Circulation**, 1983. 68(1):50-58.
194. Franklin S S, et al., Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. **Hypertension**, 2001. 37(3):869-874.
195. Vasan R S, et al., Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. **JAMA**, 2002. 287(8):1003-1010.
196. Avolio A P, et al., Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. **Circulation**, 1985. 71(2):202-210.
197. Cockcroft D W and Gault M H, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, 1976. 16(1):31-41.
198. Hilmer S N and Gnjidic D, The effects of polypharmacy in older adults. **Clin Pharmacol Ther**, 2009. 85(1):86-88.
199. Stokes G S, Management of hypertension in the elderly patient. **Clin Interv Aging**, 2009. 4:379-389.
200. Mion D, Brazilian Guidelines in arterial hypertension. **Arch Bras Cardiol**, 2006.
201. Brandão A, IV Brazilian guidelines of ABPM. **Arch Bras Cardiol**, 2005. 85.

202. Taylor D W, et al., Compliance with antihypertensive drug therapy. **Ann N Y Acad Sci**, 1978. 304:390-403.
203. Rand C S, Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. **Am J Cardiol**, 1993. 72(10):68D-74D.
204. Matsui D, et al., Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. **J Clin Pharmacol**, 1994. 34(9):944-949.
205. Sahn D J, et al., Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. **Circulation**, 1978. 58(6):1072-1083.
206. Lang R M, et al., Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **J Am Soc Echocardiogr**, 2005. 18(12):1440-1463.
207. Asmar R, et al., Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. **Hypertension**, 1995. 26(3):485-490.
208. Bortolotto L A, et al., Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. **Am J Hypertens**, 2000. 13(2):165-171.
209. Goodfriend T L and Calhoun D A, Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. **Hypertension**, 2004. 43(3):518-524.

210. Hall J E, et al., Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. **Curr Hypertens Rep**, 2003. 5(5):386-392.
211. Kannel W B, et al., The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. **Ann Intern Med**, 1967. 67(1):48-59.
212. Tamimi N A, Resistant hypertension: a methodological approach to diagnosis and treatment. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, 2007. 18(3):337-345.
213. Mule G, et al., Plasma aldosterone and its relationships with left ventricular mass in essential hypertensive patients with the metabolic syndrome. **Am J Hypertens**, 2008. 21(9):1055-1061.
214. Knorst M M, Souza F J, and Martinez D, [Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: association with gender, obesity and sleepiness-related factors]. **J Bras Pneumol**, 2008. 34(7):490-496.
215. Sowers J R, Whaley-Connell A, and Epstein M, Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. **Ann Intern Med**, 2009. 150(11):776-783.
216. Oparil S, Are there meaningful differences in blood pressure control with current antihypertensive agents? **Am J Hypertens**, 2002. 15(1 Pt 2):14S-21S.
217. Dart A M and Kingwell B A, Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. **J Am Coll Cardiol**, 2001. 37(4):975-984.
218. Haider A W, et al., Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. **Ann Intern Med**, 2003. 138(1):10-16.
219. Blacher J, et al., Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. **Arch Intern Med**, 2000. 160(8):1085-1089.

220. Nishizaka M K, et al., Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. **Am J Hypertens**, 2005. 18(6):805-812.
221. Mulatero P, et al., Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. **Hypertension**, 2002. 40(6):897-902.
222. Wei Y, et al., Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates vascular apoptosis and injury via rescuing protein kinase B activation. **Hypertension**, 2009. 53(2):158-165.
223. Stas S, et al., Mineralocorticoid receptor blockade attenuates chronic overexpression of the renin-angiotensin-aldosterone system stimulation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and cardiac remodeling. **Endocrinology**, 2007. 148(8):3773-3780.
224. Levy D, et al., Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. **N Engl J Med**, 1990. 322(22):1561-1566.
225. Koren M J, et al., Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. **Ann Intern Med**, 1991. 114(5):345-352.
226. Struijker Boudier H A, et al., The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. **J Hypertens Suppl**, 2003. 21(3):S19-23.
227. Schiffrin E L and Touyz R M, From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 2004. 287(2):H435-446.
228. Kelly R, et al., Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. **Circulation**, 1989. 80(6):1652-1659.

229. Lakatta E G, Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. **Circulation**, 2003. 107(3):490-497.
230. Mitchell G F, et al., Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. **Hypertension**, 2004. 43(6):1239-1245.
231. Williams B, The aorta and resistant hypertension. **J Am Coll Cardiol**, 2009. 53(5):452-454.
232. Pimenta E, et al., Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. **J Hypertens**, 2007. 25(10):2131-2137.
233. Chapman N, et al., Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. **Hypertension**, 2007. 49(4):839-845.
234. Dzau V and Braunwald E, Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. **Am Heart J**, 1991. 121(4 Pt 1):1244-1263.

ANEXOS



CEP, 23/10/07.
(PARECER CEP: Nº 315/2001)

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO ENDOTÉLIO E CORRELAÇÃO COM FATORES GENÉTICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA HIPERTENSÃO RESISTENTE".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Heitor Moreno Júnior.

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou o Adendo que inclui a Monitoração da Pressão Arterial, Frequência Cardíaca, Débito Cardíaco e Resistência Periférica por método pletismográfico, não invasivo e contínuo (Sistema Portapres) em pacientes hipertensos refratários, leves/moderados e normotensos já participantes, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de outubro de 2007.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
PESQUISA COM SERES HUMANOS**

Nome do projeto: Estudo comparativo das alterações cardiovasculares na hipertensão arterial resistente controlada e não controlada.

Responsável pela condução das pesquisas: Luiz Cláudio Martins

Nome do paciente: _____

CPF: _____ RG: _____ HC: _____

Responsável legal do paciente: _____

CPF: _____ RG: _____

Grau de parentesco: _____

Endereço: _____

Prova documental: _____

Local: _____

Data ___/___/___

CARTA DOS DIREITOS DO VOLUNTÁRIO EM PESQUISA MÉDICA

Os indivíduos que participam da pesquisa médica adquirem certos direitos. Esses direitos incluem:

a) Informações e explicações a respeito:

- Dos procedimentos, aparelhos e medicamentos a serem utilizados;
- Da natureza e proposta da pesquisa;
- De possíveis desconfortos e riscos que possam possivelmente ocorrer ou estarem sujeitos;
- De possíveis benefícios advindos da pesquisa;
- De outras alternativas de tratamento que possam lhe ser vantajosas;
- Da evolução da pesquisa e dos resultados referentes a si próprio.

b) Encaminhamento a tratamento médico, caso complicações ocorram.

c) Fazer questões a respeito dos experimentos ou procedimentos envolvidos.

d) Ser instruído de que o consentimento para participar do estudo pode ser retirado a qualquer momento, inclusive sem justificativas, sem prejuízo do tratamento/seguimento do voluntário por parte da instituição de saúde.

e) Receber uma cópia deste consentimento datada e assinada pelo pesquisador e seus auxiliares autorizados para tal.

f) Consentir ou não em participar do estudo sem qualquer coerção ou outro tipo de influência por parte de elementos envolvidos na pesquisa.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado a participar de um estudo sobre as alterações dos vasos sanguíneos e do coração em pacientes com pressão alta (hipertensão arterial grave, chamada de hipertensão resistente ou refratária). Nós estudaremos a influência dos fatores envolvidos na pressão alta através de exames como a **velocidade de onda de pulso, ecocardiograma e dosagens séricas de aldosterona e atividade plasmática de renina.**

O **ecocardiograma** é um ultra-som do coração para avaliar se o coração tem algum problema por causa da pressão alta.

Para a realização destes exames serão necessárias 2 horas de permanência no hospital.

Enquanto participando deste estudo, você não deve participar de outro projeto de pesquisa sem a aprovação dos pesquisadores envolvidos nos estudos. Isso visa protegê-lo de possíveis problemas para sua saúde, causados, por exemplo, por reações desagradáveis por você poder estar usando medicamentos diferentes, ao mesmo tempo, em 2 pesquisas.

Se você decidir participar no estudo, o Dr. Luiz Cláudio Martins ou outros médicos da equipe descreverão detalhadamente o estudo a você.

Se você é mulher em idade reprodutiva, tem que estar usando método anticoncepcional (pílula ou DIU) por pelo menos 3 meses antes do estudo ou ter sido submetida à cirurgia de esterilização. Isto é, para que se tenha certeza de que você não está grávida e não ficará grávida durante todo o estudo. Você deve também estar ciente de que mesmo o mais efetivo dos métodos anticoncepcionais tem um pequeno risco de permitir a gravidez.

Este estudo poderá nos ajudar a compreender se as alterações nos vasos sanguíneos têm relação com a pressão alta.

NÓS NÃO PODEMOS E NÃO GARANTIREMOS QUE VOCÊ RECEBERÁ QUALQUER BENEFÍCIO DIRETO DESTE ESTUDO.

Qualquer dado que possa ser publicado posteriormente em revistas científicas, não revelará a sua identidade, entretanto, órgãos governamentais ligados à saúde podem solicitar informações a respeito da pesquisa e da identidade dos voluntários envolvidos nela.

Qualquer questão a respeito do estudo ou de sua saúde deve ser dirigida ao Dr Luiz Cláudio Martins (fone: 0XX19 32874831) ou ao Prof. Dr Heitor Moreno Júnior (fone: 0XX19 32565801).

Se você tiver algum problema com esta pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (fone: 0XX19 35218936) para eventuais denúncias.

Todos os tipos de tratamento ou diagnóstico médico, experimentais ou não, envolvem algum risco de prejuízo à saúde. O estudo será realizado em ambiente ambulatorial e sala de ecocardiografia do HC-UNICAMP, portanto com os recursos disponíveis para atendimento de possíveis emergências. Apesar de todas as precauções, complicações podem ocorrer decorrentes de sua participação no estudo. Nesse caso, você será encaminhado para assistência médica.

A duração prevista do estudo será de 24 meses.

A SUA ASSINATURA, EM CADA PÁGINA DESTE DOCUMENTO, SIGNIFICA QUE: VOCÊ LEU E ENTENDEU AS INFORMAÇÕES ACIMA; VOCÊ DISCUTIU O ESTUDO COM O INVESTIGADOR PRINCIPAL E/OU SUA EQUIPE; VOCÊ DECIDIU PARTICIPAR DO ESTUDO COM BASE NAS INFORMAÇÕES FORNECIDAS; UMA CÓPIA DESTE CONSENTIMENTO FOI DADA A VOCÊ.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data