

# HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE ABORDAGEM E TERAPÊUTICA

J. BRAZ NOGUEIRA

Núcleo de Estudos de Hipertensão Arterial. Serviço de Medicina 1. Hospital de Santa Maria. Lisboa

## RESUMO

As hipertensões resistentes podem dividir-se em dois grandes grupos: as hipertensões resistentes verdadeiras e as hipertensões falsamente resistentes. Estas, por sua vez, podem-se subdividir em hipertensões pseudo-resistentes por não cumprimento da terapêutica ou por esquema terapêutico errado. A maior parte dos casos de não cumprimento da terapêutica são devidos ou ao número elevado de comprimidos que o doente tem de ingerir diariamente ou às acções acessórias dos medicamentos (com realce especial para a hipotensão ortostática e para a acção na esfera sexual provocadas pelos *simpaticolíticos*). Dos esquemas terapêuticos errados os mais frequentemente encontrados são as doses insuficientes de medicamentos, a utilização de *simpaticolíticos* ou vasodilatadores sem diurético, a associação à guanetidina ou betadina de antidepressores tricíclicos, anfetaminas ou simpaticomiméticos e a utilização de anti-inflamatórios não esteroides em indivíduos medicados com diuréticos ou  $\beta$ -bloqueadores. As hipertensões resistentes verdadeiras são hipertensões graves (TMn > 130 mm Hg) muitas vezes já com certo grau de insuficiência renal e por vezes acompanhando hipertensões em fase acelerada, em que, apesar de se atingirem as doses máximas dos vários medicamentos habitualmente utilizados nos esquemas convencionais de tratamento, não se consegue um controlo aceitável. Nestes casos devemos, depois de excluir uma hipertensão secundária, por um lado, internar o doente (já que, com isto apenas, conseguimos por vezes controlar os valores da pressão arterial sem alterar a medicação) e por outro utilizar um dos seguintes esquemas terapêuticos de recurso: propranolol em doses elevadas (1-3 g/dia), diazóxido por via e.v. em períodos de 8-20 dias (ressensibilização aos outros hipotensores) minoxidil (associado com diuréticos e  $\beta$ -bloqueadores), bloqueadores  $\alpha$  e  $\beta$ , inibidores do enzima conversor, ou, em casos seleccionados, depleção mais ou menos aguda de água e sal (com diuréticos ou com diálise), infusão salina e.v. ou liberalização de sal, ou, excepcionalmente, nefrectomia bilateral (em insuficiências renais crónicas terminais que não cedam à depleção hidrossalina por hemodiálise).

## SUMMARY

### Refractory hypertension

#### Appraisal and therapy

Refractory hypertension may be divided into two broad groups: true refractory hypertension and falsely refractory hypertension. The latter may be classified as pseudorefractory owing to non-compliance with therapy or use of misleading drug scheme. Too many tablets a day or drug side effects may discourage maintenance of therapy while the most frequently encountered therapeutic mistakes include the use of too small doses of anti-hypertensive drugs, use of vasodilators and adrenergic-blocking drugs unassociated to diuretics, simultaneous administration of guanethidine or bethanidine and amphetamines, sympathomimetic or tricyclic antidepressive drugs and the use of non-steroid anti-inflammatory drugs in patients taking diuretics or beta-adrenergic blockers. True refractory hypertension is a serious condition (DBP > 130 mm Hg) implying a certain degree of renal impairment and, despite maximal administration of current antihypertensive agents, adequate blood pressure control is not attainable. Therefore, provided all secondary hypertension causes have been ruled out, the patients must be admitted into the hospital (sometimes this measure is enough to assure adequate control of blood pressure) and submitted to intensive therapy according to one of the following schemes; viz: high doses of propranolol (1-3 g/day), intravenous diazoxide for a 8-20 day long period, minoxidil (associated to diuretics and beta-blockers),  $\alpha$  and beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, or, in selected cases, acute depletion of water and sodium (achieved with diuretics or dialysis), intravenous saline infusion or a salt containing diet, bilateral nephrectomy (in cases of terminal chronic renal failure unresponsive to hemodialysis).

## INTRODUÇÃO

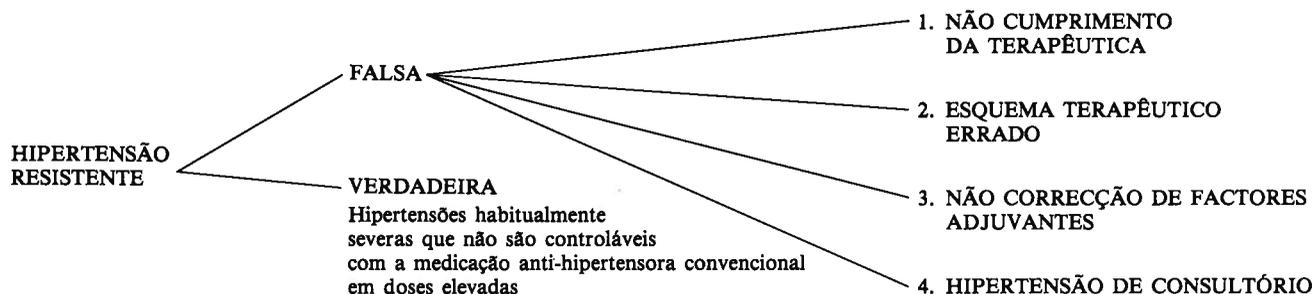
O controlo eficaz e prolongado dos valores da pressão arterial é indispensável para se conseguir uma diminuição da mortalidade e morbilidade na hipertensão arterial. É por isso que ao abordar o assunto das Hipertensões Resistentes, tem interesse recordar alguns destes aspectos principalmente no que diz respeito à mortalidade e morbilidade cardiovascular<sup>20</sup> (Quadro 1). De notar, em especial, que a incidência de AVC é sete vezes superior nos hipertensos e que a mortalidade por doenças cardíaco-vasculares é três vezes superior. Num estudo que efectuámos recentemente sobre 50 casos de hipertensão grave com pressão diastólica

## QUADRO 1

Mortalidade nos hipertensos:	65 % por doença cardiovascular
Mortalidade geral nos hipertensos:	2 × superior à dos normotensos
Mortalidade nos hipertensos por doença cardiovascular:	3 × superior à dos normotensos
Morbilidade nos hipertensos:	3 × mais doença coronária
	3 × mais doença oclusiva arterial periférica
	7 × mais AVC
	4 × mais ICC

(Adaptado de: «Role of blood pressure in cardiovascular disease: The Framingham study». WILLIAM KANNEL. *Angiology* 26:1, 1975)

QUADRO 2



>150 mm Hg verificámos uma incidência de complicações ou morte muito superior nos hipertensos resistentes ou que não cumpriam a terapêutica (44,4 %) relativamente aos que mantinham a pressão arterial controlada (15,4 %), no fim dum período médio de follow-up de 14 meses.<sup>6</sup>

Embora se consiga na maioria dos casos um controlo tensional adequado com os esquemas convencionais de tratamento, há, no entanto, uma pequena percentagem em que esse controlo não se consegue de facto.

Encarando as hipertensões resistentes dum ponto de vista essencialmente prático podemos dividi-las em dois grandes grupos: hipertensões pseudo ou falsamente resistentes e hipertensões resistentes verdadeiras.

**A) Hipertensões pseudo-resistentes**

Têm interesse real porque muitas vezes se encontram indivíduos rotulados de hipertensos resistentes e que, depois duma história cuidadosa, verificamos tratar-se de hipertensos pseudo-resistentes fundamentalmente ou por não cumprimento da terapêutica, ou por esquema terapêutico errado (Quadro 2).

No Quadro 3 resumem-se as causas mais frequentes do não cumprimento da terapêutica. Chamo em especial a atenção para o número de comprimidos que o doente tem de ingerir (por exemplo, como entre nós a hidralazina, até há pouco tempo, só existia em comprimidos doseados a 10 mg, havendo doentes a tomar 20-25 comprimidos por dia só deste fármaco), assim como para as acções acessórias. Destas, as que mais frequentemente levam o doente a não suportar a terapêutica são a hipotensão ortostática (inibidores neuro-adrenérgicos, metildopa, prazosina) e as acções na esfera sexual, ejaculação retrógrada e impotência, que aparecem fundamentalmente com os inibidores neuro-adrenérgicos (guanetidina, betadina, debrisoquina) embora possam também aparecer com a metildopa, clonidina,  $\beta$ -bloqueantes e mesmo diuréticos.

QUADRO 3 Não cumprimento da terapêutica

- A) Muito cara
- B) Muitos comprimidos
- C) Ausência de sintomas
- D) Ignorância da necessidade de cumprir terapêutica com regularidade
- E) Acções acessórias

No Quadro 4 estão resumidas as causas mais frequentes de esquemas terapêuticos errados. Causa frequente de falsa resistência é a utilização de esquemas terapêuticos apenas com dois medicamentos ou com três em doses insuficientes. É o que se poderá chamar *resistência do médico* já que não esgotou as possibilidades terapêuticas dos esquemas habituais. Nestes casos um ajustamento das doses e/ou a associação de um 3.º ou 4.º medicamento pode controlar uma hipertensão erradamente rotulada de resistente.

QUADRO 4 Esquema terapêutico errado

- A) Doses insuficientes
- B) Utilização (logo de início) de comprimidos com associações de medicamentos (impossibilidade de ajustar separadamente cada um dos medicamentos)
- C) *Simpaticolíticos* ou Vasodilatadores sem diurético (ou em dose insuficiente)
- D) Interações medicamentosas
- E) Combinações medicamentosas ilógicas ou irracionais

As associações medicamentosas fixas, por outro lado, são responsáveis por restrições nos ajustamentos posológicos pelo que devem ser evitadas, pelo menos inicialmente, até se estabelecerem as doses adequadas a determinado caso.

A utilização de inibidores neuro-adrenérgicos, metildopa, clonidina, ou vasodilatadores sem diuréticos ou com doses insuficientes destes é uma das causas frequentes de pseudo-resistência.<sup>18, 42</sup> Tanto os fármacos anteriormente designados por simpaticolíticos<sup>45</sup> como os vasodilatadores<sup>7</sup> levam, por mecanismos mais ou menos complexos, a uma retenção hidro-salina que, se não for contrariada, dará origem ao aparecimento de pseudo-tolerância. Em indivíduos medicados com guanetidina, betanidina ou metildopa verificou-se que o nível de pressão arterial dependia directamente do volume plasmático.<sup>11</sup> Daqui se pode inferir a importância da utilização dos diuréticos em doses adequadas nos hipertensos medicados com *simpaticolíticos*, para o eficaz controlo tensional.

A estimulação cardíaca secundária à utilização de vasodilatadores pode tornar o controlo tensional mais difícil. A associação de bloqueadores- $\beta$  é útil nestes casos. Outros exemplos de pseudo-resistência secundária à terapêutica e modo de a combater estão exemplificados no Quadro 5 adaptado de Tarazi.<sup>43</sup>

QUADRO 5 Resistência secundária à terapêutica

Mecanismo	Provocado por	Tratamento
Retenção Salina	Simpaticolíticos Vasodilatadores	Diuréticos
Estimulação Cardíaca	Vasodilatadores	bloqueadores- $\beta$
Hiperreninemia	Diuréticos Vasodilatadores	Simpaticolíticos bloqueadores- $\beta$
↑ Reflexo da resist. perif. total	Diuréticos (inicialmente) bloqueadores- $\beta$	Simpaticolíticos Vasodilatadores

Adaptado de TARAZI, R. C. «Long-term Effective Antihypertensive Therapy» *An. Int. Med.* 93: 771, 1980

As interacções medicamentosas têm também importância no aparecimento das hipertensões falsamente resistentes. Em doentes medicados com guanetidina, betanidina ou debrisoquina a utilização de antidepressores tricíclicos, hoje de tão larga prescrição, diminui a eficácia daqueles hipotensores.<sup>33</sup> Os antidepressores tricíclicos bloqueiam a entrada da guanetidina, da betanidina e da debrisoquina na terminação nervosa, ponto de acção destes medicamentos. Está também descrita uma diminuição da acção de clonidina e da metildopa pelos antidepressores tricíclicos.<sup>18</sup>

As anfetaminas podem igualmente contrariar a acção hipotensora dos inibidores neuroadrenérgicos:<sup>33</sup> deslocam a betanidina e guanetidina dos seus pontos de acção (terminação nervosa) e assim, 4-5 h após a ingestão duma anfetamina, a acção anti-hipertensora daqueles medicamentos pode estar completamente anulada. Acção idêntica têm as drogas simpaticomiméticas,<sup>33</sup> como a efedrina, de utilização tão frequente em xaropes para a tosse gotas nasais e medicamentos *antigripais*. Também doses de 100-400 mg de clorpromazina podem ter efeito semelhante.<sup>33</sup>

Embora a espirolactona não se utilize como diurético de 1.<sup>a</sup> escolha no tratamento da hipertensão cabe aqui referir que o ácido acetilsalicílico pode bloquear o seu efeito diurético.<sup>18</sup> Do mesmo modo a utilização de anticoncepcionais ou estrogénios pode interferir no controlo tensional ou ser mesmo responsável pela hipertensão, cujo tratamento será, nesse caso, a suspensão destes medicamentos.

A utilização de fármacos do grupo dos anti-inflamatórios não esteroides como a fenilbutazona ou a indometacina, por exemplo, pode, provavelmente pela sua acção inibidora da síntese de prostaglandinas, interferir no controlo tensional conseguido com diuréticos<sup>23</sup> ou bloqueadores- $\beta$ .<sup>10</sup>

Por vezes as combinações medicamentosas prescritas são ilógicas ou irracionais. Por exemplo, não há qualquer vantagem em associar 2 diuréticos tiazídicos ou dois derivados da rauwolfia assim como não é lógico associar estes últimos com metildopa ou clonidina dado qualquer deles exercer uma acção central depressora do sistema nervoso simpático.

O excesso de sal, a obesidade, o stress crónico são factores adjuvantes do estabelecimento ou manutenção duma hipertensão e o seu não controlo é responsável por uma falsa refractariedade.

Por vezes a excessiva resposta pressora às visitas ao médico (*hipertensão de consultório*) pode erradamente dar a noção duma hipertensão resistente. Desde que se tenha a certeza de que a tensão arterial fora do consultório está controlada (medição em casa ou noutros locais) não se deverá insistir no controlo dos valores tensionais elevados medidos no consultório.

Portanto, quando nos encontramos perante um hipertenso medicado mas em que a pressão arterial não está controlada, devemos responder a uma série de perguntas, que estão resumidas no Quadro 6, antes de o classificarmos como hipertenso verdadeiramente refractário.

QUADRO 6 Hipertenso com T.A. não controlada

Cumpra a medicação?  
O esquema terapêutico é adequado?  
Efeitos colaterais limitativos?  
Consumo exagerado de sódio?  
Interacções medicamentosas?  
T.A. fora do consultório controlada?  
Hipertensão secundária?

### B) Hipertensão verdadeiramente resistente:

Surgem habitualmente em doentes com hipertensões graves (pressão arterial diastólica >130 mm Hg), muitas vezes com um grau maior ou menor de insuficiência renal e, por vezes, em hipertensão em fase acelerada. Mesmo que se cheguem a utilizar as doses máximas dos vários medicamentos habitualmente utilizados nos esquemas convencionais de tratamento das hipertensões graves (Quadro 7) não se consegue um controlo satisfatório dos valores da pressão arterial. Temos então de utilizar esquemas de recurso no tratamento destes doentes (Quadro 8). É muito importante não esquecer, no entanto, que em todos os casos de hipertensões resistentes verdadeiras se deve, com mais insistência, procurar uma hipertensão secundária, por exemplo a doença renovascular, o feocromocitoma, etc. que poderá ditar, posteriormente, uma solução cirúrgica.

QUADRO 7 Esquema terapêutico que deve ser tentado antes de classificar um hipertenso como resistente

1. Diurético (em doses equivalentes a 100 mg de Hidroclorotiazida ou 100 mg de Clorotalidona; ou 80 mg de Furosemida em casos de I.R.)
2. Bloqueador- $\beta$  (em doses equivalentes a 320-480 mg de Propranolol) ou Metildopa (2000-3000 mg) ou Clonidina (0,9-1,35 mg)
3. Hidralazina (200-300 mg) ou Prazosina (12-18 mg) ou Guanetidina (75-100 mg) ou Betanidina (75-100 mg)

QUADRO 8 Hipertensão resistente verdadeira. Terapêutica de recurso

Internamento do doente  
Doses muito elevadas de Propranolol (1-3 g)  
Diazóxido E.V. (períodos 8-20 dias)  
Minoxidil  
Bloqueadores  $\alpha + \beta$   
Inibidores do enzima conversor  
Espoliação + ou — aguda de água e sal  
Infusão salina e/ou liberalização de sódio  
Nefrectomia bilateral  
Estimulação eléctrica do seio carotídeo

Em primeiro lugar devemos internar o doente e, com este acto, muitas vezes conseguimos um controlo eficaz da pressão arterial com as mesmas doses da medicação a que o doente era resistente em regime ambulatorio. Chegamos mesmo a ter de reduzir estas doses dado o aparecimento, por exemplo, de hipotensão ortostática ou de outras acções acessórias.

Poderemos recorrer a doses muito elevadas de propranolol chegando a 1-3 gramas/dia<sup>21,39</sup> se a situação clínica do doente o permitir e se não surgirem bradicardias acentuadas (F.C. <45/m) ou sinais de insuficiência cardíaca congestiva.

A curva dose-resposta do propranolol é larga, pelo que, com doses progressivamente maiores, se obtêm respostas hipotensoras mais marcadas. Kincaid-Smith, por exemplo, não encontrou casos de resistência ao propranolol em hipertensos graves.<sup>21</sup>

O diazóxido por via endovenosa e utilizado por períodos de 8-24 dias em doentes resistentes aos outros hipotensores consegue, nalguns casos, fazer com que haja novamente uma resposta aos medicamentos a que o doente se tinha tornado resistente, parece que por ressensibilização dos baro-receptores.<sup>8,16</sup> Há autores que advogam mesmo a utilização do diazóxido em doentes em uremia, apontando bons resultados à distância.<sup>8,32</sup>

A utilização do diazóxido deve-se acompanhar sempre da administração de diuréticos, geralmente os mais potentes, como o furosemido, por exemplo, dada a acção de retenção de água e sódio daquele medicamento.<sup>8,14,16,32,35,38</sup>

O diazóxido é um vasodilatador que exerce a sua acção na parede das arteríolas. Além da acção acessória atrás apontada, pode também provocar reflexamente, como todos os vasodilatadores, um aumento do cronotropismo miocárdico que pode ser combatido com a utilização concomitante de bloqueadores  $\beta$ .<sup>7,8,14</sup> Tem também uma acção importante no metabolismo dos hidratos de carbono levando ao aparecimento de hiperglicemias que podem ser mais ou menos facilmente controláveis com antidiabéticos orais ou insulina.<sup>8,14,35,38</sup>

Há alguns estudos em que se utilizou o diazóxido por via oral durante vários meses (3-20)<sup>14,35,38</sup> tendo-se verificado que, mesmo nos hipertensos com insuficiência renal grave, esta não se agravava ou melhorava até e chegava mesmo a ser suspensa a indicação para nefrectomia bilateral nalguns casos. De qualquer modo as acções acessórias apontadas são um factor limitativo importante da sua utilização e hoje praticamente não se usa.

O minoxidil é um fármaco igualmente vasodilatador que actua também sobre as fibras musculares das paredes das arteríolas.<sup>9,22</sup>

São raros os casos de resistência a este medicamento,<sup>2,22,37</sup> que pode ser administrado numa ou em duas tomas diárias em doses de 5-60 mg/dia. Tem uma meia vida de 4,5 horas mas a sua acção prolonga-se por 12-24 h devendo, por isso, fixar-se na parede dos vasos onde actua.<sup>9,22</sup> Como todos os vasodilatadores hipotensores provoca retenção hidrossalina. Quanto mais potente é o vasodilatador e quanto mais marcada é a baixa tensional conseguida, maior é a retenção hidrossalina.<sup>25,37</sup> É necessário, portanto, a utilização de diuréticos potentes para contrariarem esta acção, podendo chegar a ser necessário utilizar doses de 1000 mg de furosemido por dia. A taquicardia que provoca reflexamente é combatida com bloqueadores  $\beta$ . Não tem qualquer acção nos níveis de glicemia. A hipertricosose é uma acção acessória que está descrita também para outros vasodilatadores como a hidralazina e o diazóxido. No entanto, com o minoxidil é praticamente constante<sup>22,28,37,46</sup> o que tem de se levar em conta nos indivíduos do sexo feminino e nas crianças onde é especialmente florida.

Há já estudos em que se utilizou este medicamento durante longos períodos (nalguns casos superiores a 7 anos)<sup>13,29,46</sup> não tendo surgido resistências e havendo manutenção ou até melhoria da função renal em casos de insuficiência renal grave. Devido a todas estas características é, sem exagero, uma alternativa para a nefrectomia bilateral.<sup>24,36</sup>

Embora não haja acordo quanto à sua eficácia, a utilização da associação de bloqueantes  $\alpha$  e  $\beta$ .<sup>27</sup> é um esquema de recurso a considerar, quer isoladamente quer conjuntamente com outros hipotensores. A justificação desta associação é idêntica à da utilização de vasodilatadores com bloqueantes  $\beta$ . Há autores que advogam a utilização dos bloqueantes  $\alpha$  dada a importância dos receptores  $\alpha$  na regulação da circulação renal, podendo o seu bloqueio contribuir como *preventivo* das lesões arteriolas a este nível.<sup>27</sup>

Existe, aliás, um fármaco com acção  $\alpha$  e  $\beta$  (labetalol) embora a acção  $\beta$  seja predominante, mas cujos resultados no tratamento das hipertensões resistentes não têm sido animadores. Alguns autores preconizam doses muito elevadas para se conseguir o controlo tensional o que torna a administração pouco prática.

Os inibidores do enzima conversor (que converte a angiotensina I em angiotensina II) são uma esperança no tratamento das hipertensões resistentes. Actuando por inibição daquela conversão, impedindo portanto a formação de angiotensina II (e, segundo alguns autores, também através da sua acção no sistema caliceína-quinina-prostaglandinas) provocam uma diminuição das resistências periféricas sem condicionarem taquicardia reflexa ou hipotensão ortostática.<sup>19,40</sup> O débito cardíaco ou não se modifica ou aumenta ligeiramente e a volémia não sofre alterações. O fármaco deste grupo de que há mais experiência é o captopril<sup>3,12,15,19,40</sup> que se utiliza em doses habitualmente de 25-50 mg 8/8 h até um máximo de 450 mg. Tem como factor limitativo efeitos colaterais graves<sup>12,19,40</sup> como a leucopenia e a proteinúria (pode originar síndrome nefrótica, segundo alguns autores relacionado com glomerulopatia membranosa). No entanto, parece que reduzindo as doses máximas para 300 mg diários se diminui marcadamente a incidência destas acções. Em fase de investigação e já com alguns resultados muito animadores está o MK-421<sup>17</sup> que parece não ter os efeitos colaterais descritos para o captopril e ser do mesmo modo eficaz. Os inibidores do enzima conversor poderão ser assim, igualmente, uma alternativa válida para os casos com eventual indicação para nefectomia bilateral.

A depleção mais ou menos rápida de água e sal, quer utilizando os diuréticos mais potentes quer a hemodiálise peritoneal, tem-se mostrado eficaz em muitos casos de hipertensões resistentes.<sup>4,31</sup> Lembro mais uma vez que nos doentes medicados com *simpaticolíticos* os valores da pressão arterial dependem directamente do volume plasmático. Daí a eventual importância desta depleção hidrossalina nestes casos. Nos doentes hipertensos resistentes e com insuficiência renal terminal a depleção hidrossalina por diálise consegue na maioria dos casos controlar os valores da pressão arterial,<sup>26,30,44</sup> associada ou não a terapêutica medicamentosa.

Há quem faça esta depleção utilizando doses elevadas de diuréticos e restrição total de sódio e água durante alguns dias, verificando que estes doentes se tornam depois sensíveis à medicação à qual eram resistentes.<sup>4</sup> É necessário ter sempre presente que pode haver um agravamento momentâneo da insuficiência renal que imponha, inclusivamente, diálise de urgência.

A infusão salina e/ou liberalização de sódio pode ser eficaz em casos bem seleccionados, especialmente nos doentes a tomarem diuréticos há muito tempo e com dietas com res-

trição salina acentuada.<sup>21, 34</sup> Dependendo a secreção de renina do balanço sódico do organismo, aumentando a sua secreção quando há um balanço sódico negativo, a infusão salina ou a liberalização de sódio actuariam nestes casos como anti-reninémicos e haveria uma maior facilidade no controlo dos valores tensionais. Kincaid-Smith advoga esta actuação principalmente nas nefrites intersticiais em que há grande perda de sódio pelo rim.<sup>21</sup>

A nefrectomia bilateral<sup>22, 26, 30</sup> é sempre uma indicação muito difícil de pôr. No entanto chegou a ser indicada como urgência ou semi-urgência em casos de hipertensões resistentes mesmo com função renal ainda aceitável.<sup>22</sup> Pensamos que só estará indicada naqueles casos de hipertensão com insuficiência renal terminal que não cedem à depleção hidrossalina por hemodiálise durante 6-8 meses<sup>30</sup> (existe nestes casos uma taxa de renina plasmática muito elevada) e que sejam também resistentes ao minoxidil e ao captopril.

A estimulação eléctrica dos baro-receptores foi utilizada por alguns autores com bons resultados.<sup>41</sup> No único caso em que no Núcleo de Estudos de Hipertensão Arterial foi utilizada não houve resposta aceitável.<sup>1</sup> Será um recurso muito limitado e que ultimamente caiu em desuso.

De todas estas soluções, as que entre nós são viáveis além, é claro, do internamento do doente, são:

Diazóxido e.v. por curtos períodos de tempo  
 Propranolol em doses muito elevadas  
 Associação de bloqueadores  $\alpha$  e  $\beta$   
 Depleção mais ou menos rápida de água e sal  
 Infusão salina ou liberalização de sal (em casos seleccionados)  
 Minoxidil  
 Inibidores do enzima conversor

No entanto a utilização do minoxidil ou dos inibidores do enzima conversor são, de momento, as *armas* de eleição que, associadas ou não à hemodiálise (em casos de IRC), ou a outros anti-hipertensores, conseguem controlar a maioria das hipertensões resistentes.

## BIBLIOGRAFIA

- ABREU LOUREIRO, P., NOGUEIRA DA COSTA, J., DIAZ GONÇALVES, M. e RASIKLAL RANCHOOD: Tera-pêutica cirúrgica da hipertensão arterial grave pela estimulação eléctrica dos nervos dos seios carotídeos. *Bol. Soc. Port. Cardiol.* 1971; 9: 425.
- ARAÚJO, J., FRANÇA, C., BRITO, M. A., SABINO, J., AMADOR, M. G.: O minoxidil no tratamento da hipertensão arterial refractária — um ano de experiência. *Rev. Port. Clínica e Terap.* 1979; 4: 225.
- ATKINSON, A. B., LAVER, A. F., BROWN, J. J., ROBERTSON, J. I. S.: Combined treatment of severe intractable hypertension with Captopril and Diuretic. *Lancet* 1980; 2: 105.
- BAGLIN, A. SAFAR, M. e MILLIEZ, P.: Treatment of malignant arterial hypertension by acute dehydration with sodium depletion and antihypertensive drugs. *Matéria Médica Polona* 1972; 3(12): 1.
- BEILIN, L. J. e JUEL-JENSEN, B. E.: Alpha and beta adrenergic blockade in hypertension. *Lancet* 1972; 1: 979.
- BRAZ NOGUEIRA, J., CORREIA, L. C., NOGUEIRA DA COSTA, J.: Hipertensão arterial grave em regime hospitalar — Follow-up de 50 casos in Hipertensão Arterial — Actas do 3.º Simpósio sobre Hipertensão Arterial. Editores J. Nogueira da Costa e J. Braz Nogueira. MSD, Lisboa, 1979, p. 55.
- CHIDSEY, C. A., GOTTLIEB, T. B.: The pharmacologic basis of anti-hypertensive therapy: the role of vasodilator drugs. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1974; 17: 99.
- Diazoxide: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in hypertensive crises. *Drugs* 1971; 2: 78.
- DUCHARME, D. W., ZINS, G. R.: Minoxidil in *Pharmacology of anti-hypertensive Drugs* — edited by A. Scriabine, Raven Press, New York, 1980, p. 415.
- DURÃO, V., RICO, J. M. G. T.: Modification by Indomethacin of the Blood Pressure Lowering Effect of Pindolol and Propranolol in Conscious Rabbits. *European J. of Pharmacology* 1977; 43: 377.
- DUSTAN, H. P., TARAZI, R. C. e BRAVO, E. L.: Dependence of arterial pressure on intravascular volume in treated hypertensive patients. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286-861.
- EDITORIAL: Captopril: Benefits and Risks in Severe Hypertension. *Lancet* 1980; 2: 129.
- EDITORIAL: Minoxidil and Improvement of Renal Function in Uremic Malignant Hypertension. *Ann. Int. Med.* 1980; 93: 769.
- FANG, P., MACDONALD, I., LAVER, M., HUA, A. e KINCAID-SMITH, P.: Oral diazoxide in uncontrolled malignant hypertension. *Med. J. Aust.* 1974; 2: 621.
- FERGUSON, R. K., KOFFER, H., VLASSES, P. H.: Captopril in severe treatment resistant hypertension» in *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors — Mechanisms of Action and Clinical Implications*. Edited by Zola P. Horovitz Urban e Schwarzenberd, Baltimor — Munich, 1981, p. 369.
- FINNERTY, F. A. e KAKAVIATES, N.: The long term effect of rapide repeated reductions of arterial pressure with diazoxide. *Am. J. Cardiol.* 1967; 19: 337.
- GAVRAS, H., WAEBER, B., GAVRAS, I., BIOLLAZ, J., BRUNNER, H. R., DAVIES R. O.: Antihypertensive Effect of the New Oral Angiotensine Converting Enzyme Inhibitor MK-421. *Lancet*, 1981; 2: 543.
- GIFFORD, R. W., TARAZI, R.: Resistent Hypertension: Diagnosis and Mangment. *Ann. Int. Med.*, 1978; 88: 661.
- HEEL, R. C., BROGDEN, R. N., SPLIGHT, T. M., AVERY, G. S.: Captopril a Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs*, 1980; 20: 409.
- KANNEL, W. B.: Role of blood pressure in cardiovascular disease: The Framingham Study. *Angiology*, 1975; 26: 1.
- KINCAID-SMITH, P.: Managment of severe hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1973; 32: 575.
- KOSMAN, M. E.: Evaluation of a New Antihypertensive Agent — Minoxidil. *JAMA*, 1980; 244: 73.
- LEE, J. B., PATAK, R. V., MOOKERFEE, B. K.: Renal Prostaglandins and the Regulation of Blood Pressure and Sodium and Water Homoeostasis. *Am. J. Cardiology*, 1976; 60: 798.
- LIMAS, C. J. e FREIS, E. D.: Minoxidil in severe hypertension with renal failure. *Am. J. Cardiol.*, 1973; 31: 355.
- MACNAY, J. L.: Adrenolitic and vasodilator therapy, in hypertension therapy 1974. *Postgraduate Med.* 1974; 56: 76.
- MAHONY, J. F., GIBSON, G. R., SHEIL, A. G. R., STORY, B. G., STOKES, G. S. e STEWART, J. H.: Bilateral nephrectomy for malignant hypertension. *Lancet*, 1972; 1: 1036.
- MAJID, P. A., MEERAN, M. K., BENAIM, M. E., SHARMA, B. e TAYLOR, S. H.: Alpha and beta adrenergic receptor blockade in the treatment of hypertension. *Brit. Heart J.*, 1974; 36: 588.
- METHA, P. K., MOUNDANI, B., SHANSKY, R. M., MAHURKAR, S. D. E DUNEA, G.: Severe hypertension treated with minoxidil. *JAMA*, 1975; 233: 249.

29. MITCHELL, H. C., GRAHAM, R. B., PETTINGER, W. A.: Renal Function During Long-term treatment of hypertension with Minoxidil — comparison of benign and malignant hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 1980; 93: 676
30. MROOCZEK, W. J.: Malignant hypertension: kidneys too good to be extirpated. *Ann. Intern. Med.*, 1974; 80: 754.
31. MROOCZEK, W. J., DAVIDIV, M. e FINNERTY, F. A.: Large dose furosemide therapy for hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1974; 33: 546.
32. MROOCZEK, W., DAVIDOV, M., GABRILOVICH, L. e FINNERTY, F. A.: The value of aggressive therapy in hypertensive patients with azotemia. *Circulation*, 1969; 40: 893.
33. NIES, A. S.: Adverce reactions and interactions limiting the use of antihypertensive drugs. *Am. J. Med.*, 1975; 58: 195.
34. NOGUEIRA DA COSTA, J., VITAL MORGADO, A., CALÇADA CORREIA, L., OLIVEIRA SOARES, A., BRAZ NOGUEIRA, J., GORJÃO CLARA, J., SAAVEDRA, J. A.: Uso e abuso dos diuréticos na crise hipertensiva. *Acta Médica Portuguesa*, 1979; 1: 407.
35. PEDERSEN, E. B., KORNERUP, H. J., GEDAY, E., HANSEN, J.: Oral diazoxide treatment of severe arterial hypertension. *Danish Med. Bull.*, 1975; 22: 211.
36. PETTINGER, W. A., MITCHEL, H. C.: Minoxidil — an alternative to nephrectomy for refractory hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1973; 289: 167.
37. PLONIN, P. F., VITAL MORGADO, A., ALHENC-GELAS, F., MÉNARD, J.: Hypertension artérielle rebelle — effets du minoxidil sur la pression artérielle et le volume plasmatique. *Nouv. Presse Med.*, 1979; 8: 3135.
38. POHN, J. E. F. e THURSTON, H.: Use of diazoxide in hypertension with renal failure. *Brit. Med. J.*, 1971; 4: 142.
39. PRITCHARD, B. N. C., GILLAM, P. M. S.: Treatment of hypertension with propranolol. *Brit. Med. J.*, 1969; 1: 7.
40. RUBIN, B., ANTONACCIO, M. J.: Captopril in *Pharmacology of Antihypertensive Drugs*. Edited by A. Scriabine, Raven Press, New York, 1980, p. 21.
41. SCHWARTZ, S., GRIFFITH, L. S., NEISTADT, A. e HAGFORSON: Chronic carotid sinus nerve stimulation in the treatment of essential hypertension. *Am. J. Surg.*, 1967; 114: 5.
42. TARAZI, R. C.: Modern concepts in diuretic therapy, in Hypertension therapy 1974. *Postgraduate med.*, 1974; 56: 37.
43. TARAZI, R. C.: Long-term Effective Antihypertensive Therapy. *Ann. Int. Med.*, 1980; 93: 771.
44. WEIDMANN, P., MAXWELL, M. H., LUPU, A. N., LEWIN, A. J. e MSSRY, S. G.: Plasma renin activity and blood pressure in terminal renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 1971; 285: 757.
45. WEIL, J. V., CHIDSEY, C. A.: Plasma volume expansion resulting from interference with adrenergic function in normal man. *Circulation*, 1968; 37: 54.
46. WILBURN, R. L., BLOMFUSS, A., BENNET, C. M.: Long-term treatment of severe hypertension with minoxidil, propranolol and furosemide. *Circulation*, 1975; 52: 706.

Pedido de separatas: J. Braz Nogueira  
 Medicina I  
 Hospital de Santa Maria  
 1600 Lisboa - Portugal