



## Artigo de Revisão

### HIPERTENSÃO RESISTENTE: PROBLEMA CLÍNICO RELEVANTE

#### *RESISTANT HYPERTENSION: A SERIOUS CLINICAL PROBLEM*

##### **Resumo**

Nelson Dinamarco<sup>1</sup>  
Marileide Dinamarco<sup>1</sup>  
Valéria Nasser Figueiredo<sup>1</sup>  
Daniel José Pereira  
Ademir Gazzotto Filho<sup>1</sup>  
Luis Claudio Martins<sup>1</sup>  
Heitor Moreno Junior<sup>2</sup>

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode ser considerada como maior fator de risco independente relacionado à doença cardiovasculares e classificada como um fator de risco modificável, apesar do importante avanço no conhecimento da sua fisiopatologia e disponibilidade de métodos efetivos para o seu tratamento, como o avanço de novos fármacos usados na prática clínica. No Brasil, aproximadamente 37% dos óbitos, quando excluídos óbitos por causas mal definidas e a violência, são relacionados ao aumento de pressão arterial. A HAS aumenta em cinco vezes o risco de acidente vascular encefálico e doença arterial coronariana, quando comparados em adultos normotensos,. A mortalidade aumenta gradativamente a partir de 115/75 mmHg com a elevação das cifras pressóricas. Segundo o JNC VII e o AHA Scientific Statement for Resistant Hypertension, considera-se paciente portador de HAR, onde após duas consultas consecutivas, os valores pressóricos mantêm-se acima da meta, mesmo com de tratamento não farmacológico e farmacológico triplice instituído, incluindo-se um diurético.

<sup>1</sup>Universidade Estadual Santa Cruz – (UESC)  
Itabuna – BA – Brasil

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Campinas – SP - Brasil

E-mail  
dinamarco@uesc.br

**Palavras-chave:** hipertensão; hipertensão renal; hipertensão maligna; hipertensão renovascular.

##### **Abstract**

The hypertension can be considered a major independent factor risk, related to cardiovascular sickness, and classified like a modified factor risk, in spite of the progression in the pharmacology and physiopathology in detection and treatment, the number of cases only rise up. In Brazil, 37% of death cases are direct related with hypertension. It rises up five times the risk of stroke and coronariopathy. The mortality rises up when the pressure is over 115/75 mmHg. The Joint Nation Committee 7 defines resistant hypertension as failure to achieve goal blood pressure when a patient adheres to maximal tolerated doses of 3 antihypertensive drugs including a diuretic.

**Key words:** hypertension; hypertension. malignant; hypertension. renal; hypertension. renovascular.

## Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode ser considerada como maior fator de risco independente relacionado à doença cardiovascular<sup>1</sup> (DCV) e classificada como um fator de risco modificável, apesar do importante avanço no conhecimento da sua fisiopatologia e disponibilidade de métodos efetivos para o seu tratamento, como o avanço de novos fármacos usados na prática clínica.

No Brasil, aproximadamente 27% dos óbitos são conseqüentes à DCV, alcançando a cifra de 37% quando excluídos óbitos por causas mal definidas e a violência. Dessas, a maior parte das Mortes em todas as regiões é o acidente vascular encefálico (AVE), acometendo mulheres em maior proporção<sup>2</sup>.

A presença de HAS aumenta em cinco vezes o risco de AVE e DCV, quando comparados em adultos normotensos, em mesma faixa etária<sup>3</sup>. A mortalidade por doença cardiovascular aumenta gradativamente a partir de 115/75 mmHg com a elevação das cifras pressóricas<sup>4</sup>.

## Conceituação, prevalência e diagnóstico da hipertensão arterial

A pressão arterial (PA), característica é definida com sendo um grandeza física quantitativa variável<sup>7</sup>. Em estudos populacionais, a PA tem distribuição normal com discreto desvio para direita, ocorrendo, correlação contínua e diretamente proporcional com o risco de DCV como AVE, infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença renal crônica (DRC) e mortalidade, mesmo na faixa de normotensão<sup>5</sup>. Essa correlação é mais significativa com o componente sistólico da PA (PAS) do que o componente diastólico da PA (PAD). No entanto, não é possível determinar o nível específico de PA onde se inicie as complicações cardiovasculares ou renais, uma vez que, a definição de pressão arterial alta ou hipertensão (HAS) é arbitrária, mas necessária por razões práticas de diagnóstico e tratamento<sup>4</sup>.

O diagnóstico de HAS é feito quando as verificações em duas ou mais ocasiões, da PAS em duas visitas consecutivas for maior ou igual a 140 mmHg ou quando as médias em duas ou mais verificações da PAD em duas visitas consecutivas for maior ou igual a 90 mmHg. Defini-se ainda, HA sistólica isolada, quando a PAS é maior a 140 mmHg e a PAD menor que 90 mmHg, conforme as VI Diretrizes de Hipertensão Arterial<sup>2</sup>. Torna-se necessária para avaliação da PA, acérea na sua mensuração<sup>6</sup>.

A prevalência exata da hipertensão arterial no Brasil não é conhecida. De acordo com os dados disponíveis, inquéritos de base populacional em algumas cidades do Brasil mostram prevalência de hipertensão arterial (conforme a classificação das VI Diretrizes de Hipertensão Arterial) de 22,3% a 43,9%<sup>7</sup>.

## Fatores associados à elevação da PA

Hipertensão arterial primária é definida como sendo a elevação da PA na qual causas não são conhecidas. Na presença de causas determináveis,

define-se como HA secundária. A maioria dos casos de hipertensão, denominada de HA primária responde por 95%. Esta afirmativa é parcialmente verdadeira, porque temos algumas informações sobre variações genéticas ou genes que estão supra ou sub-expressos, como os fenótipos intermediários que regulam os sistemas renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático, endotélio vascular, os sistemas renais caliceína-cininas e canais tubulares de sódio que estão envolvidos na fisiopatogênese da HA<sup>8</sup>.

**Tabela 1-** Estratificação de risco do paciente hipertenso, conforme VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de 2010.

Outros fatores de risco ou doenças	Normotensão			Hipertensão		
	Otimo	Normal	Limítrofe	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
	PAS < 120 PAD < 80 mmHg	PAS 120-129 e PAD 80-84 mmHg	PAS 130-139 e PAD 85-89 mmHg	PAS 140-159 e PAD 90-99 mmHg	PAS 160-179 e PAD 100-109 mmHg	PAS ≥ 180 PAD ≥ 110 mmHG
Nenhum fator de risco	Risco basal	Risco basal	Risco basal	Risco baixo adicional	Moderado risco adicional	Alto risco adicional
1 a 2 fatores de risco	Baixo risco adicional	Baixo risco adicional	Baixo risco adicional	Moderado risco adicional	Moderado risco adicional	risco adicional muito alto
≥ 3 fatores de risco, LOA ou SM,DM	Moderado risco adicional	Moderado risco adicional	Alto risco adicional	Alto risco adicional	Alto risco adicional	Risco adicional muito alto
Condições clínicas associadas	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto

(DM: diabetes mellitus; SM: síndrome metabólica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LOA: lesão de órgão alvo.

Os fatores hipertensogênicos, que elevam a PA como obesidade, ingestão de álcool e excesso de sal, são hereditários, comportamentais e ambientais. Em pacientes com familiares hipertensos são chamados de padrão de PA herdado, assim pode ser considerado núcleo sobre o qual, fatores hipertensogênicos elevam a PA acima dos valores hereditariamente determinados, criando situações como as seguintes: pacientes com PA ótima (cifras menores do que 120 x 80 mmHg), quando expostos a um ou mais destes fatores apresentarão elevação da PA para níveis inferiores a 135 x 85 mmHg, mantendo-se ainda, dentro da variação normal. Em contra partida, em pacientes com PA hereditariamente determinada em torno de 130 x 85 mmHg, adição de um ou mais fatores hipertensogênicos elevará as cifras pressóricas a valores de pré-hipertensão 130-139/85-90mmHg ou estágio 1 (PA 140-159/90-99 mmHg). Porém, partindo de um nível de PA na categoria pré-hipertensão, a adição desses fatores elevará a PA para valores maiores do que 140 x 90 mmHg. Pacientes com hipertensão arterial em estágio 1 ou 2, apresentando um ou mais fatores hipertensogênicos adicionais, passarão para estágio 2 ou 3 respectivamente<sup>9</sup>.

Para a decisão terapêutica, sendo ela farmacológica ou não, torna-se necessária a confirmação diagnóstica, além da estratificação de risco do paciente (Tabela 1), conforme orientação das VI Diretrizes de Hipertensão

Arterial, que envolve, além dos valores de pressão arterial, a presença de fatores de risco cardiovasculares, as lesões em órgãos-alvo e as doenças cardiovasculares, e, finalmente, a meta mínima de valores da pressão arterial, que deve ser alcançada com esse tratamento escolhido<sup>2,10</sup>. Em pacientes estágio 1 e 2 com risco cardiovascular baixo e médio, a meta a ser atingida é cifras inferiores a 140/90 mmHg; por sua vez pacientes hipertensos e limítrofes com risco cardiovascular alto, as metas são inferiores a 130/85 mmHg; nos pacientes hipertensos e limítrofes com risco cardiovascular muito alto, os valores não devem exceder a 130/80 mmHg.

**Tabela 2-** Metas de valores da pressão arterial a serem obtidas com o tratamento, conforme VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de 2010.

<b>Categoria</b>	<b>Considerar</b>
Hipertensos estágio 1 e 2 com risco cardiovascular baixo e moderado	PAS < 140 e PAD < 90 mmHg
Hipertensos e comportamento limítrofe com risco cardiovascular alto e muito alto, ou com 3 ou mais fatores de risco, DM, SM ou LOA	PAS < 130 e PAD < 80 mmHg
Hipertensos com insuficiência renal com proteinúria > 1 g/L	

(DM: diabetes mellitus; SM: síndrome metabólica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LOA: lesão de órgão alvo.

## Hipertensão arterial resistente

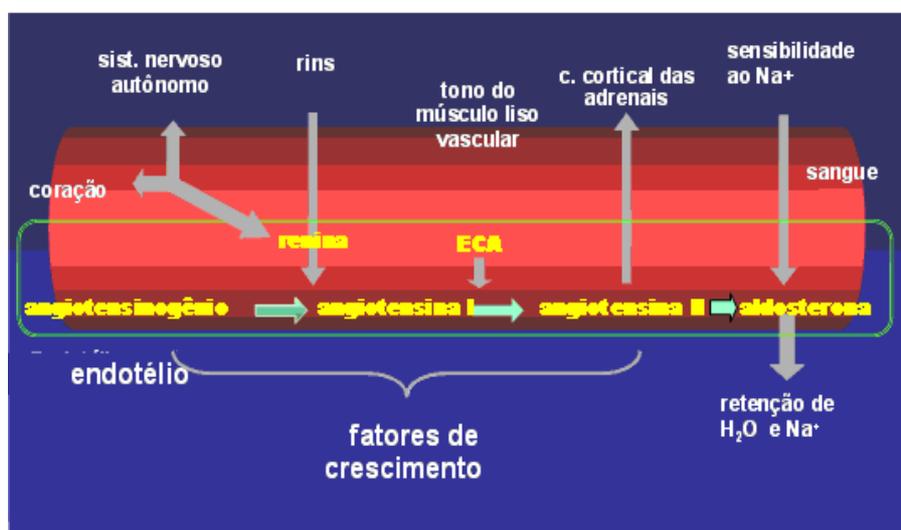
A hipertensão arterial resistente (HAR), anteriormente definida como sendo refratária, é uma patologia sem definição aceita por unanimidade, sendo a real prevalência também muito variável<sup>11,12</sup>.

Segundo o The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII)<sup>14</sup> e o American Heart Association Scientific Statement for Resistant Hypertension<sup>13</sup>, considera-se paciente portador de HAR, onde após duas consultas consecutivas, os valores pressóricos mantêm-se acima da meta, mesmo com tratamento não farmacológico e farmacológico triplice instituído, incluindo-se um diurético. 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. Pacientes em uso de quatro ou mais medicações para controle da PA também são considerados hipertensos resistentes<sup>15</sup>. 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/1,73m<sup>2</sup>; creatinina sérica >1,5 mg/dL, em homens ou >1,3 mg/dL em mulheres; albuminúria >300 mg/24h)<sup>2,14</sup>

A prevalência de HAR varia de acordo com a população estudada, serviço verificado, ferramentas para o diagnóstico e a metodologia terapêutica utilizada. Alguns estudos sugerem de 3% em programas de controle de HA cuidadosamente estruturados até 30% em instituições de atendimento terciário especializado no seu tratamento<sup>15,16</sup>. Em detrimento a grande diversidade do

arsenal terapêutico disponível para o tratamento da hipertensão, o relatório do *National Health Nutrition Education Survey*<sup>17</sup> (NHANES III) revelou que somente cerca de um quarto da população americana de adultos hipertensos atingem as metas estabelecidas. A maioria dos pacientes avaliados, não atinge as metas recomendadas pelos consensos<sup>14</sup>, e no Brasil também não se diferem do cenário mundial, 39% dos pacientes de atendimento primário não têm sua PA controlada<sup>18</sup> talvez devido à sua natureza multifatorial.

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



**Figura 1-** Modulação da pressão arterial resistente.  
Na<sup>+</sup> = sódio; ECA = enzima conversora da angiotensina; H<sub>2</sub>O = água

A resistência frente ao tratamento anti-hipertensivo é usualmente multifatorial. Fatores como pseudo-resistência, fatores contribuintes e hipertensão secundária são fatores que têm um papel importante na caracterização da resistência, não devendo ser excluídos no processo de investigação para a HAR.

### Prognóstico da Hipertensão Resistente

Não existem ainda estudos desenhados especificamente para avaliar o prognóstico de pacientes portadores de HAR<sup>12</sup>. No entanto, as evidências demonstradas a partir dos realizados com pacientes hipertensos e suas implicações nos órgãos alvo, estão diretamente relacionados aos níveis de pressão arterial<sup>14</sup>.

Quando a meta pressórica não é alcançada, em especial na presença de comorbidades normalmente vistas em pacientes portadores de HAR, como a diabetes mellitus, doença renal crônica, e síndrome metabólica tornam o prognóstico do paciente desfavorável<sup>14</sup>. Os benefícios com a redução da cifras pressóricas tem sido demonstradas em vários estudos<sup>13,14</sup>.

## Pseudo-resistência: resistência ao sucesso farmacológico

A denominação pseudo-resistencia vem sido usada para definir pacientes que não atingem as metas pressóricas apesar do tratamento correto, e que não possuem hipertensão resistente<sup>13</sup>.

Pseudo-resistência deve ser exaustivamente estudada para que se atinjam as metas de tratamento da HA. Dentre as suas causas pode-se citar, a verificação incorreta da pressão arterial, escolha de tratamento com doses e medicamentos inapropriados, a falta de adesão à terapia farmacológica e não farmacológica prescrita e hipertensão do avental branco<sup>19</sup>, conforme Tabela 3.

**Tabela 3** - Causas de hipertensão pseudo-resistente.

---

### Causas

---

Medida inapropriada da pressão arterial.

Calcificação em estágio avançado ou arteriosclerose nas artérias (em paciente idosos).

Efeito do Jaleco Branco.

Baixa aderência ao tratamento:

Efeito colateral da medicação;

Esquema terapêutico prolixo;

Relação médico-paciente inadequada;

Problemas que levam a perda de memória;

Custo elevado da medicação ou falta de acesso à medicação.

Medicação antihipertensiva:

Doses inadequadas;

Combinações inadequadas.

Inércia clínica.

Associação com uso de:

Outros fármacos;

Drogas Ilícitas.

Não seguir as medidas higieno-dietéticas:

Etilismo;

Tabagismo;

Perda de Peso;

Ingesta de sódio elevada.

---

A existência de discrepância entre as cifras pressóricas da avaliação com manguito (em região braquial), que se encontram mais elevados, e os medidos diretamente por cateterismo intra-arterial, forma invasiva, que se encontram menores, define-se a pseudo-hipertensão, e são devidos principalmente a aterosclerose arterial difusa e ou hiperplasia da camada média das artérias<sup>9</sup>. A manobra de Osler pode ser realizada como primeira triagem, (insuflação do manguito braquial 30 mmHg acima do desaparecimento do pulso radial e palpando simultaneamente a artéria radial que permanece como uma artéria palpável e não compressível, positivando a manobra<sup>2,20</sup>. A validade no diagnóstico de pseudo-hipertensão é questionada. Outras manobras podem ser realizadas. Dispositivos não-invasivos de mensuração da PA podem ser utilizados<sup>21</sup>. 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<sup>9,22</sup>.

### **Aderencia ao tratamento**

A adesão ao tratamento é definida como sendo a observância por parte do paciente em usar a medicação prescrita, e seguir as orientações estabelecidas para o seu tratamento. As recomendações prescritas e instituídas como mudança de estilo de vida, uso correto de medicação e o comparecimento às consultas fazem parte da avaliação para adesão do tratamento.

Vários fatores influem na adesão ao tratamento instituído, dentre eles, os relacionados ao paciente (como sexo, idade, estado civil, nível sócio-econômico-cultural e etnia); à doença (sua característica crônica e em muitos casos a ausência de sintomatologia e conseqüências delas advindas); aos conceitos de saúde-doença e seu enfrentamento (como a percepção da seriedade do problema, ignorância; experiência com a doença, auto-estima); ao tratamento (seu custo, terapêutica instituída complexa; efeitos colaterais e secundários) à qualidade de vida decorrente do processo; aos aspectos institucionais<sup>12,23</sup> (política de saúde, e a seus acessos, distância, tempo de espera e tempos de atendimento); ao modo de relação médico-paciente e equipe multidisciplinar assistente<sup>9,12,13,24</sup> (fator de grande importância na adesão do hipertenso ao tratamento).

Assim, uma criteriosa avaliação deve ser feita durante a investigação do insucesso do controle pressórico, levando-se em conta os fatores descritos.

### **Inércia clínica**

Definida como falta de adesão do médico assistente à prescrição correta de fármacos, não aumentando doses; não introduzindo novas classes farmacológicas, não individualizando o tratamento; mesmo frente a necessidade, percebida, para realizar tais modificações, mas não as realizado, geralmente por insegurança<sup>12,25</sup>. Existe relutância em prescrever diuréticos em doses terapêuticas. Uma revisão de HAR, realizada em centro terciário de atendimento médico da Universidade YALE<sup>26</sup> demonstrou que a baixa dosagem de medicamentos anti-hipertensivos foi a causa mais freqüente de resistência ao tratamento medicamentoso de hipertensos (43% dos casos). A otimização das doses destes medicamentos, em especial, os diuréticos, permitiu atingir a meta dos pacientes classificados como resistentes. A caracterização do paciente com o sendo resistente deve ser feita de maneira correta, observando-se também a otimização do tratamento.

### **Hipertensão e efeito do jaleco branco**

Define-se hipertensão do jaleco/avental branco quando os pacientes que apresentam a pressão de consultório elevada em contra partida à PA obtida na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) normal, logo esse

paciente é normotenso em sua classificação. O efeito do avental branco caracteriza-se por apresentação da pressão de consultório persistentemente elevada, enquanto as cifras pressóricas obtidas na MAPA são menores que a do consultório, mas com valores compatíveis com hipertensão arterial (PA > 140/90 mmHg).

Muito comum em pacientes com HAR como na população de hipertensos em geral, o efeito do avental branco tem prevalência de 20% a 30%. Da mesma forma, como na população hipertensa em geral, os pacientes com HAR que apresentam o fenômeno do avental branco manifestam dano em órgãos-alvo menos severo e parece ter menos risco cardiovascular quando comparados com aqueles pacientes com hipertensão persistente durante a MAPA<sup>12</sup>.

### Substâncias ilícitas

O uso de drogas ilícitas como a cocaína e anfetamina (Tabela 3) deve ser avaliada em todos os pacientes que se apresentam nas unidades de emergência com hipertensão<sup>27</sup>. A intoxicação aguda por anfetamina é similar àquela da cocaína, porém, mais prolongada, podendo durar várias horas. Em associação aos beta-bloqueadores, a anfetamina ocasiona aumento paradoxal da PA, bem como vasoconstrição coronariana, devido ao aumento da estimulação das catecolaminas sobre os alfa-receptores adrenérgicos não bloqueados<sup>27</sup>.

### Outros Fármacos

Os anti-inflamatórios hormonais promovem retenção de sal e água e HA volume dependente, por apresentarem atividade mineralocorticoide<sup>28</sup>. Os anti-inflamatórios não-hormonais, exceto o ácido acetil salicílico, levam a retenção de sódio com conseqüente aumento da volemia, inibição dos efeitos das prostaglandinas vasodilatadoras em nível renal e aumento da resposta vaso constritora aos hormônios vasopressores, elevando assim a PA, média em 4 a 5 mmHg<sup>29</sup>.

**Tabela 4** – Medicamentos que interferem no controle da pressão arterial.

---

#### Medicações

---

Anti-inflamatórios hormonais

Anti-inflamatórios não hormonais

Agentes simpatomiméticos (descongestionantes, cocaína, substâncias usadas para emagrecimento)

Contraceptivos orais

Ciclosporina

Eritropoietina

Antidepressivos tricíclicos

---

Os contraceptivos orais podem levar ao quadro de HA, especialmente em obesas e tabagistas<sup>30</sup>, com a normalização após a sua suspensão em alguns meses.

Os antidepressivos tricíclicos antagonizam os efeitos hipotensores das drogas bloqueadoras adrenérgicas (por exemplo, guanetidina) por impedirem a captação dessas drogas anti-hipertensivas em terminações nervosas adrenérgicas. Interações similares também são observadas com clonidina e metildopa<sup>31</sup>.

As aminas simpatomiméticas, (substâncias vasoativas: fenilpropanolamina, oximetazolina, efedrina e pseudo-efedrina presentes em descongestionantes nasais, quando usados por longos períodos podem elevar a PA ou interferir com a ação das drogas anti-hipertensivas. Os efeitos das aminas simpatomiméticas são devidos, indiretamente, pela facilitação da liberação de noradrenalina dos estoques neuronais da atividade agonista alfa-adrenérgica e pela estimulação direta de receptores adrenérgicos<sup>32</sup>.

Os antibióticos polipeptídicos, na classe das ciclosporinas elevam em 50 a 70% dos pacientes transplantados o nível da PA, devido a vaso-constrição renal e diminuição da excreção de água.

### **Medidas higieno-dietéticas**

O Etilismo vem sendo considerado uma causa comum de elevação reversível da pressão. A sua prevalência varia de acordo com a quantidade ingerida e da população em questão. O consumo de doses maiores que 30 ml de etanol por dia (equivalente a uma garrafa de cerveja ou meio copo de aguardente) está relacionado ao aumento da pressão arterial<sup>33</sup> devido as mudanças vasculares funcionais reversíveis, com participação do sistema nervoso autônomo simpático, substâncias vasoativas e alterações do transporte celular de eletrólitos. 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 HDL-c e aumenta o LDL-c, aumentando o risco de trombose e mudanças no miocárdio e no tecido de condução, levando a maior possibilidade de arritmias e diminuindo o limiar para fibrilação ventricular.

Como no Brasil, o abuso excessivo em finais de semana, feriados e festas são muito comum, tal orientação de não ultrapassar as quantidades do consumo de baixo risco, explicando, inclusive os fatos descritos acima, é importantíssima<sup>34</sup>. 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 alcoolista<sup>35</sup>.

O hábito de Tabagismo é responsável pela elevação transitória da PA, sendo a duração do efeito em função do consumo de cigarros consumidos por dia. Os efeitos da nicotina sobre a liberação de catecolaminas neuronais e das supra-renais, promovem a elevação da freqüência cardíaca, volume sistólico, inotropismo miocárdico, com conseqüente vaso constrição sistêmica e aumento de fluxo para musculatura esquelética, os efeitos da terapia anti-hipertensiva

com beta-bloqueadores encontram-se atenuados em hipertensos<sup>36</sup>. A mesma ainda atua sobre o eixo hipotálamo-hipófise, estimulando a secreção do fator liberador de corticotrofina, elevando os níveis de hormônio adreno-corticotrófico (ACTH), endorfina<sup>37</sup>, vasopressina e corticosteróides proporcionalmente à concentração plasmática alcançada<sup>23</sup>. Além disso, a mesma age sobre o sistema cardiovascular alterando a função endotelial demonstrada em estudos de complacência venosa de veia dorsal da mão em tabagistas<sup>38,39</sup>. Também a administração de nicotina transdérmica (adesivos) em não tabagistas ou tabagistas de grau leve pode causar disfunção endotelial<sup>40</sup>. Assim, o tabagismo está associado à elevação persistente da pressão arterial e aumento da variabilidade pressórica<sup>37</sup>.

### **Sódio e a hipervolemia**

O equilíbrio entre a ingestão oral, a secreção renal e perda extra-renal, regulados pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), peptídeo natriurético atrial (PNA) e os receptores atriais e renais de pressão<sup>41</sup>, são fatores de controle de pressão arterial e da volemia. A sobrecarga de volume que é um balanço positivo natremia apresenta-se com um fator precipitante de HAR.

Devido ao elevado consumo de sal, em detrimento ao aumento de volemia, o aumento da PA, em pacientes hipertensos recebendo medicação anti-hipertensiva, levará a retenção de sódio secundária à doença renal crônica e/ou falência em se usar diuréticos apropriadamente<sup>42</sup>. Nem sempre a hipervolemia se apresenta como edema. As variações de peso podem expressar o acúmulo de volume extracelular. Quando a sobrecarga de volume é provável, a avaliação da secreção de sódio na urina de 24 h depõem contra a referida injesta reduzida de sódio. Para tal fim, usam-se diuréticos tiazídicos suaves, para pacientes com função renal normal e os de alça para pacientes com insuficiência renal. A dosagem de renina plasmática avalia se o paciente é renina-dependente (renina > 0,65) ou volume-dependente (renina <0,65), permitindo então tratamento adequado. A utilização de bioimpedância torácica<sup>28</sup> na avaliação de pacientes com HAR, em que o real estado volêmico do paciente foi analisado e a dose correta de diuréticos usada.

### **Obesidade e resistência insulínica**

O excesso de peso eleva a PA, porém seu mecanismo não está totalmente esclarecido. Sabe-se que a obesidade está associada a aumento do débito cardíaco, resistência vascular periférica e fluxo sanguíneo regional, que levam ao aumento 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<sup>42,43</sup>.

A atividade de renina plasmática (ARP) está aumentada em obesos, independente da retenção de sódio e aumento do volume extracelular. O papel da angiotensina II (AngII) pode ser medido pela eficácia observada no

tratamento de jovens obesos hipertensos com inibidores da enzima conversora de angiotensina<sup>44</sup> (IECA). Foi demonstrado que níveis elevados de aldosterona em obesos estejam mais relacionados à distribuição centrípeta de gordura do que à adiposidade geral<sup>45,46</sup>. Um fator derivado do adipócito, como um derivado do ácido graxo livre, que aumenta a liberação de um estimulador hepático de síntese de aldosterona<sup>46</sup>.

Nos pacientes com hipertensão de difícil controle associado a obesidade, existe o envolvimento da resistência insulínica, obesidade centrípeta e hipertrofia das fibras músculo-esqueléticas<sup>44</sup>. A hipertrofia do músculo liso dos vasos de resistência, induzida pela insulina, pode estar relacionada com aumento da resistência vascular periférica em obesos com resistência à insulina e HA (síndrome metabólica). O bloqueio da ação das drogas anti-hipertensivas em pacientes obesos e portadores de resistência a insulina, contribuindo desta maneira para a resistência ao tratamento medicamentoso da HA.

### **Causas Secundárias de HAR**

Apesar da prevalência não ser determinada, causas secundárias de hipertensão são freqüentes em pacientes portadores de HAR<sup>12</sup>. Mesmo com a boa adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico, o não controle das cifras pressóricas chama a atenção para o diagnóstico de HA secundária, dentre essas causas descritas<sup>2,47</sup>, as freqüentes em serviços de atendimento especializado são descritas abaixo:

Hiperaldosteronismo primário (HAP): Hiperaldosteronismo, causa mais comum de HA secundária, provavelmente, responsável por cerca de 5 a 10% dos casos de HA secundária, dependendo do grau da hipertensão<sup>9</sup>. As duas principais causas de HAP são a hiperplasia adrenal idiopática e o adenoma produtor de aldosterona. Mas, cerca de 20% dos pacientes com HAP apresentam HAR, muitos deles sem hipocalemia<sup>48</sup>, subestimando o papel do excesso da aldosterona na contribuição para os casos resistentes ao tratamento, pois a ARP continua persistentemente suprimida em cerca de 70% nos pacientes HAR, mesmo com uso de fármacos que aumentam a atividade da renina (ou seja, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina e diuréticos). Múltiplos motivos para a supressão da ARP além de hiperaldosteronismo, mas um papel maior do excesso de aldosterona na causa da HAR além dos 20% de pacientes com HAP confirmado é sugerido também por estudos que indicam um benefício anti-hipertensivo mais amplo dos antagonistas de mineralocorticóides em pacientes resistentes aos tratamentos anti-hipertensivos convencionais<sup>49</sup>. A razão para a alta prevalência de excesso de aldosterona em pacientes com HAR é desconhecida, também está associado à obesidade, apnéia de sono e síndrome metabólica. A maior prevalência de hiperplasia adrenal idiopática entre homens (proporção de 4:1), negros e após a sexta década de vida. Adenomas são mais comuns em mulheres (proporção de 2:1), entre 30-50 anos de idade. Para triagem, a concentração plasmática de aldosterona (CPA)

e a relação entre a CPA e a atividade da renina plasmática são testes úteis, mas não selam o diagnóstico. O diagnóstico é feito através da quantificação da aldosterona urinária de 24h, sendo a dosagem de aldosterona da veia supra-renal considerada o padrão-ouro para determinar a lateralidade da doença<sup>50</sup>. A tomografia computadorizada com contraste, apesar de útil não detecta cerca de 50% dos adenomas,. O tratamento é cirúrgico nos casos de adenoma, e essencialmente clínico nos casos de hiperplasia com o uso de antagonista de receptor mineralocorticóide<sup>51</sup>.

Estenose da artéria renal (EAR): Mais comum das causas tratáveis de HA secundária, com 90% das lesões da artéria renal de etiologia aterosclerótica e a prevalência aumenta com a idade. A hipertensão renovascular, ocorre devido a limitação para o fluxo renal, (estenose da artéria renal), Quando presente na anamnese a presença de pacientes hipertensos com história de recente começo, ou insucesso atual de tratamento que anteriormente controlava a PA, deve-se aventar no diagnóstico diferencial a EAR. O diagnóstico precoce e o controle dos níveis pressóricos dos pacientes com suspeita de hipertensão renovascular são relevantes devido ao risco de progressão para insuficiência renal pela isquemia renal causada por lesões limitantes de fluxo na artéria renal. O renograma com captopril e o ultra-som Doppler de artéria renal são indicados para detecção de estenose renal de grau importante, quando realizados por profissionais habilitados. A angiressonância após injeção de gadolínio, embora deva ser utilizada com cautela em pacientes com 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<sup>52</sup>. A escolha do tratamento para lesão aterosclerótica da artéria renal é controversa pela falha na evidência a favor de tratamento medicamentoso ou revascularização<sup>53</sup>.

Feocromocitoma: Com baixa prevalência na população de hipertensos (0,1 % a 0,6%), porém o seu diagnóstico e tratamento são extremamente importantes devido à dificuldade de se controlar a PA, a possibilidade de precipitar crise hipertensiva caso o tumor seja estimulado e a possibilidade do tumor ser maligno<sup>53</sup>. Tumores são diagnosticados na quarta e quinta década de vida, podendo ser encontrados em todas as idades e em ambos os sexos. A sua manifestação clínica pode ser como crises paroxísticas, porém em aproximadamente metade dos casos manifesta-se como HAR. A sintomatologia de cefaléia (60 a 90%), palpitações (50 a 70%) e sudorese (55 a 75%) e diarréia são os sintomas mais comuns, mas observam-se, aos exames complementares hiperglicemia, acidose láctica, hipocalemia (secundária a diarréia), hipercalcemia, aumento dos ácidos graxos livres circulantes, policitemia devido ao aumento da produção de eritropoietina pelas células tumorais, elevação das transaminases, enzimas pancreáticas e cardíacas, pela grave vasoconstrição e isquemia. Os níveis elevados de catecolaminas plasmáticas ou de seus metabólitos no sangue e na urina, como de metanefrinas livres, fracionadas, ácido vanilmandélico<sup>2</sup> também pela elevação dos níveis plasmáticos de dopamina<sup>32</sup> fazem parte do quadro. Os métodos de localização do feocromocitoma incluem tomografia computadorizada,

ressonância magnética nuclear, cintilografia e mapeamento com meta-iodo-benzil-guanidina<sup>52</sup> (MIBG). O tratamento definitivo é cirúrgico<sup>2</sup>.

Apnéia obstrutiva do sono (AOS): Caracterizada por esforço respiratório aumentado e preservado pela oclusão parcial ou completa das vias aéreas superiores, é um achado comum em 40% dos pacientes com HAR<sup>54</sup>. A MAPA não demonstra a queda fisiológica noturna com a variação do ritmo circadiano; a polissonografia com presença de vários episódios de apnéia e hipóxia, durante o ciclo de sono<sup>55</sup>. As alterações hemodinâmicas agudas que podem ocorrer são hipertensão sistêmica e pulmonar, aumento da pré-carga ventricular e diminuição do débito cardíaco. O excesso da aldosterona e obesidade e AOS estão correlacionados. A estimulação da liberação da aldosterona pela gordura visceral, retenção excessiva de sódio estimulada por ativação simpática e hipóxia são possíveis mecanismos. 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 devido a ausência de relação de causa-efeito entre AOS e HAR. OS mesmos deveriam ser tratados com CPAP e mudança de estilo de vida (MEV) para perder peso<sup>56</sup>.

Doenças da tireóide: O hipertireoidismo leva ao aumento da frequência cardíaca e do inotropismo, elevando a pressão arterial, em consequência à elevação hormonal<sup>80</sup>. Na maioria dos pacientes, a terapia anti-tireoideana controla a hipertensão. O hipotireoidismo (8% da população) é freqüentemente acompanhado por disfunção endotelial, disfunção cardíaca, aumento da resistência vascular e grande prevalência de hipertensão arterial; seu tratamento pode levar à normalização da pressão arterial, mas em alguns pacientes, pelo enrijecimento aórtico, esse sucesso terapêutico pode não ocorrer<sup>57</sup>.

Doença parenquimatosa renal (DPR): Insuficiência renal crônica é uma causa comum de HAR e uma consequência de inadequado controle da PA. Retenção de líquido, ativação excessiva do SRAA e uso de medicamentos concomitantes, tais como anti-inflamatórios não hormonais (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 Crockroft-Gault, que leva em consideração a idade, o sexo e o peso, apresentada a seguir<sup>12</sup>. 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<sup>12</sup>.

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

Coarctação da aorta: Representa uma forma rara de hipertensão em crianças e adultos jovens. O diagnóstico geralmente é evidente no exame físico. Um murmúrio médio-sistólico, 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<sup>14</sup>.

## Conclusões

Não obstante que uma parte dos pacientes que não atingem a meta de controle pressórico estabelecida no VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, o desconhecimento fisiopatológico da hipertensão também contribui para a ineficácia de tratamento.

O efetivo manejo da hipertensão arterial contribui para a redução da morbi-mortalidade, e como visto quanto mais baixas as cifras pressóricas, menor é a incidência de lesões de órgão alvo. Dessa forma, o estabelecimento diagnóstico de HAR no paciente é de grande valia para se traçar uma estratégia eficaz no seu controle pressórico, visando atingir as metas estabelecidas. O diagnóstico preciso da HAR requer uma cuidadosa avaliação do paciente e exclusão de fatores associados com a pseudo resistência.

Percorridos os passos de estratificação e tratamento do paciente, o objetivo de compensar todos os mecanismos que contribuem para a elevação da pressão arterial deve ser atingido. O controle do excesso de volemia, além de contribuir para controle pressórico, ajuda a evitar a retro-alimentação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, permitindo assim atingir as metas, e melhorar a qualidade de vida do paciente, reduzindo as lesões de órgão alvo

## Referências

1. Kannel WB. Hypertension as a risk factor for cardiac events--epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 21(2): S27-37.
2. Nobre F. VI Brazilian Guidelines in arterial hypertension. *Rev hiper*. 2010; 13(1).
3. Kannel WB. 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): 205-10.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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): 1903-13.
5. Kannel WB. 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): 205-10.
6. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I-sphygmomanometry: factors common to all techniques. *Bmj*. 2001a;322(7292):981-5.
7. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(5): 429-33; 424-8.

8. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens.* 1998;16(12Pt2): 1871-8.
9. Ubaid-Girioli S, Ferreira-Melo SE, Souza LA, Nogueira EA, Yugar-Toledo JC, Coca A, 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): 770-4.
10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(9): 1751-62.
11. Kaplan NM. Resistant hypertension: what to do after trying 'the usual'. *Geriatrics.* 1995;50(5): 24-5.
12. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistent Hypertension: An overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardio.* 2008;52(22): 1749-57.
13. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008 ;117(25): 510-26.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, 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): 2560-72.
15. Calhoun DA, Zaman MA, Nishizaka MK. Resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2002a;4(3): 221-8.
16. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens.* 2005;23(8): 1441-4.
17. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA. 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): CR403-9.
18. Almeida F. Hipertensão Arterial Refratária. Programa de Educação Continuada da SBC. 2003; 1(6).
19. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Aban I, Oparil S, et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2008a;51(2): 339-44
20. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med.* 1985 ;312(24): 1548-51.
21. Zweifler AJ, Shahab ST. Pseudohypertension: a new assessment. *J Hypertens.* 1993;11(1): 1-6.
22. Ernst ME, Bergus GR. Noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: overview of technology and clinical applications. *Pharmacotherapy.* 2002;22(5): 597-612.
23. Bane C, Hughes CM, McElnay JC. The impact of depressive symptoms and psychosocial factors on medication adherence in cardiovascular disease. *Patient Educ Couns.* 2006; 60(2): 187-93.
24. Gavras HP. Issues in hypertension: drug tolerability and special populations. *Am J Hypertens.* 2001;14(7 Pt 2): 231S-236S.
25. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension.* 2006;47(3): 345-51.

26. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med.* 1991;151(9): 1786-92.
27. Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, McBride W, Kim AS, Wells PJ, et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med.* 1990;12(12): 897-903.
28. Taler SJ. Treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2005;7(5): 323-9.
29. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153(4): 477-84.
30. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception.* 2003;67(1): 19-24.
31. Esler MD, Lambert GW, Ferrier C, Kaye DM, Wallin BG, Kalff V, et al. Central nervous system noradrenergic control of sympathetic outflow in normotensive and hypertensive humans. *Clin Exp Hypertens.* 1995;17(1-2): 409-23.
32. Bravo EL. Phenylpropanolamine and other over-the-counter vasoactive compounds. *Hypertension.* 1988;11(3 Pt 2): 117-10.
33. Cushman WC. Alcohol consumption and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001;3(3): 166-70.
34. Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54(5): 328-32.
35. Thadhani R, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WC, Rimm EB. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med.* 2002;162(5): 569-74.
36. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens.* 1995 ;8(2): 189-92.
37. Benowitz NL, Hansson A, Jacob P 3rd. Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. *Hypertension.* 2002;39(6): 1107-12.
38. Moreno H Jr, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol.* 1998;275(3 Pt 2): H1040-5.
39. Tanus-Santos JE, Toledo JC, Cittadino M, Sabha M, Rocha JC, Moreno H Jr. Cardiovascular effects of transdermal nicotine in mildly hypertensive smokers. *Am J Hypertens.* 2001;14(7 Pt 1): 610-4.
40. Yugar-Toledo JC, Tanus-Santos JE, Sabha M, Sousa MG, Cittadino M, Tacito LH, et al. Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. *Chest.* 2004;125(3): 823-30.
41. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14(6 Pt 1): 491-503.
42. Haddy FJ. Role of dietary salt in hypertension. *Life Sci.* 2006 ;79(17): 1585-92.
43. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens.* 1997;10(5 Pt 2): 49S-55S.
44. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2001;14(6 Pt 2): 103S-115S.
45. Rocchini AP. Obesity hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15(2 Pt 2):50S-52S.

46. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999; 60(5-6):401-5.
47. Akpunonu BE, Mulrow PJ, Hoffman EA. Secondary hypertension: evaluation and treatment. *Dis Mon*. 1996; 42(10): 609-722.
48. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002b ;40(6): 892-6.
49. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007b;9(1):19-24.
50. Rayner BL. Screening and diagnosis of primary aldosteronism. *Cardiovasc J S Afr*. 2002;13(4): 166-70.
51. oung MJ. Mechanisms of mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(2): 174-80.
52. Kloner RA, Textor SC, Tavel ME. Renovascular hypertension: problems in evaluation and management. *Chest*. 2002;121(3): 964-8.
53. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(3): 239-44.
54. Silverberg DS, Oksenberg A, 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):1319-25.
55. Smith ML, Niedermaier ON, Hardy SM, Decker MJ, Strohl KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *J Auton Nerv Syst*. 1996;56(3): 184-90.
56. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12): 2271-7.
57. Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney*. 2006;Int 69(6): 967-73.

---

**Endereço para correspondência**

Universidade Estadual de Santa Cruz  
Campus Soane Nazaré de Andrade  
km 16 Rodovia Ilhéus-Itabuna  
Ilhéus-Bahia  
CEP 45662-900.

Recebido em 23/03/2010

Aprovado em 17/06/2011