

DESAFIOS NO MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE: ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EMERGENTES

CHALLENGES IN THE CLINICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION: EMERGING THERAPEUTIC APPROACHES

Daniel Mendes Lira Lobo¹
Osmar Pereira Evangelista Filho²
Sergio Adrián Barreto-Román³
Otávio Françóia Margon⁴

RESUMO: A hipertensão resistente (HRT) continua sendo um desafio significativo na prática clínica, caracterizada pela pressão arterial que permanece elevada apesar do uso concomitante de três ou mais medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético. Este estudo analisa as evidências científicas mais recentes sobre abordagens terapêuticas emergentes no tratamento da HRT, com foco na eficácia e segurança de intervenções farmacológicas e não farmacológicas, como novas classes de medicamentos, dispositivos de denervação renal e estimulação de barorreceptores. Os fatores de risco associados, a importância da adesão ao tratamento e as implicações para a prática clínica são discutidos, visando otimizar os resultados cardiovasculares e reduzir as complicações de longo prazo. O estudo destaca a necessidade de estratégias personalizadas que integrem avanços tecnológicos e protocolos baseados em evidências para pacientes com HRT.

3815

Palavras-chave: Hipertensão resistente. Terapias emergentes. Tratamento clínico.

ABSTRACT: Resistant hypertension (RHTN) remains a significant challenge in clinical practice, characterized by blood pressure that remains elevated despite the concomitant use of three or more antihypertensive drugs, including a diuretic. This study reviews the most recent scientific evidence on emerging therapeutic approaches in the management of RHTN, focusing on the efficacy and safety of pharmacological and non-pharmacological interventions, such as new classes of drugs, renal denervation devices, and baroreceptor stimulation. The associated risk factors, the importance of treatment adherence, and the implications for clinical practice are discussed, aiming to optimize cardiovascular outcomes and reduce long-term complications. The study highlights the need for personalized strategies that integrate technological advances and evidence-based protocols for patients with RHTN.

Keywords: Resistant hypertension. Emerging therapies. Clinical management.

¹Centro Universitário Alfredo Nasser.

²Centro Universitário Alfredo Nasser.

³Universidade del Pacífico - Faculdade de Medicina - Pedro Juan Caballero.

⁴Uniplac.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida como a pressão arterial que permanece acima dos valores recomendados, apesar do uso concomitante de três ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético, em doses otimizadas. Essa condição representa um desafio clínico significativo, afetando aproximadamente 10% a 20% dos pacientes hipertensos. Sua relevância clínica é destacada pelo aumento do risco de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, além de estar associada a altas taxas de mortalidade e morbidade.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à HAR são complexos e multifatoriais, envolvendo a interação de fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Entre os principais fatores contribuintes estão a ativação exacerbada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), disfunção endotelial, inflamação sistêmica, e retenção de sódio. Além disso, comorbidades como obesidade, apneia obstrutiva do sono e doença renal crônica agravam a resistência ao tratamento convencional. A identificação e correção desses fatores são essenciais para o manejo eficaz da HAR.

Nos últimos anos, diversas estratégias terapêuticas têm emergido como alternativas ao tratamento padrão, buscando contornar a refratariedade ao manejo convencional. Entre essas abordagens destacam-se intervenções farmacológicas inovadoras, como antagonistas de aldosterona e inibidores seletivos do SRAA, bem como terapias não farmacológicas, como a denervação simpática renal e a estimulação do barorreceptor. Esses avanços têm despertado interesse por seu potencial em melhorar o controle pressórico e reduzir o impacto da HAR na qualidade de vida dos pacientes.

Embora as novas abordagens apresentem resultados promissores em estudos clínicos e experimentais, a sua implementação na prática clínica enfrenta barreiras significativas, incluindo custos elevados, acessibilidade limitada e incertezas quanto aos benefícios a longo prazo. Adicionalmente, questões relacionadas à adesão terapêutica e à heterogeneidade do perfil dos pacientes com HAR representam desafios adicionais na avaliação de sua eficácia real.

Este estudo tem como objetivo analisar os desafios no manejo clínico de pacientes com hipertensão arterial resistente, com ênfase em abordagens terapêuticas emergentes. Busca-se revisar as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança dessas estratégias, identificando lacunas no conhecimento e propondo direções futuras para pesquisa e prática clínica.

METODOLOGIA

A presente revisão integrativa seguiu as etapas metodológicas estabelecidas que incluem a identificação do problema, a busca na literatura, a avaliação da elegibilidade dos estudos, a extração e análise dos dados e a síntese dos resultados. O objetivo foi explorar os desafios no manejo clínico de pacientes com hipertensão arterial resistente (HAR) e avaliar a eficácia e a segurança das abordagens terapêuticas emergentes, com base em evidências disponíveis na literatura científica.

A questão norteadora foi formulada com base no modelo PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho): "Quais são os desafios e as evidências disponíveis sobre as abordagens terapêuticas emergentes para o manejo clínico de pacientes com hipertensão arterial resistente?"

Os critérios de inclusão abrangeram artigos publicados entre 2013 e 2023, disponíveis em inglês, português ou espanhol, que abordassem o manejo clínico da HAR, com foco em novas intervenções terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. Foram incluídos estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais e diretrizes clínicas. Artigos que abordassem hipertensão arterial secundária, estudos duplicados ou aqueles com descrição insuficiente dos métodos foram excluídos.

A busca foi realizada em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados, combinados com operadores booleanos, foram: "resistant hypertension," "emerging therapies," "management," "clinical outcomes," e "non-pharmacological interventions." A busca foi complementada com a análise de referências dos artigos selecionados para identificar estudos adicionais relevantes.

A seleção foi conduzida em duas etapas. Na primeira, dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos, aplicando os critérios de inclusão e

exclusão. Na segunda etapa, os textos completos dos estudos selecionados foram analisados detalhadamente.

Os dados extraídos incluíram informações sobre características dos participantes, intervenções, desfechos avaliados, resultados principais e limitações dos estudos. A análise foi realizada de forma descritiva e temática, organizando os achados em categorias, como eficácia de novas intervenções farmacológicas, impacto de abordagens não farmacológicas e desafios práticos no manejo da HAR.

Os resultados foram apresentados em tabelas e narrativas, com uma análise crítica das evidências disponíveis. Foram discutidas lacunas no conhecimento, limitações dos estudos e implicações para a prática clínica e a pesquisa futura. A metodologia adotada garante rigor científico e contribui para uma compreensão abrangente dos desafios no manejo clínico da HAR.

RESULTADOS

A revisão integrativa incluiu 27 estudos publicados entre 2013 e 2023 que atenderam aos critérios de inclusão. Os resultados foram agrupados em três categorias principais: eficácia de intervenções farmacológicas emergentes, impacto de abordagens não farmacológicas no manejo da hipertensão arterial resistente (HAR) e desafios práticos na implementação clínica dessas estratégias.

Os antagonistas dos receptores de mineralocorticóides, como a esprironolactona e a eplerenona, foram amplamente avaliados e demonstraram significativa redução nos níveis pressóricos em pacientes com HAR. Estudos recentes também investigaram o papel de inibidores de neprilisina/angiotensina, como o sacubitril/valsartana, com resultados promissores na redução da pressão arterial sistólica e melhora da função endotelial. Além disso, inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) mostraram benefícios adicionais, incluindo efeitos cardiorrenais protetores, especialmente em pacientes com comorbidades, como diabetes mellitus e insuficiência cardíaca. Procedimentos intervencionistas, como a denervação renal por cateter, foram avaliados em estudos clínicos randomizados e apresentaram redução consistente da pressão arterial em pacientes refratários ao tratamento medicamentoso. Estratégias comportamentais, incluindo programas de modificação do estilo de vida, que abrangem dieta DASH (Dietary Approaches to

Stop Hypertension), redução da ingestão de sódio e programas de exercícios supervisionados, também demonstraram eficácia significativa. Tecnologias emergentes, como dispositivos de estimulação barorreflexa, mostraram potencial para pacientes com resposta limitada a outras terapias. Apesar das evidências promissoras, vários desafios foram identificados na aplicação dessas intervenções na prática clínica. A adesão ao tratamento continua sendo uma barreira crítica, especialmente devido ao elevado número de medicamentos prescritos e aos efeitos adversos associados. A alta heterogeneidade na definição e diagnóstico de HAR entre estudos limita a comparação direta dos resultados. Além disso, o custo elevado de algumas intervenções emergentes, como a denervação renal e dispositivos de estimulação barorreflexa, representa um entrave para a ampla implementação em sistemas de saúde de baixa e média renda. As intervenções farmacológicas e não farmacológicas emergentes foram associadas à redução do risco de eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, além de melhorias na qualidade de vida relatadas por pacientes. No entanto, a segurança de longo prazo de algumas dessas abordagens, como a denervação renal, permanece incerta devido ao número limitado de estudos com seguimento prolongado.

3819

Foram identificadas lacunas no conhecimento, particularmente na avaliação do impacto das terapias emergentes em subgrupos específicos, como idosos, pacientes com múltiplas comorbidades e populações de baixa renda. Estudos futuros devem focar na padronização de critérios diagnósticos, redução de custos das intervenções e desenvolvimento de estratégias para melhorar a adesão ao tratamento, garantindo eficácia e acessibilidade.

Esses achados reforçam a importância de uma abordagem multimodal e individualizada para o manejo da HAR, considerando tanto avanços terapêuticos quanto barreiras práticas à implementação clínica.

DISCUSSÕES

Os resultados desta revisão integrativa destacam os avanços e desafios no manejo clínico da hipertensão arterial resistente (HAR), um problema significativo de saúde pública que continua a impactar negativamente a qualidade de vida e o prognóstico cardiovascular de milhões de pacientes em todo o mundo. Apesar dos

progressos recentes, a gestão eficaz dessa condição complexa ainda enfrenta diversas barreiras, exigindo abordagens terapêuticas inovadoras e personalizadas.

Os antagonistas de receptores de mineralocorticóides (ARM), especialmente a espironolactona, emergem como uma das opções terapêuticas mais eficazes no manejo da HAR, complementando tratamentos convencionais. Estudos incluídos demonstraram uma redução significativa nos níveis pressóricos, especialmente em pacientes com hiperaldosteronismo secundário. No entanto, os efeitos adversos associados, como hipercalemia e ginecomastia, reforçam a necessidade de monitoramento cuidadoso e individualização do tratamento. Além disso, inibidores de SGLT2 mostraram benefícios adicionais em pacientes com HAR e doenças associadas, destacando o potencial dessas terapias em cenários complexos.

A denervação renal por cateter e os dispositivos de estimulação barorreflexa representam avanços promissores, mas enfrentam limitações práticas, incluindo altos custos, acesso restrito e eficácia variável em subgrupos de pacientes. Apesar disso, os dados indicam que esses procedimentos podem desempenhar um papel significativo em casos refratários ao tratamento farmacológico. Por outro lado, estratégias baseadas em mudanças no estilo de vida, como dieta DASH e programas de exercícios, permanecem subutilizadas devido à baixa adesão e barreiras comportamentais.

Um dos principais desafios identificados é a adesão ao tratamento, influenciada por fatores como complexidade do regime terapêutico, efeitos colaterais e custos financeiros. A falta de educação adequada sobre a condição e as opções terapêuticas contribui ainda mais para essa dificuldade. Abordagens personalizadas, com o envolvimento de equipes multidisciplinares, podem melhorar a adesão e os desfechos clínicos, mas ainda são subutilizadas em muitos contextos.

Embora os benefícios das terapias emergentes sejam evidentes, a segurança a longo prazo dessas intervenções continua incerta. Por exemplo, a denervação renal, apesar de demonstrar resultados iniciais promissores, carece de estudos de seguimento prolongado para validar sua eficácia sustentada e ausência de efeitos adversos tardios. Da mesma forma, os inibidores de SGLT2 requerem mais investigações para elucidar plenamente seus impactos em subgrupos específicos de pacientes com HAR.

As lacunas identificadas nesta revisão, como a heterogeneidade na definição de HAR e a necessidade de estudos que explorem o impacto de terapias emergentes em

populações diversas, indicam a direção para futuras pesquisas. Além disso, esforços devem ser direcionados para a implementação de tecnologias acessíveis e estratégias de redução de custos para garantir que as inovações cheguem a populações vulneráveis. Programas educacionais e políticas públicas eficazes são indispensáveis para promover a adesão e facilitar o acesso a tratamentos baseados em evidências.

Em conclusão, os avanços no manejo da HAR oferecem perspectivas promissoras, mas os desafios práticos e as lacunas de conhecimento ressaltam a importância de uma abordagem integrada e colaborativa. O foco em estratégias multimodais, combinando terapias emergentes com intervenções comportamentais e suporte clínico, é essencial para melhorar os desfechos de saúde e reduzir a carga global dessa condição.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipertensão arterial resistente (HAR) permanece um desafio clínico significativo devido à sua complexidade etiológica, alta prevalência e impacto adverso nos desfechos cardiovasculares e renais. As abordagens terapêuticas emergentes, incluindo novas opções farmacológicas e intervenções não farmacológicas, oferecem avanços promissores na gestão dessa condição, embora ainda existam barreiras substanciais a serem superadas.

Os antagonistas de receptores de mineralocorticóides (ARM) demonstram eficácia consistente na redução da pressão arterial em pacientes com HAR, especialmente em contextos de hiperaldosteronismo secundário. No entanto, o risco de efeitos adversos e a necessidade de monitoramento rigoroso reforçam a importância de individualizar o tratamento. De maneira complementar, as terapias inovadoras, como a denervação renal e a estimulação barorreflexa, apresentam potencial terapêutico significativo, mas sua implementação clínica ainda é limitada por fatores econômicos e operacionais, bem como pela necessidade de validação em estudos de longo prazo.

A adesão ao tratamento continua a ser um dos maiores desafios na gestão da HAR. A combinação de terapias farmacológicas com estratégias comportamentais, apoio educacional e acompanhamento por equipes multidisciplinares pode maximizar os benefícios terapêuticos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Além disso,

há uma necessidade urgente de políticas públicas que facilitem o acesso a tratamentos de alta qualidade, especialmente em populações vulneráveis.

A heterogeneidade nos estudos sobre HAR destaca a importância de uma padronização das definições e critérios diagnósticos, bem como da inclusão de populações diversificadas em pesquisas futuras. Abordagens mais integradas e personalizadas são fundamentais para enfrentar as lacunas existentes e garantir que as terapias emergentes sejam acessíveis, eficazes e seguras para todos os pacientes.

Portanto, a gestão da hipertensão arterial resistente exige uma abordagem abrangente, que combine avanços científicos, inovação terapêutica e suporte clínico integrado. Esforços contínuos na pesquisa e na prática clínica são essenciais para superar os desafios atuais e otimizar os resultados para os pacientes, contribuindo para a redução da carga global dessa condição.

REFERÊNCIAS

1. WILLIAMS B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
2. CAREY RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53-e90.
3. CALHOUN DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension: Determinants, prognosis, and treatment. *Hypertension*. 2014;63(4):447-454.
4. MAHFOUD F, Azizi M, Ewen S, et al. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1588-1599.
5. WILLIAMS B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: Report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens*. 2004;18(3):139-185.
6. GUPTA AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: A meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407.
7. GRASSI G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension*. 2009;54(4):878-883.
8. THOMOPOULOS C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7 - Effects of more vs. less intensive blood

- pressure lowering and different achieved blood pressure levels - Updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34(4):613-622.
9. BAKRIS GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(9):884-894.
 10. AZIZI M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): A multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10137):2335-2345.
 11. THOMOPOULOS C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3 - Effects in patients at different levels of cardiovascular risk - Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32(12):2305-2314.
 12. BROWN MJ. Renal denervation: A path forward. *Hypertension.* 2020;76(6):1686-1693.
 13. OPARIL S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res.* 2015;116(6):1074-1095.
 14. PISONERO-Vaquero S, García-Mediavilla MV, Cubero FJ, González-Gallego J. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of Angiotensin receptor blockers and their implications in the treatment of immune-mediated diseases. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(10):2377-2392.
 15. PICKERING TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: Dippers and nondippers. *Circulation.* 1990;81(2):700-702.
 16. MILANI RV, Lavie CJ. The role of exercise training in hypertension: A review. *Am J Med Sci.* 2007;334(4):190-196.
 17. TOMASZEWSKI M, Charchar FJ, Maric C, et al. Pathogenetic mechanisms of arterial hypertension: Lessons from mendelian disorders and genome-wide association studies. *Med Clin North Am.* 2009;93(3):569-600.
 18. ESLER M, Lambert E, Schlaich M. Point: Chronic activation of the sympathetic nervous system is the dominant contributor to systemic hypertension. *J Appl Physiol (1985).* 2010;109(6):1996-1998.
 19. SCHMIEDER RE. Endothelial dysfunction: A critical determinant in hypertensive target organ damage. *Hypertension.* 2008;51(3):451-453.
 20. MANCIA G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-1357.

21. XU T, Hu X, Yu X, et al. Safety and efficacy of renal denervation in patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e004684.
22. DOUMAS M, Tsioufis C, Fletcher R, et al. Obstructive sleep apnea and hypertension: To treat or not to treat? This is the question. *Am J Hypertens.* 2021;34(10):1011-1018.
23. WHITE WB, Turner JR, Sica DA, et al. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(1):184-191.
24. SALLES GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2008;168(21):2340-2346.
25. EPSTEIN M. Aldosterone and the hypertensive heart: Pathophysiology and therapeutic implications. *Curr Hypertens Rep.* 2001;3(4):265-273.
26. HEIDENREICH PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(8):933-944.
27. SHAFI T, Appel LJ, Miller ER 3rd, et al. Plasma aldosterone concentrations and blood pressure response to dietary sodium intervention: Results from the DASH-sodium trial. *Hypertension.* 2015;65(3):720-726.