



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

ANA FLÁVIA DE SOUZA MOURA

HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE NA BAHIA: PREVALÊNCIA,
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SALVADOR-BAHIA

2020

ANA FLÁVIA DE SOUZA MOURA

HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE NA BAHIA: PREVALÊNCIA, CARACTERÍSTICAS
SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Dissertação apresentada ao curso de Pós
Graduação em Medicina e Saúde
Humana da Escola Bahiana de Medicina
e Saúde Pública para obtenção do título
de Mestre em Medicina e Saúde
Humana

ORIENTADORA: PROFA. DRA. CONSTANÇA MARGARIDA SAMPAIO CRUZ

SALVADOR-BAHIA

2020

ANA FLÁVIA DE SOUZA MOURA

**“HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE NA BAHIA: prevalência,
características sociodemográficas e clínicas”**

Dissertação apresentada à
Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública, como requisito
parcial para a obtenção do Título de
Mestre em Medicina e Saúde
Humana.

Salvador, 28 de maio de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Edison Régio de Moraes Souza
Doutor em Medicina (Nefrologia)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ

Prof. Dr. José Andrade Moura Júnior
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Clínica Senhor do Bonfim, CSB

Profa. Dra. Ana Cristina Oliveira Andrade Dourado
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Ao meu companheiro de vida, Moura Neto, meu exemplo de determinação e superação, por me incentivar na busca constante pelo crescimento pessoal e profissional. Esta conquista é totalmente dedicada a você!

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido, **José A. Moura Neto**, por todos os ensinamentos e oportunidades oferecidas, meu maior incentivador para mergulhar neste projeto.

À **Prof. Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz**, pelas orientações, confiança e, principalmente, pela humanidade com que conduziu toda essa jornada.

Ao **Prof. Dr. José Andrade Moura Junior**, pela disponibilidade e apoio desde os tempos da faculdade.

Aos meus pais, **Wilson e Zilma**, por, à sua maneira, me fazerem sentir especial.

Por fim, ao meu filho **Thor**, dono do sorriso que desperta em mim uma força capaz de superar qualquer dificuldade.

*“A imaginação é metade da doença;
a tranquilidade é a metade do remédio;
e a paciência é o primeiro passo para a cura.”*

Ibn Sina

RESUMO

Introdução: A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) atinge cerca de 36 milhões de brasileiros. Estima-se que 10 a 20% destes sejam portadores de Hipertensão Arterial Resistente (HAR). Estes pacientes tendem a apresentar maior risco de lesões de órgãos-alvo precoces e eventos cardiovasculares. **Objetivo:** Estimar a prevalência de HAR em um ambulatório na Bahia, além de descrever as características sociodemográficas e clínicas destes pacientes e identificar possíveis fatores associados a HAR. **Método:** Coleta de dados a partir de prontuários de pacientes hipertensos, em uso de anti-hipertensivos orais (AHO) em doses otimizadas, consecutivamente atendidos no ambulatório de Clínica Médica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), no período de Março de 2014 a Dezembro de 2014. **Resultados:** Dos 104 pacientes da amostra, 75,7% eram do sexo feminino e 54,8% eram afrodescendentes. A média de idade foi de 61,7 anos (DP \pm 10,1). A prevalência de HAR foi 31,7%. No grupo HAR, 63,6% tinham diabetes, contra 32,4% do grupo HAS. Entre os hipertensos resistentes, 51,5% apresentaram dislipidemia. Com relação ao esquema terapêutico, 75,8% do grupo HAR e 51,4% do grupo HAS usavam estatina. 90,9% dos pacientes com HAR faziam uso de bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e 66,7% faziam uso de bloqueador do canal de cálcio (BCC). No grupo HAR, 75,8% fazia uso de betabloqueador, contra 25,4% do grupo HAS. **Conclusão:** A prevalência de HAR foi superior à descrita na literatura mundial, o que pode estar associado ao elevado percentual de afrodescendentes na população da Bahia. Afrodescendência, diabetes e lesão renal parecem estar associadas a HAR.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial Sistêmica. Hipertensão Arterial Resistente. Prevalência. Hipertensão. Anti-hipertensivos orais.

ABSTRACT

Introduction: High Blood Pressure (HBP) affects about 36 million people in Brazil. It is estimated that 10% to 20% of them have resistant hypertension. These patients tend to have a higher risk of early target organ lesions and cardiovascular events. **Objective:** To estimate the prevalence of resistant hypertension in an outpatient clinic in Bahia, in addition to describing the sociodemographic and clinical characteristics of these patients and identifying possible factors associated with resistant hypertension. **Materials and Methods:** Data collection from medical records of hypertensive patients, using drugs in optimized doses, consecutively attended at the internal medicine outpatient clinic of the Escola Bahiana de Medicina (EBMSP), from March 2014 to December 2014. **Results:** Of the 104 patients in the sample, 75.7% were female and 54.8% were afrodescendants. The mean age was 61.7 years (SD \pm 10.1). The prevalence of resistant hypertension was 31.7%. In the resistant hypertensive patient group 63,6% had diabetes, compared to 32.4% in the HBP group. Between resistant hypertensive patients 51,5% presented dyslipidemia. Regarding the therapeutic regimen, 75.8% of the resistant hypertensive patient group and 51.4% of the HBP group used statins. 90.9% of patients with resistant hypertension used angiotensin receptor blocker (ARB) and 66.7% used calcium channel blockers. In the resistant hypertensive patient group, 75.8% used beta-blockers, against 25.4% of the HBP group. **Conclusion:** The prevalence of resistant hypertension in Bahia was higher than that described in the literature, which may be associated with the high percentage of afrodescendants in this state. Afrodescendence, diabetes and kidney damage are probably associated with resistant hypertension.

Keywords: High Blood Pressure. Resistant Hypertension. Hypertension. Prevalence. Anti-hypertensive drugs.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC: American College of Cardiology
AHA: American Heart Association
AHO: anti-hipertensivos orais
AINE: anti-inflamatório não esteróides
AVE: acidente vascular encefálico
BCC: bloqueador do canal de cálcio
BRA: bloqueador do receptor de angiotensina
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
CPAP: Continuous Positive Airway Pressure
DCV: doença cardiovascular
DM: diabetes mellitus
DP: desvio padrão
DRC: doença renal crônica
ECO: ecocardiograma
EUA: Estados Unidos da América
HA: hipertensão arterial
HAB: hipertensão do avental branco
HAR: hipertensão arterial resistente
HAS: hipertensão arterial sistêmica
HDL-c: high density lipoprotein cholesterol
HVE: hipertrofia ventricular esquerda
IAM: infarto agudo do miocárdio
iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC: índice de massa corpórea
LDL-c: low density lipoprotein cholesterol
LOA: lesão de órgão alvo
MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial

MRPA: monitorização residencial da pressão arterial

PA: pressão arterial

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

SAHOS: síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono

SUS: Sistema Único de Saúde

TFG: taxa de filtração glomerular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo primário	13
2.2 Objetivos secundários	14
2.3 Hipóteses	14
3. REVISÃO DE LITERATURA	14
4. MATERIAIS E MÉTODOS	21
4.1 Desenho do estudo	21
4.2 Seleção da população	21
4.3 Período do estudo	21
4.4 Critérios de inclusão	21
4.5 Critérios de exclusão	22
4.6 Cálculo do tamanho amostral	22
4.7 Variáveis analisadas	22
4.8 Protocolo de coleta de dados	22
4.9 Definições adotadas para as principais variáveis dependentes e independentes	24
4.10 Considerações éticas	24
4.11 Financiamento	24
4.12 Análise estatística	25
5. RESULTADOS	25
6. DISCUSSÃO	33
6.1 Limitações e Perspectivas	37
7. CONCLUSÕES	37
8. REFERÊNCIAS	38
ANEXOS	48

1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é definida como pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90mmHg¹⁻³. Cerca de 36 milhões de brasileiros são diagnosticados com HAS⁴. Essa prevalência aumenta com a idade, representando 35% da população com mais de 40 anos⁵ e cerca de 60% da população com mais de 60 anos⁴.

Estudos sugerem que menos da metade dos pacientes hipertensos conseguem manter um adequado controle pressórico⁶⁻⁹. Os pacientes que não alcançam a PA alvo, a despeito do uso de doses apropriadas de três anti-hipertensivos orais (AHO), incluindo um diurético, assim como aqueles que fazem uso de quatro AHO, independente do controle pressórico, são considerados portadores de Hipertensão Arterial Resistente (HAR)¹⁰⁻¹².

O diagnóstico de HAR verdadeira depende da garantia de adesão do paciente à terapia anti-hipertensiva, bem como da exclusão do diagnóstico de Hipertensão do Avental Branco (HAB), ambas consideradas causas de pseudorrefratariedade^{11,13,14}.

Estima-se que 10% a 20% dos hipertensos sejam portadores de HAR. Este grupo de pacientes tendem a apresentar maior incidência de lesões de órgãos-alvo precoces e eventos cardiovasculares quando comparados aos hipertensos controlados^{8,15}. Sendo assim, a observação da prevalência de HAR e possíveis fatores associados, bem como o conhecimento das características clínicas e sociais dos pacientes atendidos em nosso ambiente de trabalho são facilitadores do acompanhamento multidisciplinar adequado e intensivo destes pacientes, tanto no tratamento farmacológico, quanto no que diz respeito às medidas higienodietéticas, como: redução da ingestão de sódio, reeducação alimentar visando dieta equilibrada e perda ponderal, prática de exercício físico moderado e redução na ingestão de álcool.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Estimar a prevalência de Hipertensão Arterial Resistente dentre os pacientes de clínica médica em um ambulatório docente-assistencial na Bahia.

2.2 Objetivos secundários

1. Descrever as características sociodemográficas e clínicas de pacientes portadores de Hipertensão Arterial Resistente na Bahia.
2. Identificar possíveis fatores associados a Hipertensão Arterial Resistente.

2.3 Hipóteses

De acordo com os objetivos específicos desse estudo, as seguintes hipóteses foram elaboradas:

H₀: A prevalência de hipertensão arterial resistente na Bahia é maior do que a prevalência estimada na população brasileira.

H₁: A prevalência de hipertensão arterial resistente na Bahia é semelhante à prevalência estimada na população brasileira.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A HAS é uma condição clínica multifatorial e é considerada uma das principais causas de doença cardiovascular (DCV), a maior causa de morte no Brasil¹⁶. Frequentemente, está associada a alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, como rim, cérebro e coração, além de alterações metabólicas que aumentam o risco de eventos cardiovasculares e renais¹⁷.

As taxas de controle da PA são menores do que o desejado, embora mais da metade da população hipertensa esteja em uso de medicações anti-hipertensivas⁹. A HAR possui significativa prevalência entre os pacientes hipertensos e sua presença eleva o risco cardiovascular, em relação à HAS controlada¹⁸⁻²⁰.

3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

Definição

A HAS é definida como PAS igual ou maior que 140mmHg e/ou PAD igual ou maior que 90mmHg, de forma sustentada – segundo o 8º Joint de Hipertensão (JNC 8), a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial e a diretriz europeia (*European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*)¹⁻³. O protocolo proposto em 2017 pelo *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, entretanto, sugere

parâmetros mais baixos para a definição de HAS, considerando PAS \geq 130mmHg e/ou PAD \geq 80mmHg²¹. No Brasil, e na maioria dos países, utiliza-se a primeira definição, sendo a proposta pelo ACC/AHA pouco seguida.

Epidemiologia

Estudos recentes sugerem que a prevalência mundial de HAS varia entre 20-30%⁹. No Brasil, estima-se que 32,5% da população adulta seja hipertensa, o que corresponde a cerca de 36 milhões de brasileiros⁴. Se considerarmos somente a população idosa, a prevalência de HAS passa a ser de 60%⁴. Há também uma diferença epidemiológica entre os grupos étnicos; o estudo ELSA - Brasil (Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto) evidenciou prevalência de 30,3% de hipertensão na população branca contra 49,3% na população negra²².

A importância da HAS na saúde mundial se justifica não só pela alta prevalência, como pelas consequências associadas à PA persistentemente elevada. Dados de 2015 demonstraram que 69% dos casos de primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio (IAM) e 77% dos casos de acidente vascular encefálico (AVE) nos EUA ocorreram em pacientes hipertensos. No Brasil, a hipertensão é responsável por 50% das mortes por DCV²³.

De um modo geral, as taxas de mortalidade por causas cardiovasculares reduziram no mundo nos últimos anos. Entretanto, a mortalidade por HAS cresceu entre 2002 e 2009, tendendo a uma diminuição a partir de 2010. Entre 2000 e 2013, a mortalidade por HAS variou de 39/100.000 habitantes para 42/100.000 habitantes. No mesmo período, as taxas de doença isquêmica cardíaca caíram de 120,4/100.000 habitantes para 92/100.000 habitantes²⁴.

Fatores Associados

A HAS tem relação linear com a idade, sendo mais prevalente em idosos²⁵. Portanto, o aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, da população idosa no mundo pode explicar a alta prevalência desta condição clínica.

A elevada ingestão de sódio é considerada um dos principais fatores de risco para HAS. A dieta rica em sal impacta não apenas na PA, como também está associada a maior risco cardiovascular e renal^{26,27}. Estudos sugerem que, na maior parte do país, a ingestão diária de sódio por indivíduo supera o dobro do recomendado²⁸.

Sedentarismo, sobrepeso/obesidade, consumo excessivo e persistente de bebidas alcoólicas e raça negra são outros fatores de risco conhecidos para HAS²⁸⁻³².

Avaliação e Diagnóstico

A avaliação do paciente com suspeita de HAS deve incluir aferição da PA, avaliação do risco cardiovascular, investigação de possíveis causas secundárias e lesões de órgão-alvo

(LOA). A PA pode ser aferida no consultório ou fora dele, através da medição residencial da pressão arterial (MRPA) ou da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)³³⁻³⁵.

Todas as três formas de aferição, desde que realizadas da maneira correta, são válidas para avaliação da PA e diagnóstico de HAS. Não há superioridade entre os métodos, exceto o fato de que a MAPA é a única que permite avaliação da PA durante o sono. Para cada uma destas formas de aferição existem valores de referência específicos para diagnóstico de HAS (Tabela 1)².

É importante salientar que uma única aferição da PA no consultório não é capaz de diagnosticar o paciente como hipertenso. A elevação da PA precisa ser sustentada para que o diagnóstico seja confirmado.

Tabela 1: Parâmetros diagnósticos de HAS conforme o método de aferição da PA, segundo a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão.

Método de aferição	PAS	PAD
PA no consultório	≥ 140 mmHg	≥ 90 mmHg
MAPA		
Média nas 24h	≥ 130 mmHg	≥ 80 mmHg
Média na vigília	≥ 135 mmHg	≥ 85 mmHg
Média durante o sono	≥ 120 mmHg	≥ 70 mmHg
MRPA	≥ 135 mmHg	≥ 85 mmHg

Tratamento

O tratamento da HAS deve estimular mudanças no estilo de vida para todos os pacientes. A escolha do AHO deve objetivar a redução da mortalidade cardiovascular. Sendo assim, as principais drogas recomendadas para o esquema AHO são: diuréticos (especialmente tiazídicos), inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) ou bloqueador dos canais de cálcio (BCC)^{1-3,21}. Betabloqueadores têm menor benefício na redução da mortalidade por causas cardiovasculares³⁶⁻³⁸, enquanto vasodilatadores diretos e alfabloqueadores não têm vantagens comprovadas³⁹.

O inibidor direto da renina, conhecido como Alisquireno, atualmente não tem seu uso estimulado pelas principais diretrizes. Diversos estudos foram realizados com esta droga, porém grande parte deles não conseguiu demonstrar benefícios clínicos (cardiovasculares ou renais) satisfatório, apesar de reduzir PA e proteinúria em algumas combinações de AHO⁴⁰⁻⁴². Além disso, diversos estudos demonstraram efeitos adversos não fatais frequentes, como hipercalcemia, principalmente quando combinado com iECA/BRA, sendo contraindicado tal associação⁴³.

A 7ª Diretriz Brasileira de HAS, publicada em 2017, sugere que a escolha do tratamento seja baseada na classificação representada pela Tabela 2:

Tabela 2- Classificação da HAS segundo a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial

Classificação	PAS	PAD
Pré Hipertensão	121-139 mmHg	81-89 mmHg
HAS Estágio 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
HAS Estágio 2	160-179 mmHg	100-109 mmHg
HAS Estágio 3	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg

De acordo com essa diretriz, apenas mudanças no estilo de vida devem ser orientadas para pacientes pré-hipertensos, avaliando-se a necessidade de AHO individualmente. Para hipertensos grau 1 com risco cardiovascular leve a moderado, é recomendado mudança no estilo de vida por 90 dias. Em caso de PA persistentemente elevada após este período, deve-se iniciar AHO em monoterapia. Já nos pacientes com HAS grau 1 com risco cardiovascular elevado, HAS grau 2 e HAS grau 3, sugere-se iniciar duas classes diferentes de AHO, em doses baixas. Nos idosos, recomenda-se início mais precoce de AHO. A espironolactona deve ser usada apenas como 4ª droga².

Publicado em 2014, o JNC 8 traz recomendações semelhantes quanto ao tratamento anti-hipertensivo, porém com algumas peculiaridades relacionadas a idade e comorbidades associadas. Para a população idosa (≥ 60 anos), é recomendado início de AHO se PA ≥ 150x90mmHg, buscando como meta PA < 150x90mmHg. Ainda segundo o JNC 8, PAS < 140mmHg não oferece benefício adicional para esta faixa etária¹.

Para a população com idade entre 18 e 60 anos, o JNC 8 sugere o uso de AHO em casos com PA ≥ 140x90mmHg, com meta < 140x90mmHg, inclusive em pacientes com diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) e/ou Doença Renal Crônica (DRC). Nos pacientes

com DRC, deve-se incluir iECA ou BRA na combinação de AHO, porém o uso combinado destas duas drogas não é recomendado. Além disso, o JNC 8 sugere o uso de BCC e /ou tiazídicos no esquema terapêutico para pacientes negros¹.

3.2 Hipertensão Arterial Resistente

Definição e Fisiopatologia

Estima-se que mais da metade da população hipertensa no mundo esteja em uso de AHO³. No entanto, dados sugerem que apenas 27%-66% dos hipertensos alcancem as metas de PA preconizadas⁹. Aqueles em uso de três AHO em doses otimizadas de classes diferentes, sendo um deles um diurético, e que mantém a PA sem controle adequado, são considerados hipertensos resistentes. Também são incluídos neste grupo os pacientes em uso de quatro drogas AHO ou mais, independente do controle da PA¹⁰⁻¹². Já os pacientes em uso de cinco drogas ou mais são classificados como portadores de Hipertensão Arterial Refratária (HA refratária)⁴⁴.

Trata-se de duas classificações diferentes não apenas no conceito, mas principalmente na fisiopatologia. Embora ainda não totalmente conhecida, a fisiopatologia da HAR costuma estar associada a retenção sódica e volêmica inapropriada, apresentando-se com peptídeo natriurético cerebral frequentemente elevado. A HA refratária está mais associada a hiperestimulação do sistema nervoso simpático, não respondendo tão bem à terapia diurética como nos casos de HAR^{11,15}.

Epidemiologia

A HAR apresenta um pior prognóstico, com LOA precoce, além de maior risco cardiovascular, quando comparada a HAS controlada. Estima-se que cerca de 10-20% da população hipertensa tenha HAR^{6,7,15} e 5% destes apresentem HA refratária⁴⁴. Um estudo americano avaliou a prevalência de HAR entre mais de 470 mil pacientes hipertensos com mais de 17 anos e concluiu que 15,3% dos pacientes tratados se incluíam na definição de HAR⁴⁵.

O National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) avaliou cerca de 15 mil adultos voluntários não institucionalizados e concluiu que pouco menos de 6 mil eram hipertensos. Dos hipertensos tratados, 12,8% possuíam critérios para HAR⁴⁶.

Um estudo italiano de 2009, que envolveu 8299 pacientes hipertensos em uso de AHO, encontrou uma prevalência de HAR de 17,4%⁴⁷. Ainda, um outro estudo realizado na Inglaterra, com mais de 7 mil pacientes hipertensos em tratamento, demonstrou uma prevalência de HAR de 12%. Apenas 52% dos pacientes estudados tinham HAS controlada⁴⁸.

Avaliação e Diagnóstico

Alguns estudos sugerem que 50-80% dos hipertensos não aderem às medicações prescritas, seja total ou parcialmente^{8,13,49,50}. Por isso, para o diagnóstico de HAR verdadeira, é necessário garantir que a aferição da PA seja realizada de acordo com a técnica recomendada para cada método, afastar HAB e verificar a adesão terapêutica, a fim de excluir pseudorefratariedade^{11,13,14}.

A PA do consultório deve ser aferida com o paciente sentado, pernas descruzadas e pés apoiados no chão, após permanecer três a cinco minutos em repouso, em ambiente calmo. O paciente deve ser orientado a não conversar durante a aferição e deixar o braço apoiado na altura do coração, com a palma da mão na posição supina. Também é recomendado que o paciente não esteja com a bexiga cheia, não tenha realizado atividades físicas nos 60 minutos anteriores ou fumado nos 30 minutos anteriores e que não tenha ingerido bebidas alcoólicas ou contendo cafeína pouco tempo antes da consulta. Além disso, o manguito utilizado deve ser compatível com a circunferência do braço do paciente^{2, 33, 35}.

No caso da MRPA, deve-se realizar três aferições da PA pela manhã (antes do desjejum e das medicações) e três aferições à noite (antes do jantar), por cinco dias consecutivos. Outra opção é obter duas aferições em cada um desses horários por sete dias^{2, 34}.

Fatores Associados

Os principais fatores associados a HAR são maior sensibilidade ao sal, algumas substâncias exógenas (corticosteroides, AINEs, anticoncepcionais orais, imunossupressores, quimioterápicos, descongestionantes nasais, álcool, cocaína, entre outros), causas secundárias e estados de hipervolemia (DRC, dieta hipersódica, esquema terapêutico inadequado)^{7,52}. A HAR é mais comum entre pacientes sedentários, negros, com idade avançada, obesidade, DRC e DM^{7, 11}. Alguns estudos sugerem que cerca de 30% a 60% dos hipertensos resistentes apresentam HAB^{7, 8, 53}.

A HAB consiste em PA não controlada em aferição no consultório, porém, controlada em aferição domiciliar. Nestes casos, preferencialmente, a aferição domiciliar deve ser confirmada pela MAPA⁷. A HAB está associada a maior risco cardiovascular, mesmo quando diagnosticada em pacientes sem HAR⁵³.

Controlar estes fatores, através de mudanças no estilo de vida, parece ser ainda mais importante na HAR e é consenso em todas as principais diretrizes. Causas secundárias devem sempre ser investigadas em casos de HAR, sendo a mais comum a Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS)^{47, 55, 56}.

O papel da ingestão de sódio no controle da PA costuma ser pouco valorizado pelos pacientes, porém sua influência está bem demonstrada, principalmente entre pacientes com HAR⁵². A dieta rica em sódio resulta em maior resistência aos AHO⁵⁸. A forma mais eficaz de avaliar a adequada ingestão sódica é através da dosagem urinária de sódio na urina de 24h².

A obesidade está associada à retenção de sal, estimulação do sistema nervoso simpático e SAHOS, resultando, portanto, em resistência à terapia anti-hipertensiva e elevação da PA^{59,60}.

Tratamento

Assim como na HAS, o tratamento medicamentoso da HAR visa reduzir o risco cardiovascular. As drogas consideradas de primeira linha são as mesmas preconizadas para a HAS. De acordo com o I Posicionamento Brasileiro de HAR, publicado em 2012 pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, o esquema ideal para o tratamento da HAR é conhecido como “trio de ouro” e inclui iECA ou BRA, BCC e diurético tiazídico⁶¹⁻⁶³. A clortalidona deve ser o tiazídico de escolha, por apresentar ação anti-hipertensiva superior a hidroclorotiazida e meia-vida mais longa. Para os pacientes com TFG < 30mL/min, o diurético de escolha passa a ser a furosemida, preferencialmente em duas tomadas diárias⁶².

Nos casos com necessidade de esquema com quatro drogas, a espironolactona é a indicação com maior evidência científica, tendo demonstrado reduções significativas da PA em diversos estudos^{10,64}. O estudo PATHWAY-2, por exemplo, comparou a eficácia da espironolactona com o bisoprolol, doxazosina e placebo na redução da PA em pacientes portadores de HAR. Ao final de 12 meses de avaliação, o referido estudo demonstrou que a espironolactona foi superior às demais medicações analisadas⁶⁵. Anteriormente ao PATHWAY-2, o ASPIRANJT-EXT já havia concluído que a espironolactona contribui eficazmente para o controle da PA na HAR⁶⁶. A dose preconizada é de 25-50mg/dia. Nestes pacientes, deve-se ficar atento à hipercalemia e disfunção renal.

A escolha da quinta droga, quando necessária, é feita de forma empírica e individualizada, já que estas classes não possuem evidências sólidas quanto à redução do risco cardiovascular. Betabloqueadores, vasodilatadores diretos, agonistas de ação central e bloqueadores alfa 1 adrenérgicos são opções preconizadas para este uso⁶¹⁻⁶³.

Em todos os casos de HAR deve-se considerar a administração de uma medicação noturna (cronoterapia), orientado pela MAPA. A cronoterapia tem se mostrado uma medida eficaz na reversão do padrão não-dipper, reduzindo a morbimortalidade cardiovascular⁶⁷. Além disso, é imprescindível que sejam adotadas condutas que visem facilitar a adesão

terapêutica. A escolha de drogas que exigem menor frequência das doses e que costumam apresentar menores efeitos colaterais é determinante para o sucesso do tratamento.

Novas modalidades terapêuticas têm sido estudadas: uso de CPAP, denervação simpática renal, estimulação direta do seio carotídeo (sistema Rheos) e anastomose arteriovenosa ilíaca central (dispositivo coupler).

Até o momento, nenhuma destas possibilidades demonstrou superioridade quanto à eficácia em relação ao tratamento medicamentoso. Portanto, os AHO continuam sendo a terapia de escolha para a HAR, ficando as modalidades alternativas restritas para casos específicos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional descritivo analítico de corte transversal.

4.2 Seleção da população

Amostra de conveniência, do tipo sistemática, incluindo pacientes hipertensos, em uso de AHO em doses otimizadas, consecutivamente atendidos no ambulatório docente-assistencial de Clínica Médica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

Os dados foram coletados a partir de prontuários médicos e registrados em uma ficha previamente elaborada pelos estudantes de Iniciação Científica, Mestrandos e Doutorandos vinculados à EBMSP (em anexo).

4.3 Período do estudo

Os dados foram coletados no período de 01 de março de 2014 a 15 de dezembro de 2014, gerando um banco de dados. A revisão e análise deste banco de dados foi realizada no período de julho 2018 a março de 2019.

4.4 Critérios de inclusão

Pacientes hipertensos, maiores de 18 anos, acompanhados no ambulatório docente-assistencial de Clínica Médica da EBMSP.

4.5 Critérios de exclusão

Ausência de dados referentes ao tipo e quantidade de drogas utilizadas para controle de HAS, sobre o controle da pressão arterial e sobre a MRPA.

4.6 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi realizado através da fórmula: $N = Z^2 \times P \times Q/E^2$, sendo Z o nível de confiança, P a prevalência estimada, E a precisão desejada e Q uma constante (1-P).

Com valores de Z de 1,96 (considerando nível de confiança de 95%), prevalência de hipertensão arterial resistente de 10% e precisão desejada em 5%, a amostra necessária seria de 118 pacientes.

Previamente à conclusão da coleta de dados, foram analisados os dados com n amostral de 60 pacientes, onde foi constatado uma prevalência de HAR de 10%.

4.7 Variáveis Analisadas

Foram estudadas as seguintes variáveis: idade, gênero, etnia, estado civil, escolaridade, renda familiar, consumo de bebida alcoólica, tabagismo, prática de atividade física, número de AHO utilizados, classes de AHO utilizados, diagnóstico de diabetes mellitus, dislipidemia, passado de acidente vascular encefálico (AVE), passado de infarto agudo do miocárdio (IAM), diagnóstico clínico de angina, diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca, microalbuminúria, creatinina sérica, alterações no ecocardiograma (ECO), uso de estatina, circunferência abdominal, índice de massa corpóreo (IMC).

4.8 Protocolo de coleta de dados

Em consulta inicial foram coletados os dados relativos à anamnese e exame físico de todos os pacientes, inclusive a aferição da PA no consultório (PAC) em 3 momentos diferentes com intervalo mínimo de 5 minutos entre eles.

Em consulta de retorno foram extraídos os dados relativos aos resultados de exames complementares solicitados como dosagem de creatinina, eletrólitos, perfil lipídico e glicídico séricos e albuminúria.

Para todos os pacientes, foi solicitado a realização de MAPA ou MRPA. Os casos em que não foi possível realizar um destes métodos, foram orientados a aferir a PA em posto de

saúde, obtendo 2 registros pela manhã, antes do café da manhã, e 2 registros ao final do dia, antes do jantar, durante sete dias consecutivos e antecedentes à consulta.

A ficha utilizada para coleta dos dados encontra-se em anexo, ao final deste manuscrito (Anexo 1).

A tabela 3 demonstra como foram operacionalizados os dados do estudo.

Tabela 3. Operacionalização de Variáveis

VARIÁVEL	DESCRIÇÃO DO DADO COLETADO
Idade	valor registrado em anos
Gênero	masculino ou feminino
Etnia	branco, pardo ou negro (autorreferida)
Estado Civil	solteiro, casado, viúvo ou divorciado
Escolaridade	analfabeto, Fundamental Incompleto, Fundamental Completo, Ensino Médio Incompleto, Ensino Médio Completo, Superior Incompleto, Superior Completo
Renda Mensal	até 1 salário mínimo; 2 salários mínimos; 3 salários mínimos; 4 salários mínimos ou mais
Tabagismo	sim ou não (autorreferido)
Consumo de Bebida Alcoólica	sim ou não (autorreferido)
Peso	valor registrado em Kilograma
Altura	valor registrado em metro
PAS	valor registrado em mmHg
PAD	valor registrado em mmHg
Prática de Atividade Física	sim ou não (autorreferido)
Circunferência Abdominal	valor registrado em centímetros
Obesidade	sim ou não
MAPA ou MRPA	Normal ou alterado (descrito o tipo de alteração)
Tempo de diagnóstico de HAS	valor registrado em anos
Uso de AHO	regular ou irregular
Medicações em uso	Diurético; BRA; iECA; BCC; Betabloqueador; Estatina
Diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus	sim ou não
Dislipidemia	sim ou não
História prévia de IAM	sim ou não (autorreferido)

História prévia de AVE	sim ou não (autorreferido)
Diagnóstico prévio de Insuficiência Cardíaca	sim ou não
Colesterol Total	valor do exame em mg/dL
LDL-c	valor do exame em mg/dL
HDL-c	valor do exame em mg/dL
Triglicérides	valor do exame em mg/dL
Creatinina	valor do exame em mg/dL
Albuminúria	valor do exame em mg/g
Glicemia de Jejum	valor do exame em mg/dL
Ecocardiograma e data da realização	Normal ou alterado (descrito o tipo de alteração)

4.9 Definições adotadas para as principais variáveis dependentes e independentes

- Hipertensão Arterial Sistêmica: pressão arterial sistólica maior ou igual a 140mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90mmHg.

- Hipertensão Arterial Resistente: pacientes hipertensos não controlados, em uso de 3 anti-hipertensivos orais, em doses otimizadas, incluindo um diurético, ou pacientes hipertensos em uso de 4 ou mais anti-hipertensivos orais, em doses otimizadas, independente do controle pressórico.

- Obesidade: pacientes que apresentaram $IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$.

- Afrodescendência: autorreferida de maneira dicotômica pelo paciente: sim ou não.

Para as variáveis Insuficiência Cardíaca e Diabetes Mellitus, foi considerado diagnósticos pré-existentes. Nenhum paciente foi submetido a investigação diagnóstica para estas comorbidades durante a coleta de dados.

4.10 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da EBMSP, Salvador, Bahia, com certificado de aprovação por este CEP, CAAE: 93994518.0.0000.5544, sob o parecer 3.028.442 e norteado pelas recomendações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

O anonimato dos pacientes foi preservado, sem exposição de nomes, iniciais ou mesmo matrícula que possam identificá-los no banco de dados e nos demais materiais relacionados à pesquisa.

4.11 Financiamento

Os custos previstos no presente estudo foram subsidiados com recursos próprios.

4.12 Análise estatística

Para a construção do banco de dados e as análises necessárias foi utilizado o programa SPSS® para Windows v.21.0.

Estatística descritiva foi utilizada para cálculo de medidas de tendência central e de dispersão das variáveis quantitativas estudadas bem como das frequências das variáveis categóricas. Os testes de Shapiro-Wilk e de Kolmogorov-Smirnov foram utilizados a fim de checar o tipo de distribuição das variáveis estudadas. O teste de Quiquadrado foi utilizado para comparação de proporções e o teste T de Student foi utilizado para comparação de médias para variáveis com distribuição gaussiana.

Para a realização da regressão logística multivariada foi utilizado o método “backward stepwise”. A seleção das variáveis a serem incluídas na regressão foi baseada nos seguintes critérios:

- $p < 0,10$ na comparação dos grupos (HAS x HAR) e
- plausibilidade biológica

O nível de significância adotado nos testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

Inicialmente, foram selecionados 183 prontuários. Entretanto, 47 destes prontuários foram excluídos por falta de informações sobre medidas residenciais da pressão arterial e 32 pela informação incompleta a cerca das classes de anti-hipertensivos, permanecendo para este estudo um total de 104 prontuários médicos.

Na amostra estudada, dos 104 pacientes, 75,7% era do sexo feminino e a média de idade foi de 61,7 anos (DP $\pm 10,1$). Mais da metade dos pacientes (54,5%) tinham uma renda familiar mensal de até 1 salário mínimo. Apenas 7 pacientes (6,9%) referiram renda familiar mensal de 4 salários mínimos ou mais. A maioria dos indivíduos era afrodescendente, correspondendo a 54,8% da amostra, e referiram não praticar qualquer atividade física (62,5%). Apenas 37 pacientes (35,6%) relataram consumo de bebidas alcoólicas e 25% referiu tabagismo (Tabela 4).

Tabela 4: Características sociodemográficas da amostra

Variáveis	N(%)
Sexo	
Feminino	78(75,7)
Masculino	26(24,3)
Escolaridade	
Analfabeto	9(7,9)
1º grau incompleto	51(49,5)
2º grau incompleto	17(15,8)
2º grau completo	27(26,7)
Renda familiar	
Um salário	57(54,5)
Dois salários	29(28,7)
Três salários	11(9,9)
Quatro salários	7(6,9)
Estado civil	
Casado	49(47,1)
Viúvo	16(15,7)
Solteiro	28(27,5)
Separado/Divorciado	11(9,8)
Afrodescendente	
Não	47(45,2)
Sim	57(54,8)
Tabagismo ativo	
Não	78(75,0)
Sim	26(25,0)
Consumo de bebidas alcoólicas	
Não	67(64,4)
Sim	37(35,6)
Prática de atividade física	
Não	65(62,5)
Sim	39(37,5)

O IMC médio encontrado na amostra foi 26,9Kg/m² (DP ±3,2) e a circunferência abdominal média foi 99,3cm (DP ±25,4). A PAS média da amostra foi 144,7mmHg (DP ±25,5), enquanto a PAD média foi 87,5mmHg (DP ±12,9). O tempo médio de diagnóstico de HAS foi 6,7 anos (DP ±2,4) e número de AHO utilizados foi, em média, 2,2 (DP ±1,0), com 64,4% dos pacientes em uso de até 2 drogas. Em relação às variáveis marcadoras de lesão renal, a taxa média de microalbuminúria foi 17,8mg/g (DP ±19) e a creatinina sérica média foi 1,0mg/dL (DP ±0,2). Estas variáveis estão descritas nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5: Dados clínicos e laboratoriais da amostra.

Variáveis	Média ± Desvio padrão
Idade (anos)	61,7 ± 10,1
LDL-c (mg/dL)	128,2 ± 27,7
HDL-c (mg/dL)	60,9 ± 4,4
Triglicérides (mg/dL)	150,5 ± 28,4
Glicemia (mg/dL)	99,6 ± 25,3
Circunferência abdominal (cm)	99,3 ± 25,4
IMC (Kg/m ²)	26,9 ± 3,2
PAS (mmHg)	144,7 ± 25,5
PAD (mmHg)	87,5 ± 12,9
Peso (Kg)	73,7 ± 15,8
Altura (m)	1,58 ± 0,1
Albuminúria (mg/g)	17,8 ± 19,0
Creatinina sérica (mg/dL)	1,0 ± 0,2
Tempo de diagnóstico (anos)	6,7 ± 2,4
Número drogas antihipertensivas	2,2 ± 1,0

IMC: Índice de Massa Corpórea ; PAS: Pressão Arterial Sistólica;
PAD: Pressão Arterial Diastólica

Dos 104 pacientes avaliados, 44 apresentavam diagnóstico prévio de diabetes mellitus (42,3%) e 48,1% de dislipidemia. Apenas 11 pacientes eram portadores de insuficiência cardíaca (10,6%) e 8 possuíam história prévia de AVE (7,8%). Passado de IAM e angina foi relatado por 11,5% e 21,4% dos pacientes estudados, respectivamente. A maioria dos indivíduos não apresentou alterações ao ECO (65,4%). Dentre as alterações diagnosticadas, 14 pacientes (13,5%) evidenciaram hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), 12,5% tinham sinais de isquemia e 9 pacientes (8,7%) apresentaram disfunção diastólica (Tabela 6).

Tabela 6: Características clínicas da amostra.

Variáveis	N(%)
Dislipidemia	
Não	54(51,9)
Sim	50(48,1)
Diabetes	
Não	60(57,7)
Sim	44(42,3)
Angina	
Não	81(77,9)
Sim	22(21,4)
Infarto Agudo do miocárdio	
Não	92(88,5)
Sim	12(11,5)
Acidente Vascular Encefálico	
Não	96(92,2)
Sim	8(7,8)
Insuficiência cardíaca	
Não	93(89,4)
Sim	11(10,6)
Uso de Estatina	
Não	42(40,8)
Sim	62(59,2)
Microalbuminúria positiva	
Não	97(93,3)
Sim	7(6,7)
Uso de até 2 drogas	
Não	37(35,6)
Sim	67(64,4)
Ecocardiograma	
Sem alterações	68(65,4)
Hipertrofia VE	14(13,5)
Sinais de isquemia	13(12,5)
Disfunção diastólica alterada	9(8,7)
Uso de pelo menos 3 drogas incluindo diurético	
Não	70(67,3)
Sim	34(32,7)
Uso de 4 drogas hipertensivas	
Não	92(88,5)
Sim	12(11,5)
HAR	
Não	71(68,3)
Sim	33(31,7)

A maioria dos pacientes tinham diurético (57,7%) e BRA (57,7%) em seu esquema anti-hipertensivo. O percentual de pacientes que faziam uso de BCC e betabloqueadores foi semelhante (39,4% e 41,3%, respectivamente). Apenas uma pequena parte da amostra tinha iECA como um dos AHO utilizados (18,3%). O uso de estatina foi constatado em 62

pacientes da amostra (59,2%). A Tabela 7 resume a frequência de uso dos AHO nos esquemas terapêuticos.

Tabela 7: Esquema anti-hipertensivo da amostra conforme classes das drogas.

Variáveis	N(%)
Uso de betabloqueador	
Não	61(58,7)
Sim	43(41,3)
Uso de diurético	
Não	44(42,3)
Sim	60(57,7)
Uso de BCC	
Não	63(60,6)
Sim	41(39,4)
Uso de iECA	
Não	85(81,7)
Sim	19(18,3)
Uso de BRA	
Não	44(42,3)
Sim	60(57,7)

BCC: Bloqueador do canal de cálcio ; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina ;
BRA: Bloqueador do receptor de angiotensina.

A prevalência de HAR aparente encontrada nesta amostra foi de 31,7% (33 pacientes). Neste grupo de 33 pacientes, 84,8% eram do sexo feminino e 72,7% eram afrodescendentes. A média de idade foi de 62,2 anos (DP \pm 9,6). Apenas 3 pacientes (9,1%), do grupo relataram tabagismo e 36,4% referiram consumir bebidas alcoólicas. A maioria dos pacientes não praticavam atividade física (66,7%). A Tabela 8 descreve, comparativamente, as características sociodemográficas do grupo com HAS e com HAR.

Tabela 8: Comparação entre características sociodemográficas de pacientes portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica e Hipertensão Arterial Resistente

Variáveis	GRUPO HAS N (%) t=71	GRUPO HAR N (%) t=33	p-valor*
Sexo			0,106**
Feminino	51(71,4)	28(84,8)	
Masculino	20(28,6)	5(15,2)	
Escolaridade			0,385
Analfabeto	4(5,8)	4(12,5)	
1º grau incompleto	37(52,2)	14(43,8)	
2º grau incompleto	10(13,0)	8(21,9)	
2º grau completo	20(29,0)	7(21,9)	
Renda familiar			0,915
Um salário	38(53,5)	18(56,7)	
Dois salários	20(28,2)	9(30,0)	
Três salários	8(11,3)	3(6,7)	
Quatro salários	5(7,0)	3(6,7)	
Estado civil			0,801
Casado	31(43,5)	18(54,5)	
Viúvo	12(17,4)	4(12,1)	
Solteiro	20(29,0)	8(24,2)	
Separado/Divorciado	8(10,1)	3(9,1)	
Afrodescendente			0,012
Não	38(53,5)	9(27,3)	
Sim	33(46,5)	24(72,7)	
Tabagismo			0,008**
Não	48(67,6)	30(90,9)	
Sim	23(32,4)	3(9,1)	
Consumo de bebidas alcoólicas			0,909
Não	46(64,8)	21(63,6)	
Sim	25(35,2)	12(36,4)	
Prática de atividade física			0,550
Não	43(60,6)	22(66,7)	
Sim	28(39,4)	11(33,3)	

*Teste Qui-quadrado **Teste exato de Fisher t: total de pacientes no grupo

Quando comparados os dois grupos, a PAS média no grupo HAR foi 145,7mmHg (DP \pm 27,4), contra 142,7mmHg (DP \pm 27,1) no grupo HAS. A PAD média entre os hipertensos resistentes foi 87,7mmHg (DP \pm 13,2) e 87,1mmHg (DP \pm 12,3) entre os portadores de HAS. A circunferência abdominal média foi de 101,6cm (DP \pm 20,6) no grupo HAR e 98,2cm ((DP \pm 27,4) no grupo HAS. O IMC médio foi 27,6Kg/cm² (DP \pm 3,0) e 26,6Kg/m² (DP \pm 3,2) nos grupos HAR e HAS, respectivamente. A microalbuminúria média na amostra com HAR foi 21,9mg/g (DP \pm 27) contra 15,9mg/g (DP \pm 13,7) nos pacientes com HAS, e a creatinina sérica média foi 1,1mg/dL (DP \pm 0,2) no grupo HAR e 1,0mg/dL (DP \pm 27,4) no grupo HAS. Dentre

estas variáveis, apenas a creatinina sérica apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0,019$). Na tabela 9 estão descritos os resultados acima citados.

Tabela 9: Comparação dos dados clínicos e laboratoriais entre portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica e Hipertensão Arterial Resistente.

Variáveis	Média ± DP*		p-valor**
	GRUPO HAS t=71	GRUPO HAR t=33	
Idade (anos)	61,5 ± 10,4	62,2 ± 9,6	0,929
LDL-c (mg/dL)	128,6 ± 28,8	127,3 ± 25,5	0,918
HDL-c (mg/dL)	60,9 ± 4,7	60,9 ± 3,7	0,875
Triglicérides (mg/dL)	148,7 ± 23,9	154,4 ± 36,3	0,328
Glicemia (mg/dL)	98,5 ± 27,3	101,9 ± 20,2	0,169
Circunferência abdominal (cm)	98,2 ± 27,4	101,6 ± 20,6	0,196
IMC (Kg/m ²)	26,6 ± 3,2	27,6 ± 3,0	0,126
PAS (mmHg)	145,7 ± 27,4	142,7 ± 21,1	0,947
PAD (mmHg)	87,7 ± 13,2	87,1 ± 12,3	0,874
Peso (Kg)	73,2 ± 15,6	74,9 ± 16,3	0,843
Altura (m)	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,871
Albuminúria (mg/g)	15,9 ± 13,7	21,9 ± 27,0	0,730
Creatinina sérica (mg/dL)	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,019
Tempo de diagnóstico (anos)	6,9 ± 2,2	6,4 ± 2,8	0,133
Número drogas antihipertensivas	1,6 ± 0,5	3,4 ± 0,5	0,000

*Desvio padrão **Teste T de Student (são médias)

IMC: Índice de Massa Corpórea; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; t: total de pacientes no grupo

Com relação às características clínicas, 63,6% do grupo HAR tinha diagnóstico de DM, enquanto apenas 32,4% do grupo HAS teve essa mesma comorbidade ($p=0,003$). Dislipidemia foi diagnosticada em 17 pacientes (51,5%) do grupo HAR. O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi encontrado em 15,2% dos portadores de HAR, Seis (18,2%) relataram passado de angina e três (9,1%) referiram IAM prévio, neste mesmo grupo. Ao ECO, foi evidenciado HVE em 12,1% do grupo HAR, contra 9,9% do grupo HAS, enquanto disfunção diastólica foi identificada em 8,5% do grupo HAS e 18,2% do grupo HAR. A grande maioria dos pacientes no grupo HAR fazia uso de estatina (75,8%). No grupo HAS, este percentual foi de 25,4%.

Quanto ao esquema de AHO, em 75,8% dos casos de HAR o betabloqueador estava presente. Já no grupo HAS, apenas 25,4% destes pacientes faziam uso desta droga. Diuréticos e BRA foram os AHO mais utilizados nos dois grupos (90,9% e 81,8% no grupo HAR e 42,3% e 46,5% no grupo HAS, respectivamente). Os BCC apareceram como um dos AHO em 66,7% dos esquemas terapêuticos dos pacientes com HAR e em 26,8% do grupo HAS. O uso de betabloqueador esteve presente em 75,8% dos portadores de HAR, contra apenas 25,4% do

grupo HAS ($p=0,000$). O número médio de AHO utilizados por pacientes com HAR foi de 3,4 drogas ($DP \pm 0,5$). Os dados clínicos avaliados nos dois grupos estão resumidos na tabela 10.

Tabela 10: Comparação entre características clínicas de pacientes portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica e Hipertensão Arterial Resistente

Variáveis	GRUPO HAS N (%)	GRUPO HAR N (%)	p-valor*
	t=71	t=33	
Dislipidemia			0,632
Não	38(53,5)	16(48,5)	
Sim	33(46,5)	17(51,5)	
Diabetes			0,003
Não	48(67,6)	12(36,4)	
Sim	23(32,4)	21(63,6)	
Angina			0,589
Não	55(77,1)	27(81,8)	
Sim	16(22,9)	6(18,2)	
Infarto Agudo do miocárdio			0,432**
Não	62(87,3)	30(90,9)	
Sim	9(12,7)	3(9,1)	
Acidente Vascular Encefálico			0,497**
Não	65(91,4)	31(93,9)	
Sim	6(8,6)	2(6,1)	
Insuficiência cardíaca			0,240**
Não	65(91,5)	28(84,8)	
Sim	6(8,5)	5(15,2)	
Ecocardiograma			0,490
Sem alterações	52(73,2)	21(63,6)	
Hipertrofia VE	7(9,9)	4(12,1)	
Sinais de isquemia	6(8,5)	2(6,1)	
Disfunção diastólica	6(8,5)	6(18,2)	
Uso de Estatina			0,019
Não	34(48,6)	8(24,2)	
Sim	37(51,4)	25(75,8)	
Uso de até 2 anti-hipertensivos			0,000**
Não	4(5,6)	33(100,0)	
Sim	67(94,4)	0(0,0)	
Uso de betabloqueador			0,000
Não	53(74,6)	8(24,2)	
Sim	18(25,4)	25(75,8)	
Uso de diurético			0,000**
Não	41(57,7)	3(9,1)	
Sim	30(42,3)	30(90,9)	
Uso de BCC			0,000
Não	52(73,2)	11(33,3)	
Sim	19(26,8)	22(66,7)	
Uso de iECA			0,395
Não	57(80,3)	28(84,8)	
Sim	14(19,7)	5(15,2)	
Uso de BRA			0,001
Não	38(53,5)	6(18,2)	
Sim	33(46,5)	27(81,8)	

*Teste Qui-Quadrado **Teste Exato de Fisher

BCC: Bloqueador do canal de cálcio ; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina ;

BRA: Bloqueador do receptor de angiotensina; t: total de pacientes no grupo.

Para análise multivariada, foram incluídas, dentre as variáveis com plausibilidade biológica, aquelas com $p < 0,10$, sendo incluídas nestes critérios: afrodescendência, DM, uso de betabloqueador e uso de BCC (Tabela 11).

Tabela 11 Modelo de Regressão Logística para Hipertensão Arterial Resistente

Hipertensão Arterial Resistente			
	Odds Ratio	p Valor	IC (95%)
Afrodescendência	3,35	0,039	1,06 - 10,46
Diabetes Mellitus	4,28	0,010	1,41 - 12,97
Uso de betabloqueador	10,69	0,000	3,34 - 34,17
Uso de BCC	4,05	0,013	1,36 - 12,30

BCC: Bloqueador do canal de cálcio

6. DISCUSSÃO

Enquanto a prevalência estimada de HAR no mundo varia entre 10% a 20% da população hipertensa, no nosso estudo, essa prevalência foi de 31,7%. Esta superioridade pode ser justificada pela composição étnica da população na Bahia. Segundo dados do IBGE, mais de 78% da população do estado é composta por indivíduos pardos ou negros²⁰. Esta composição étnica pode resultar numa maior prevalência de HAS e, consequentemente, de HAR, o que pode ser ratificado pelo percentual de afrodescendentes no grupo de pacientes hipertensos resistentes: 72,7%. Comparando com o grupo HAS, houve uma diferença estatisticamente significativa, sendo 46,5% de afrodescendentes neste grupo. Este dado sugere associação de afrodescendência com HAR, amplamente ratificado pelo relato de inúmeros estudos, que incluem a raça negra como um dos fatores de risco para HAS^{2,9,19, 21}.

Outro fator sabidamente associado à HAS é a idade, sendo, provavelmente, uma das causas para o aumento da prevalência de HAS no mundo, visto que a expectativa de vida da população geral tem aumentado nas últimas décadas. A média de idade da amostra desse estudo foi superior a 60 anos (61,5 anos \pm 10,1 para portadores de HAS e 62,2 anos \pm 9,6 para portadores de HAR), estando em consonância com dados mundiais, em que a prevalência de

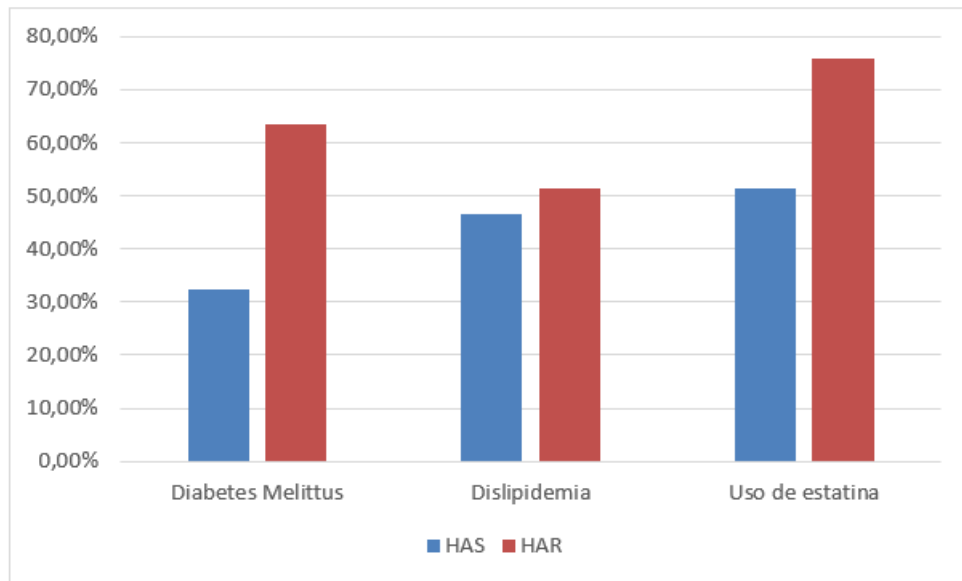
HAS pode chegar a 60% quando considerada apenas a população de idosos^{4,22}. Um estudo realizado nos EUA comparou resultados de dois grandes estudos epidemiológicos sobre HAS entre adultos norte-americanos. Nesta comparação, foi possível constatar que, assim como na presente amostra, a prevalência de HAS é maior entre indivíduos com mais de 60 anos, independente da raça.

A American Heart Association (AHA) e o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) associam a prática de atividade física como um fator protetor para doenças cardiovasculares, incluindo a HAS, por contribuir no controle do peso e na redução dos níveis de LDL-c²³. Ratificando estas recomendações, na amostra avaliada, 60,6% dos hipertensos e 66,7% dos pacientes com HAR afirmaram não praticar qualquer tipo de atividade física.

A PAS e PAD médias encontradas nos dois grupos foram semelhantes. Apesar de não ser possível inferir conclusões a partir da análise dessas duas variáveis isoladamente, esse dado pode sugerir um viés de seleção do nosso estudo, já que a amostra tinha uma predominância de idosos do sexo feminino e que estavam em acompanhamento ambulatorial regular. Tais características estão associadas a maior taxa de adesão terapêutica, o que pode ter refletido num melhor controle pressórico em ambos os grupos.

Com relação aos aspectos clínicos, a maior prevalência de DM ($p=0,003$) e dislipidemia nos pacientes com HAR em relação aos portadores de HAS sugere maior risco cardiovascular relacionado a HAR. Além disso, o uso de estatina foi mais comum entre pacientes com HAR, o que também pode estar relacionado ao elevado risco cardiovascular deste grupo (Figura 1). Apesar de maior no grupo HAR, a diferença entre a prevalência de dislipidemia nos dois grupos foi menor do que a diferença encontrada entre o percentual de uso de estatina. Devemos considerar que a prescrição desta medicação não depende exclusivamente dos níveis séricos de colesterol, estando principalmente associada à avaliação do risco cardiovascular do paciente e considerando a existência de contraindicação ao seu uso.

Figura 1: Variáveis associadas a risco cardiovascular.



Nos dois grupos, a maioria dos pacientes não apresentou alteração ao ECO (73,2% do grupo HAS e 63,6% do grupo HAR). Comparativamente com a literatura, na amostra avaliada a prevalência de alterações ecocardiográficas foi inferior ao esperado, principalmente se considerarmos o tempo médio de diagnóstico de HAS encontrado na amostra de 104 pacientes: 6,7 anos (DP \pm 2,4).

Ainda do ponto de vista cardiológico, houve um percentual considerável de pacientes que relatou diagnóstico de angina (21,4% em portadores de HAS e 18,2% em portadores de HAR, $p=0,589$). Um estudo italiano analisou, por cerca de cinco anos, a ocorrência de eventos cardiovasculares em 340 pacientes hipertensos, sendo que 130 destes eram portadores de HAR. Os resultados deste estudo sugeriram um risco 2,94 vezes maior de eventos cardiovasculares para os pacientes portadores de HAR verdadeira, quando comparados aos pacientes hipertensos²⁴.

A prevalência de insuficiência cardíaca foi superior no grupo HAR, quando comparada com o grupo HAS. Do mesmo modo, alterações ecocardiográficas, como HVE e disfunção diastólica, foram mais frequentes entre os pacientes com HAR. Do ponto de vista renal, a taxa de microalbuminúria e a creatinina sérica média foram mais elevadas entre os pacientes com HAR, quando comparadas com o encontrado entre os pacientes com HAS, apesar de apenas a creatinina sérica ter alcançado significância estatística ($p=0,019$), todos

estes dados são compatíveis com os apresentados na literatura, visto que a HAR está associada a maior risco de LOA precoce^{25,26}.

Unanimidade entre as recomendações dos protocolos para tratamento de HAS e HAR, BRA e diuréticos foram os AHO mais presentes no esquema terapêutico dos pacientes desta amostra. Percentuais elevados no uso destas medicações já eram esperados, visto que seus papéis no controle da PA e de algumas comorbidades associadas à HAS já está bem definido. Por outro lado, a proporção de pacientes portadores de HAR em uso de betabloqueador foi superior ao número de prescrições de BCC, considerada a terceira droga a ser incluída no esquema terapêutico destes pacientes^{1-3,27,28}.

Embora pudesse ser considerado um fator contribuinte para a escolha de betabloqueador, a prevalência de insuficiência cardíaca e outras cardiopatias avaliadas na amostra não justificaria o elevado percentual de uso deste AHO. É possível que o betabloqueador tenha sido a quarta droga de escolha, visto que seu uso foi consideravelmente maior entre os portadores de HAR. O banco de dados utilizado não contava com a discriminação do percentual de uso de cada tipo de diurético prescrito, porém foi possível identificar que nenhum dos pacientes incluídos no estudo fazia uso de espironolactona.

Vale ressaltar que a coleta dos dados foi realizada em 2014, ano de publicação do 8º JOINT. A VI Diretriz Brasileira de Hipertensão sugeria o betabloqueador como sendo uma droga eficaz na redução da PA e da morbimortalidade nestes pacientes²⁹. Foi a partir de 2014 que ensaios clínicos relevantes passaram a ser publicados, evidenciando a eficácia da espironolactona no controle da HAR, passando a ser sugerida como quarta droga para o esquema anti-hipertensivo³⁰. Apenas após a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão, divulgada em 2016, a Sociedade Brasileira de Cardiologia e Hipertensão passou a considerar o betabloqueador como uma droga de quinta linha.

Na amostra estudada, houve uma clara preferência pela escolha de BRA, em detrimento do iECA. Podemos sugerir como possível contribuição para esta predileção a facilidade posológica do BRA fornecido pelo SUS, quando comparado ao iECA fornecido.

Na análise multivariada, foi sugerido possível associação do uso de betabloqueador, uso de BCC, DM e afrodescendência com HAR. Diversos estudos têm sugerido afrodescendência como fator de risco para HAR, especialmente se estiver associado a outros fatores como idade^{3,12,15}. Do mesmo modo, é comum estudos que sugerem maior prevalência de HAR entre pacientes diabéticos^{2,4,9,10,12}. Um estudo americano, realizado entre 1999 e 2004, avaliou o controle pressórico entre 14653 pacientes hipertensos e sugeriu que o percentual de HAS controlada é menor quando o paciente também é portador de DM^{78,79}.

A associação de determinados AHO com HAR não tem sido largamente estudada. Embora a maioria dos protocolos que orientam o tratamento da hipertensão seja concordante com as drogas de escolha para o esquema anti-hipertensivo, algumas medicações ainda não possuem benefícios bem estabelecidos neste contexto.

Os betabloqueadores têm claras vantagens em cardiopatas, porém, quando o objetivo se volta para o controle pressórico, essas drogas enfrentam alguns questionamentos. Os principais protocolos para HAS e HAR sugerem o uso de betabloqueador como quinta droga, porém alertam para a falta de evidências concretas quanto ao benefício dessa classe na redução da PA. Por outro lado, os BCC são medicações com forte recomendação para inclusão nos esquemas anti-hipertensivos, sendo sugerida como escolha para terceira droga^{1,2,9,10}.

Os resultados deste estudo são, em sua maioria, concordantes com os dados relatados na literatura mundial. Entretanto, nenhum estudo semelhante na Bahia foi encontrado no período em que foi realizada a revisão de literatura para este trabalho. O conhecimento do perfil sociodemográfico e clínico do paciente permite um acompanhamento direcionado para suas principais demandas, facilitando a individualização do atendimento multidisciplinar, bem como das escolhas terapêuticas.

Embora a amostra analisada tenha sido restrita a um único centro ambulatorial, o número expressivo de pacientes incluídos no estudo e a consonância dos resultados com os relatados na literatura, nos permitem sugerir que estes dados possam ser generalizados para populações com características sociodemográficas semelhantes.

6.1 Limitações e Perspectivas

Para análise dos resultados, foi considerado HAR aparente, já que pseudorresistência é critério fundamental para o diagnóstico de HAR verdadeira e não foi possível avaliar com segurança a adesão ao tratamento dos pacientes incluídos. A ferramenta utilizada para avaliar adesão ao tratamento medicamentoso foi o MiniTeste de Morisky-Green, o qual consiste num modelo resumido do teste original, com apenas 4 perguntas, o que limita a avaliação de forma segura. Quanto à adesão ao tratamento não medicamentoso, não foram feitas dosagens de sódio urinário e, apesar de acompanhados por nutricionistas, não podemos garantir que os pacientes estivessem seguindo à risca tais recomendações.

Outra limitação do estudo foi a não diferenciação do tipo de diurético escolhido para o tratamento anti-hipertensivo, bem como o percentual de uso de medicações alternativas, como

alfa-bloqueadores e vasodilatadores diretos, o que dificultou algumas inferências relacionadas à escolha do esquema AHO.

Devemos ainda considerar que trata-se de uma população predominantemente feminina, com idade avançada e com acompanhamento regular em ambulatório de clínica médica, o que pode significar um viés de seleção. As características citadas costumam estar associadas a maior adesão terapêutica.

Vale ressaltar ainda que, por se tratar de uma característica autorreferida, sem critérios objetivos para sua definição, a variável afrodescendência está sujeita a viés de informação, sendo totalmente dependente de autoavaliação por parte de cada paciente. Contudo, não existe meios para excluir tal viés, visto que a etnia possui um conceito complexo, envolvendo questões genéticas e culturais de difícil identificação ou padronização.

Por se tratar de um estudo transversal, estudos de coorte são necessários para identificar, dentre os fatores associados a HAR quais apresentam nexo causal. Ainda, ensaios clínicos robustos seriam úteis para embasar as evidências relacionadas à escolha da quarta e quinta droga no esquema anti-hipertensivo.

7. CONCLUSÕES

A prevalência de HAR foi superior à estimada na literatura mundial, o que pode estar associado ao fato da maior parte da população baiana ser composta por afrodescendentes. Foi observado um percentual elevado do uso de BCC e betabloqueadores em portadores de HAR, porém não se pode estabelecer nexo causal. Os resultados sugerem associação de HAR com lesão renal e maior prevalência desta comorbidade entre diabéticos.

8. REFERÊNCIAS

1. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311(5):507-20.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Hipertensão Arterial. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2016; 107(3):1-83.

3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021-104.
4. Scala LC, Magalhães LB, Machado A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: Moreira SM, Paola AV; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2015; 780-5.
5. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Atenção Básica. Caderno de Atenção Básica. Nº 15. 2006.
6. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011; 124:1046–58.
7. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; 57:898–902.
8. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;62(2):218-25.
9. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013; 3(8):e003423. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003423.
10. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diógenes de Magalhães F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):576-85. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100(3):304.
11. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the

- American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008; 51(6):1403-19.
12. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014; 28(8):463-8.
 13. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension—its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9:51–58.
 14. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004; 43:10–17.
 15. Chia YC, Ching SM. Prevalence and predictors of resistant hypertension in a primary care setting: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2014; 15:131.
 16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual bloodpressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2003; 361(9362):1060.
 17. Weber MA, Schiffrin EL, White WA, Mann S, Lindholm LH, Venerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014; 32(1):3-15.
 18. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005; 18:1422–8.
 19. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012; 125:1635–42.
 20. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, et al. International Database on Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Prognosis of

- white-coat and masked hypertension: International Database of Home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension*. 2014; 63:675–82.
21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6):1269-324.
 22. Chor D, Ribeiro AL, Carvalho MS, Duncan BB, Lotufo PA, Nobre AA, et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: results of the ELSA-Brasil Study. *PLOS One*. 2015; 10(6):e0127382.
 23. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015: update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29-e322. Erratum in: *Circulation*. 2016;133(8):e417. *Circulation*. 2015;131(24):e535.
 24. He FJ, MacGregor GA. Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 52(5):363-82.
 25. Guimarães RM, Andrade SS, Machado EL, Bahia CA, Oliveira MM, Jacques FV. Diferenças regionais na transição da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. *Rev Panam Salud Publica*. 2015; 37(2):83-9.
 26. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Fuchs SC. Prevalence of hypertension among elderly persons in urban Brazil: a systematic review with meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2013; 26(4):541-8.

27. Zhao D, Qi Y, Zheng Z, Wang Y, Zhang XY, Li HJ, et al. Dietary factors associated with hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(8):456-65.
28. Vigitel Brasil 2014. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. [Internet]. [Citado em 2016 Maio 10]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel-2014-.pdf>. Acesso em 19/05/2016.
29. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2012; 14(11):792-6.
30. Scala LC, Braga FD Jr, Cassanelli T, Borges LM, Weissheimer FL. Hipertensão arterial e atividade física em uma capital brasileira. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(3 supl 1):20.
31. Malta DC, Andrade SS, Stopa SR, Pereira CA, Szwarcwald CL, Silva Jr JB, et al. [Brazilian lifestyles: National Health Survey results, 2013]. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015; 24(2):217-26.
32. Andrade SSA, Stopa SR, Brito AS, Chueri PS, Szwarcwald CL, Malta DC. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015; 24(2):297-304.
33. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013; 31(9):1731-68. Erratum in: *J Hypertens*. 2013; 31(12):2467.
34. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice

- guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010; 24(12):779-85.
35. Veiga EV, Nogueira MS, Cárnio EC, Marques S, Lavrador MA, de Moraes SA, et al. Assessment of the techniques of blood pressure measurement by health professionals. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 80(1):89-93, 83-8.
36. Bradley H, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for the use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006; 24(11):2131-41.
37. Calberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004; 364(9446):1684-9. Erratum in: *Lancet*. 2005;365(9460):656.
38. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338:b1665.
39. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015; 33(7):1321-41.
40. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433.
41. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2204.
42. Nicholls SJ, Bakris GL, Kastelein JJ, et al. Effect of aliskiren on progression of coronary disease in patients with prehypertension: the AQUARIUS randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1135.

43. Rajagopalan S, Bakris GL, Abraham WT, et al. Complete renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in high-risk patients: recent insights from renin blockade studies. *Hypertension* 2013; 62:444.
44. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014; 63(3):451-8.
45. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88:1099–1107.
46. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011; 57:1076–1080.
47. Giannattasio C, Cairo M, Cesana F, Alloni M, Sormani P, Colombo G, et al. Blood pressure control in Italian essential hypertensives treated by general practitioners. *Am J Hypertens*. 2012; 25:1182–1187.
48. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension*. 2009; 53:480–486.
49. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013; 62(4):691-7.
50. Muxfeldt ES, de Souza F, Salles GF. Resistant hypertension: a practical clinical approach. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(11):657-62.
51. Pimenta E. Update on diagnosis and treatment of resistant hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2011; 5(4):215-27.

52. Pimenta E, Calhoun DA. Treatment of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2010;28(11):2194-5.
53. Roberie DR, Elliott WJ. What is the Prevalence of Resistant Hypertension in the United States? *Current Opinion in Cardiology.* 2012; 27:386–391.
54. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011; 58(5):811-7.
55. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002; 40(6):892-6.
56. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(2):92-102.
57. 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.* 2008;51(2):339-44.
58. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III--Analysis of data from trials of salt reduction. *BMJ.* 1991; 302(6780):819-24.
59. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens.* 2004; 17(10):904-10.

60. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36(4):594-9.
61. Bortolotto LA, Malachias MVB, Passarelli Jr O, Póvoa R. Combinações de fármacos anti-hipertensivos na prática clínica. São Paulo: Segmento Farma; 2010. p. 89-100.
62. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(22):1749-57.
63. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2010; 23(4):432-9.
64. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, et al. AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(4):839-45.
65. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386:2059–68.
66. Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, Kocianovai E, Taborsky M. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRAJNT-EXT). *Medicine*. 2014; 93:1–9.

67. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2010; 23(4):432-9.
68. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the us adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertens*. 1995; 25(3):305-13.
69. Passos VMA, Assis TD, Barreto SM. Hypertension in Brazil: estimates from population-based prevalence studies. *Epidemiol Serv Saúde*. 2006;15(1):35 – 45.
70. Silva EC, Martins MSAS, Guimarães LV, et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados em homens e mulheres residentes em municípios da Amazônia Legal. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19(01): 38-51.
71. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertens*. 2008;52(5): 818-27.
72. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População total e respectiva distribuição percentual, por cor ou raça, segundo as Grandes Regiões, Unidades da Federação e Regiões Metropolitanas [acesso em 27 out 2019]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
73. Myers, J. Exercise and Cardiovascular Health. *Circulation*. 2003;107(1): 2e–5.
74. Redon J, Campos C, Narciso ML, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998; 31:712–8.
75. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008; 168:2340–6.

76. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005; 18:1422–28.
77. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1): 1-51.
78. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 2007; 49:69–75.
79. Rodrigues CIS CR, Almeida FA. Hipertensao arterial resistente. In: Moura LRR, Alves MAR, Santos DR, Pecoits Filho R. *Tratado de Nefrologia*. São Paulo: Atheneu; 2018.

ANEXO 1

FICHA PADRÃO PARA COLETA DE DADOS UTILIZADA EM 2014

Idade:

Gênero: 1 - M 2 - F:

Etnia: 1 – Branco 2 – Pardo 3 – Negro

Estado Civil: 1- Solteiro 2 – Casado 3 – Viúvo 4 - Divorciado

Escolaridade: 1 – Analfabeto 2 – Fundamental Incompleto 3 – Fundamental Completo
4 – Ensino Médio Incompleto 5 – Ensino Médio Completo 6 – Superior Incompleto 7 – Superior Completo

Renda Mensal:

1- Até 1 salário mínimo 2- 2 salários mínimos 3- 3 salários mínimos 4- 4 salários mínimos ou mais

Tempo de diagnóstico de hipertensão (descrito em anos)

Uso de Medicamentos Anti-Hipertensivos:

1 - Regular 2 - Irregular

Medicações:

– Diurético

1 - Sim: 2 – Não

– Betabloqueador

1 - Sim: 2 - Não

– iECA

1 - Sim: 2 - Não

– BRA

1 - Sim: 2 - Não

– Bloqueador de canal de cálcio

1 - Sim: 2 – Não

-- Estatina

1- Sim 2- Não

Diabetes Mellitus:

1 - Sim 2 - Não

Dislipidemia:

HDL

Valor de referência utilizado –
Valor encontrado -

Colesterol total

Valor de referência utilizado –
Valor encontrado -

Triglicérides

Valor de referência utilizado –
Valor encontrado -

Creatinina

Valor de referência utilizado –
Valor encontrado -

Albuminúria

Valor de referência utilizado –
Valor encontrado –

Glicemia

Valor de referência utilizado –
Valor encontrado –

ANEXO 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E PREDITORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE APARENTE E VERDADEIRA

Pesquisador: Constança Margarida Sampaio Cruz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 93994518.0.0000.5544

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO BAHIANA PARA DESENVOLVIMENTO DAS CIÊNCIAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.028.442

Apresentação do Projeto:

A Hipertensão Arterial é considerada a doença cardiovascular mais frequente no Brasil, essa patologia está frequentemente associada a alterações estruturais e funcionais e paciente com hipertensão arterial resistente têm risco elevado de eventos cardiovasculares precoces, quando comparados com pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica controlada.

Objetivo da Pesquisa:

- Objetivo Primário identificar a prevalência de Hipertensão Arterial Resistente dentre os pacientes de clínica médica em um ambulatório docente-assistencial em Salvador

- Objetivo Secundário, identificar fatores associados à Hipertensão Arterial Resistente em um ambulatório docente-assistencial em Salvador

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisadora relata risco mínimo para os pacientes em relação ao sigilo dos nomes que será minimizada com o anonimato dos mesmos sendo preservados sem nomes, iniciais ou mesmo matrícula que possam identificá-los no banco de dados e nos demais materiais relacionados à pesquisa.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275
Bairro: BROTAS
UF: BA **Município:** SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.028.442

Benefícios:

A pesquisadora relata benefício indireto de estar contribuindo com a literatura médica e o como benefício direto de estar identificando aqueles portadores de hipertensão arterial resistente a fim de acompanhá-los e otimizar o tratamento dos mesmos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal envolvendo pacientes hipertensos acompanhados em ambulatório de clínica médica de uma instituição docente-assistencial, serão incluídos pacientes maiores de 18 anos, consecutivamente admitidos no ambulatório docente-assistencial de Clínica Médica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) no período de 01 de março de 2014 a 15 de Dezembro de 2014. serão excluídos os prontuários com ausência de dados a cerca do tipo e quantidade de drogas utilizadas para controle de HAS, sobre o controle da pressão arterial, sobre aderência ao tratamento medicamentoso e sobre a Monitorização da Pressão Arterial Residencial (MRPA).

Serão coletados: Idade, gênero, etnia, estado civil, escolaridade, etilismo, tabagismo, prática ou não de exercícios físicos, adesão ao tratamento com anti-hipertensivos (teste de Morisky-Green), classificação da hipertensão, controle da Pressão Arterial (PA) através da PA medida no consultório (PAC), controle da PA através da monitoração residencial da PA, MAPA, número de medicamentos anti-hipertensivos; tipo de drogas utilizadas e suas dosagens; número de drogas utilizadas para o controle da hipertensão; história familiar de hipertensão, diagnóstico de diabetes mellitus, dislipidemia, passado de AVC, passado de IAM, doença renal, Insuficiência Cardíaca; exames de laboratório de rotina para portadores de hipertensão arterial sistêmica e também para avaliação de secundarismo em casos suspeitos.

O presente projeto está interligado a um projeto mais geral, já submetido e aprovado pelo CEP do Hospital Santo Antonio, com CAAE 30504314.1.0000.0047. Ambos os projetos têm participação da Escola Bahiana de Medicina e das Obras Sociais Irmã Dulce. O primeiro projeto se restringiu a avaliar a prevalência da hipertensão arterial existente, enquanto o atual projeto visa também encontrar fatores preditores de tal condição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto apresentada adequadamente.

Carta de anuência : apresentada para este projeto.

Cronograma: ajustado.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275	CEP: 40.290-000
Bairro: BROTAS	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3276-8225	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.028.442

Orçamento:adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reanálise bioética embasada na Res. 466/12 e documentos afins, as pendências assinaladas no Parecer Consubstanciado de nº 2.866.613

relativas ao cronograma e carta de anuência foram devidamente sanadas garantindo a execução deste projeto dentro da metodologia e objetivos propostos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Cronograma	crono_atual.pdf	20/11/2018 22:35:00	Roseny Ferreira	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1014800.pdf	30/09/2018 20:06:37		Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado.docx	30/09/2018 20:05:52	Constança Margarida Sampaio Cruz	Aceito
Outros	REsposta_Parecer_CEP.docx	30/09/2018 20:05:42	Constança Margarida Sampaio	Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.028.442

Outros	REsposta_Parecer_CEP.docx	30/09/2018 20:05:42	Cruz	Aceito
Outros	Carta_Anuencia.pdf	30/09/2018 20:05:13	Constança Margarida Sampaio Cruz	Aceito
Parecer Anterior	ParecerCEP.pdf	21/06/2018 18:11:25	Constança Margarida Sampaio Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AnteprojetoHAS.docx	21/06/2018 18:06:20	Constança Margarida Sampaio Cruz	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	21/06/2018 18:03:48	Constança Margarida Sampaio Cruz	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	20/06/2018 21:56:28	Constança Margarida Sampaio Cruz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 20 de Novembro de 2018

Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador(a))

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3270-0225

E-mail: cep@bahiana.edu.br