

# PAPEL DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR NO DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO PSEUDORREFRATÁRIA: RELATO DE SÉRIE DE CASOS

## ROLE OF HOSPITALIZATION IN THE DIAGNOSIS OF PSEUDO-REFRACTORY HYPERTENSION: A CASE SERIES REPORT

Iago Fernando De Abreu Rodrigues<sup>1</sup> , Oswaldo Passarelli Jr<sup>1</sup> , Fernando Yue Cesena<sup>1</sup> , Jonathan Batista Souza<sup>1</sup> ,  
Fernanda M Consolim-Colombo<sup>1,2</sup> , Márcio Gonçalves Sousa<sup>1</sup> , Antônio Gabriele Laurinavicius<sup>1</sup> 

### RESUMO

A Hipertensão Refratária (HARf), definida pela falta de controle pressórico apesar do uso de cinco ou mais fármacos anti-hipertensivos, constitui o polo mais grave do espectro hipertensivo. Afastar pseudorrefratariedade por má adesão é um passo crítico no manejo desses pacientes, uma vez que o não reconhecimento dessa condição pode levar a prescrição de novos agentes anti-hipertensivos, reforçando e consolidando o ciclo vicioso da má adesão associada a polifarmácia. No entanto, avaliar assertivamente o grau de adesão ao tratamento pode ser desafiador na prática clínica. Apresentamos quatro casos de HARf aparente nos quais a internação hospitalar, com duração média de 5,5 dias, levou ao controle pressórico e a desprescrição média de 50% da medicação prescrita antes da internação. A internação hospitalar pode ser uma ferramenta valiosa para identificar causas de má adesão e orientar o tratamento adequado em casos selecionados de HARf de alta complexidade, embora seu uso seja limitado pelo custo e disponibilidade. Alternativamente, estratégias de telemonitoramento ambulatorial representam uma solução promissora para reduzir a necessidade de internação e promover o controle adequado da hipertensão.

**Descritores:** Hipertensão Arterial Refratária; Internação Hospitalar; Adesão ao Tratamento.

### ABSTRACT

*Refractory Hypertension (RFH), defined by the lack of blood pressure control despite the use of 5 or more antihypertensive drugs, constitutes a clinical challenge. Unveiling pseudorefractoriness due to poor adherence is a critical step in the management of these patients, since failure to recognize this condition can lead to the prescription of new antihypertensive agents, reinforcing and consolidating the vicious cycle of poor adherence associated with polypharmacy. However, assessing adherence can be challenging in clinical practice. We present 4 cases of apparent RFH in which hospital admission, lasting an average of 5.5 days, led to blood pressure control and an average deprescription of 50% of the medication prescribed before admission. Hospital admission can be a valuable tool to identify poor adherence and to guide appropriate treatment in selected cases of RFH, although its use may be limited by cost and availability. Alternatively, outpatient telemonitoring strategies represent a promising solution to reduce the need for hospitalization and promote adequate control of blood pressure.*

**Keywords:** Refractory Hypertension; Hospital Admission; Treatment Adherence.

### INTRODUÇÃO

O rótulo de hipertensão arterial (HA) refratária (HARf) é aplicado ao subgrupo de pacientes hipertensos resistentes que não atinge adequado controle pressórico (pressão arterial [PA]  $\geq$  140/90 mmHg) apesar do uso de cinco ou mais fármacos anti-hipertensivos, incluindo necessariamente no esquema terapêutico a espirolactona e um diurético de longa ação.<sup>1</sup> Trata-se do polo mais grave do espectro clínico

da HA, associado a maior incidência de lesão de órgão alvo e a elevada morbi-mortalidade cardiovascular e renal.<sup>2</sup> Inicialmente proposto em 2012,<sup>3</sup> o fenótipo de HARf é hoje endossado pelas principais diretrizes de HA e incorporado na prática clínica dos serviços especializados.<sup>4</sup> Identificar corretamente o subgrupo de hipertensos com o fenótipo de HARf é prioritário porque estes pacientes requerem uma abordagem diagnóstico-terapêutica intensiva,

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

2. INCOR. São Paulo, SP, Brasil.

visando a detecção precoce e a resolução dos possíveis fatores de refratariedade; a oportuna adequação do esquema terapêutico; a identificação e o tratamento dos casos de HA secundária; e a seleção de candidatos a terapias avançadas como a denervação renal.<sup>5</sup> No entanto, a identificação dos pacientes verdadeiramente refratários pode ser um desafio, uma vez que, assim como acontece com a HA resistente (HAR), uma parcela significativa dos casos de HARf aparente decorre de má adesão ao tratamento.<sup>6</sup> A isso se soma a frequente superestimação dos valores pressóricos em função do efeito do avental branco e de erros na medida da PA.<sup>7</sup> Assim como é necessário afastar a pseudorresistência para o diagnóstico de HAR verdadeira, é ainda mais premente afastar condições de pseudorrefratariedade antes de considerar o diagnóstico de HARf.

A falta de adesão ao tratamento representa a principal causa de pseudorrefratariedade, assim como acontece com a pseudorresistência, mas os dados disponíveis na literatura sobre o fenômeno ainda são escassos.<sup>8</sup> Avaliar adequadamente a adesão do paciente que permanece sem controle pressórico na vigência de polifarmácia é fundamental antes de intensificar ulteriormente o tratamento farmacológico e a internação hospitalar pode ser uma oportunidade valiosa para estudar casos selecionados. Nesse cenário pode-se avaliar a resposta terapêutica em condições que permitem a administração de medicamentos de forma assistida e que facilitam a adesão a medidas não farmacológicas como a dieta hipossódica, permitindo detectar de forma mais rápida e eficiente a presença de HA pseudorrefratária. Ainda, durante a internação o atendimento pela equipe multiprofissional (psicologia, nutrição, enfermagem) tem um papel importante na educação e conscientização do paciente sobre sua condição clínica, para posterior manutenção da adesão no longo prazo.

Apresentamos a seguir uma série de casos identificados como possivelmente refratários em nível ambulatorial e que foram internados em função dos altos níveis pressóricos para confirmação desse diagnóstico.

## MÉTODOS

Relatamos conjuntamente quatro casos de HARf aparente atendidos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia submetidos a internação hospitalar para avaliação de adesão como rastreamento para possível procedimento de denervação renal. Todos os pacientes foram internados a critério do médico assistente após afastar condições de HA secundária e tendo realizado previamente Monitoramento Ambulatorial da PA (MAPA) de 24 horas para excluir efeito do avental branco. A internação foi em ambiente de enfermaria, onde todos os pacientes foram submetidos a dieta hipossódica e tomada assistida da medicação. O tratamento foi reavaliado diariamente em visita médica no período da manhã levando em consideração os controles do período anterior. Selecionamos quatro casos em que a internação hospitalar levou ao controle pressórico e a redução do esquema anti-hipertensivo, confirmando o diagnóstico de pseudorrefratariedade, detalhando a evolução da PA de acordo com o número de fármacos prescritos.

## APRESENTAÇÃO DOS CASOS

### Paciente A

SMM, sexo feminino, referia ser hipertensa desde os 28 anos, com diagnóstico na segunda gestação, quando apresentou quadro de pré-eclâmpsia. Na avaliação inicial em nosso serviço, aos 34 anos, constatou-se HA estágio III, em uso de 2 classes de anti-hipertensivos. Após ajustes do esquema terapêutico (Anlodipino 10mg/dia + Clortalidona 25mg/dia + Losartana 100mg/dia) houve controle satisfatório da PA já nos primeiros atendimentos ambulatoriais. No entanto, esses valores foram sistematicamente aumentando ao longo do tempo a despeito de otimização terapêutica realizada periodicamente. Foram excluídas causas de HA secundária. Aos 44 anos optou-se pela internação hospitalar com o objetivo de confirmar HARf e avaliar elegibilidade para Denervação Renal de acordo com protocolo institucional. Na ocasião, a paciente apresentava índice de massa corpórea (IMC) de 33,6 Kg/m<sup>2</sup> (obesidade grau I); relatava consumo esporádico de bebida alcoólica; não praticava atividade física regular e alimentava-se com consumo excessivo de carboidratos e gorduras saturadas. A média da PA de vigília no MAPA de 24h realizado antes da internação era 199x136mmHg, em uso de: Olmesartana 40mg/dia, Clortalidona 25mg/dia, Anlodipino 10mg/dia, Espironolactona 25mg/dia e Clonidina 0,6mg/dia. Durante o curto período de internação houve intensa queda dos valores de PA e necessidade de redução progressiva das doses e do número de fármacos prescritos. A paciente seguiu de alta hospitalar com HA adequadamente controlada com 3 classes de anti-hipertensivos.

### Paciente B

JFF, sexo masculino, iniciou seu acompanhamento em nosso serviço aos 47 anos de idade. Referia ser hipertenso desde os 12 anos de idade. Relatava história familiar positiva para doença arterial coronária precoce (mãe falecida aos 42 anos por síndrome coronariana aguda). Não obtendo-se controle da PA ao longo dos retornos ambulatoriais, a prescrição anti-hipertensiva foi progressivamente intensificada. Realizada investigação detalhada para HA secundária, sem evidenciar nenhuma causa aparente. Finalmente, ao se constatar PA média total de 170x90 mmHg em MAPA de 24h sob 6 classes de anti-hipertensivos (Atenolol 100mg/dia, Clortalidona 25mg/dia, Enalapril 40mg/dia, Anlodipino 10mg/dia, Alfametildopa 750mg/dia, Espironolactona 25mg/dia) optou-se por internação hospitalar. Nessa ocasião o paciente apresentava IMC de 31,1 Kg/m<sup>2</sup>, exames laboratoriais normais e função renal preservada. Durante a internação manteve valores elevados de PA somente nos dois primeiros dias, observando-se queda expressiva nos dias subsequentes. Houve necessidade de suspensão progressiva da medicação, recebendo alta com perfeito controle pressórico sob 3 classes de fármacos após o quinto dia de internação.

### Paciente C

JES, sexo feminino, foi encaminhada para nosso serviço aos 54 anos. Referia ser portadora de HA desde os 15 anos de idade, relatando quadro de eclâmpsia durante a segunda gestação, aos 26 anos. Portadora de cardiomiopatia hipertrófica e de fibrilação atrial paroxística, não conseguia controle adequado da PA

apesar de relatar uso regular de 8 classes de medicações anti-hipertensivas (Olmesartana 40mg/dia, Clortalidona 25mg/dia, Anlodipino 10mg/dia, Espironolactona 50mg/dia, Clonidina 0,6mg/dia, Atenolol 50mg/dia, Hidralazina 300mg/dia e Mononitrato de Isossorbida 60mg/dia). O rastreamento para HA secundária não evidenciou causas específicas. Múltiplas tentativas de ajuste terapêutico foram realizadas no ambulatório, sem sucesso, chegando a valores de PA de consultório entre 240x120mmHg e 270x150mmHg. Frente à complexidade do caso, em especial pela presença de descontrole pressórico, múltiplas comorbidades e necessidade de anticoagulação, optou-se pela internação para confirmação de HARf e potencial inclusão em protocolo de Denervação Renal. Durante o período de internação observou-se intensa redução dos valores de PA, com delta de redução de mais de 100 mmHg na PA sistólica e consequente suspensão de 3 classes de fármacos.

### Paciente D

MLM, de sexo feminino, negra, atendida pela primeira vez em nosso serviço aos 42 anos de idade. Referia HA desde os 28 anos, evidenciada durante sua sétima gestação (G9P7A2). Portadora de obesidade grau 1 e diabetes *mellitus* tipo 2 e ex-tabagista (5 maços/ano). Negava uso de bebidas alcoólicas. Em tratamento com 3 classes de fármacos anti-hipertensivos (Losartana 100mg/dia, Anlodipino 10mg/dia e Hidroclorotiazida 25mg/dia), continuava sem controle adequado da PA. Apresentava retinopatia hipertensiva grau 1 e discreta hipertrofia ventricular esquerda. Nas avaliações subsequentes foi exaustivamente avaliada em relação a possível HA secundária, não sendo evidenciada nenhuma etiologia específica. Aos 33 anos, a paciente referia usar de forma satisfatória as 8 classes de anti-hipertensivos (Olmesartana 40mg/dia, Clortalidona 25mg/dia, Atenolol 50mg/dia, Hidralazina 150mg/dia, Anlodipino 10mg/dia, Espironolactona 50mg/dia, Clonidina 0,6mg/dia, Prazosina 1mg/dia). No entanto, a PA permanecia insistentemente elevada, tanto no consultório como na MAPA de 24h (PA média na vigília: 174x111mmHg; PA média no sono: 164x95mmHg). Assim, optou-se pela internação hospitalar a fim de avaliar a indicação de denervação renal. Na admissão foram suspensos dois anti-hipertensivos (Clonidina e Prazosina). Apesar da suspensão, observou-se melhor controle pressórico já no segundo dia de internação. Ao longo dos dias, houve gradativa redução dos níveis tensionais e do número de fármacos prescritos, recebendo alta no oitavo dia de internação com ótimo controle pressórico em uso de apenas 3 classes anti-hipertensivas (Olmesartana 40mg/dia, Anlodipino 10mg/dia, Clortalidona 25mg/dia).

### ANÁLISE CONJUNTA

A média da PA nas 24h na MAPA antes da internação dos 4 casos relatados (idade média: 51,2 anos; 75% mulheres; IMC médio: 31,7 kg/m<sup>2</sup>) foi 182/107 mmHg, mantendo uso de ≥ 5 classes de anti-hipertensivos (Caso A=5; Caso B=6; Caso C=8; Caso D=8). A análise conjunta das características demográficas, clínicas e laboratoriais dos casos é apresentada na Tabela 1, apontando para uma população de adultos jovens, predominando o sexo feminino, com uma ou mais comorbidades metabólicas (obesidade, dislipidemia, diabetes), e com valores muito elevados da PA em consultório,

confirmados pela MAPA, apesar de referirem uso adequado das diversas classes de anti-hipertensivos (5 a 8 classes). Em exames complementares havia a presença de algum grau de lesão de órgão alvo (hipertrofia do ventrículo esquerdo, retinopatia ou microalbuminúria), e a investigação quanto a presença de HA secundária foi negativa em todos os pacientes.

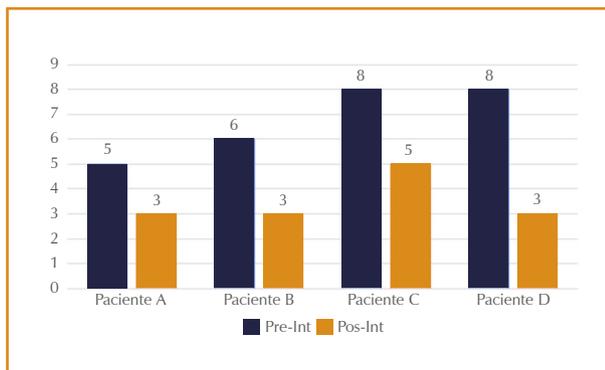
O tempo médio de internação foi de 5,5 dias, ao longo dos quais 100% dos pacientes atingiram controle pressórico adequado, (Figura 1) com redução média de 47,5% no número de classes anti-hipertensivas prescritas. (Figura 2) Em dois casos o número de classes prescritas foi reduzido 25% já no ato da internação. No restante, a primeira redução de prescrição aconteceu entre o segundo e o terceiro dia de internação (D2 e D3). A redução da PA ao longo da internação até o controle seguiu um padrão bimodal, com um primeiro vale entre o primeiro e o segundo dia (D1-D2) e um seguinte, menos intenso, entre o terceiro e quarto (D3-D4). Os valores mais baixos de PA, considerado o melhor controle pressórico, foram registrados por volta do quarto dia (96h de internação hospitalar) em 75% dos pacientes. Em um paciente (25%), a redução ocorreu no terceiro dia de internação (72h).

**Tabela 1.** Características clínicas, demográficas e laboratoriais dos casos estudados.

	A	B	C	D
Sexo	Feminino	Masculino	Feminino	Feminino
Idade	44a	51a	57a	53a
IMC	33,6	31,1	32	31
N AH na admissão	5	6	8	8
N AH na alta	3	3	5	3
PA na admissão	199X136	170X90	179X83	180X120
PA na alta	102X68	125X52	130X59	100X70
Diabetes (ID ou NID)	Não	ID	NID	NID
Tabagismo	Nega	Nega	Nega	Ex-tbg
HAS (tempo de evolução)	16a	43a	42a	25a
DAC	Não	Não	Não	Não
HVE	Sim	Sim	Sim	Sim
FO	GI	GII	GII	GI
Microalbuminúria	Não	76,51	60,97	19,00
Creatinina (md/dL)	0,63	1,00	0,7	0,98
LDL (md/dL)	165	88	173	142
HBA1C	5,4	5,5	8,8	7,0



**Figura 1.** Valores de Pressão Arterial Sistólica ao longo da internação hospitalar.



**Figura 2.** Redução do número de classes de anti-hipertensivos pré- e pós- internação hospitalar.

## DISCUSSÃO

Apresentamos quatro casos de HARf aparente nos quais a internação hospitalar, com duração média de 5,5 dias, levou ao controle pressórico e a desprescrição média de 50% da medicação prescrita antes da internação. A HARf constitui o polo mais grave do espectro hipertensivo e se associa a alta morbimortalidade, redução da qualidade de vida e custos relacionados ao seu acompanhamento clínico. Como seria de se esperar em função da polifarmácia, a má adesão ao tratamento é ainda mais frequente e significativa na HARf que na HAR. Em uma série de 84 casos submetidos a internação hospitalar e tomada assistida da medicação, a taxa de controle pressórico foi surpreendentemente mais alta nos refratários (70%) que nos resistentes (30%), corroborando que a prevalência de pseudorrefratariedade é proporcionalmente maior que a da pseudorresistência.<sup>9</sup> Afastar pseudorrefratariedade por má adesão é um passo crítico no manejo desses pacientes, uma vez que o não reconhecimento dessa condição pode levar a prescrição de novos agentes anti-hipertensivos, reforçando e consolidando o ciclo vicioso da má adesão associada a polifarmácia. (Figura 3)

Os fatores potencialmente envolvidos no controle pressórico da hipertensão aparentemente refratária durante a internação hospitalar são múltiplos e sinérgicos, incluindo a dieta estritamente hipossódica, a tomada assistida da medicação e o afastamento de contextos sociais estressores. É possível que o padrão bimodal de redução da PA observado seja decorrente do impacto inicial da medicação somado ao efeito subsequente da restrição de sódio. Os quatro casos aqui relatados foram selecionados para evidenciar o possível papel da internação

## REFERÊNCIAS

- Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;116(3):516-658.
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension.* 2014;63(3):451-8.
- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(1):7-12.
- Yugar-Toledo JC, Moreno Júnior H, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES, et al. Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(3):576-96.
- Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM, et al.; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1071-8.



**Figura 3.** Representação Gráfica do Ciclo Vicioso da Má Adesão associada a Polifarmácia.

hospitalar no diagnóstico da pseudorrefratariedade. Portanto a taxa de sucesso de 100% é fruto de viés de seleção e não deve ser considerada representativa. Considerados em seu conjunto, espera-se que aproximadamente 50% dos pacientes hipertensos não controlados atinjam suas metas de PA em programas de tratamento diretamente observado.<sup>10</sup> A forma mais exaustiva de se obter um tratamento diretamente observado é a internação hospitalar. No entanto, o alto custo e a escassa disponibilidade deste recurso limitam significativamente sua aplicabilidade. Apesar disso, para casos selecionados a internação ainda pode representar uma opção valiosa permitindo limitar tratamentos, exames e intervenções fúteis. Nessa perspectiva, a internação pode se revelar custo-efetiva para casos bem selecionados. Por outro lado, estratégias de telemonitoramento ambulatorial são hoje possíveis e sua implementação em larga escala pode trazer impacto significativo, reduzindo a necessidade de internação desses casos.

## CONCLUSÃO

Apesar das limitações logísticas e dos custos envolvidos em um sistema de saúde que é permanentemente sobrecarregado, a internação hospitalar pode representar um recurso eficaz para o diagnóstico de pseudorrefratariedade em casos selecionados de alto risco nos quais essa verificação não seja tecnicamente possível em nível ambulatorial. Estratégias de telemonitoramento ambulatorial que consigam recriar condições controladas comparáveis a uma internação hospitalar constituem uma alternativa promissora que merece ser avaliada em futuros estudos clínicos.

- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension.* 2016;67(6):1085-92.
- Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR, Barbaro NR, Ritter AM, Moreno H. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(5):397-402.
- Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Benegas JR, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007365.
- Pio-Abreu A, Trani-Ferreira F, Silva GV, Bortolotto LA, Drager LF. Directly observed therapy for resistant/refractory hypertension diagnosis and blood pressure control. *Heart.* 2022;108(24):1952-56.
- Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, Thomas M, Dasgupta I. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens.* 2016;30(2):83-9.