

CAPÍTULO 11

HIPERTENSÃO RESISTENTE: COMO SUPERAR OS DESAFIOS NO CONTROLE DA PRESSÃO

Jaime Oliveira Aguiar

RESUMO

A hipertensão resistente é definida como a pressão arterial que permanece acima dos valores-alvo apesar do uso de, pelo menos, três classes de medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético. Essa condição aumenta o risco cardiovascular e exige estratégias terapêuticas diferenciadas para otimizar o controle da pressão arterial. O manejo da hipertensão resistente inicia-se pela avaliação de fatores contribuintes, como adesão inadequada ao tratamento, ingestão excessiva de sódio, uso de substâncias hipertensivas (anti-inflamatórios, descongestionantes, álcool, entre outros) e a presença de hipertensão secundária, especialmente hiperaldosteronismo primário, apneia obstrutiva do sono e doença renal crônica. A terapia farmacológica para hipertensão resistente deve incluir a combinação de inibidores do sistema renina-angiotensina (iECA ou BRA), bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos tiazídicos, com ajuste para diuréticos de alça em casos de disfunção renal. O antagonismo da aldosterona com espironolactona ou eplerenona demonstrou eficácia adicional no controle pressórico. Betabloqueadores, alfa-bloqueadores e vasodilatadores podem ser indicados conforme o perfil do paciente. A terapia não farmacológica é essencial e inclui redução do peso, ingestão controlada de sódio e aumento da atividade física. Estudos demonstram que mudanças no estilo de vida podem melhorar significativamente a resposta ao tratamento medicamentoso. Nos casos em que o tratamento convencional não é suficiente, abordagens invasivas podem ser consideradas. A denervação renal, que utiliza cateteres de radiofrequência ou ultrassom para interromper a atividade simpática renal, tem mostrado resultados promissores na redução da pressão arterial, embora seu papel na prática clínica ainda esteja sendo consolidado. Outra estratégia é a estimulação elétrica do barorreflexo carotídeo, que modula a resposta autonômica para reduzir a pressão arterial. O manejo da hipertensão resistente exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada, considerando as comorbidades do paciente. Novas terapias e combinações de medicamentos continuam sendo investigadas para otimizar o tratamento e reduzir complicações cardiovasculares associadas à condição.

Palavras-chave: Hipertensão resistente. Controle da pressão arterial. Anti-hipertensivos. Denervação simpática renal. Estilo de vida.

1. DEFINIÇÃO DE HIPERTENSÃO RESISTENTE

Normalmente conhecida como ‘assassina silenciosa’, a hipertensão é uma das principais causas evitáveis de doença cardiovascular (DCV), morbidade e mortalidade associadas. Em todo o mundo, 1,2 bilhão de pessoas são afetadas. Nos últimos 30 anos, esse número dobrou com uma contribuição significativa de países de baixa e média renda – correspondente a um bilhão, ou seja, 82% dos pacientes globais. Apesar dos esforços concentrados de médicos, sistemas de saúde e pacientes, mundialmente, apenas 14% dos 1,2 bilhões de pacientes atingem e mantêm a pressão arterial alvo¹.

A American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) e a International Society of Hypertension (ISH) definem a hipertensão resistente como a falha em atingir pressão arterial (PA) de <130/80 mmHg – média de duas leituras em uma clínica de saúde em dois dias diferentes ou consecutivos – ou PA média de <125/75 mmHg em um monitor ambulatorial de PA de 24 horas (MAPA), com uso de terapia tripla. Os medicamentos devem ser de classes diferentes – de preferência bloqueador do canal de Ca++ + inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)/bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + diurético tiazídico (frequentemente chamado de combinação ACD) – na dose e frequência máximas recomendadas ou toleradas. Pacientes hipertensos são conhecidos como hipertensos resistentes controlados quando atingem uma PA de <130/80 mmHg com mais de quatro medicamentos¹. Com base nesses critérios, pacientes com hipertensão resistente podem ser não controlados ou controlados com base no número de anti-hipertensivos².

2. MONITORAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL

A hipertensão resistente pode ser verdadeira/pseudo/aparente ou secundária, sendo verdadeira quando a PA de consultório, adequadamente medida, é superior a 140/90 mmHg com uma PA ambulatorial média de 24 horas maior que 130/80 mmHg em um paciente confirmado administrado com três ou mais anti-hipertensivos. O termo hipertensão resistente aparente de tratamento (aTRH) é usado quando um ou mais dos seguintes dados não são fornecidos: dose de medicamento, adesão ou PA fora do consultório³.

A hipertensão resistente de pseudotratamento, por sua vez, ocorre devido à baixa adesão aos medicamentos prescritos, efeito do avental branco – PA alta na clínica superior a 20/10 mmHg e leituras de PA quase normais ou normais em casa ou fora do ambiente clínico –; tratamento subótimo; ou técnica incorreta para medir a PA, como, por exemplo, tamanho errado de manguito ou dispositivo digital não calibrado). Causas secundárias de hipertensão resistente estão associadas a estenose da artéria renal, endócrina subjacente, aldosteronismo primário e apneia obstrutiva do sono. Vários medicamentos podem induzir ou exacerbar uma hipertensão preexistente, com os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) sendo os mais comuns devido ao seu amplo uso³.

A prevalência e incidência de hipertensão resistente são, muitas vezes, confundidas (no lado mais alto) com a hipertensão pseudorresistente, que, geralmente, é confundida com casos resistentes ao tratamento, surge de fatores como não adesão à medicação e terapia medicamentosa inadequada, em vez de resistência inerente ao tratamento. Fatores contribuintes – como adesão ao estilo de vida, técnicas de medição, efeito do jaleco branco e medicamentos que afetam a regulação da PA – também desempenham papéis significativos na resistência aparente ao tratamento^{4,5}.

Em seus estudos, Bhatt et al⁴ e de la Sierra et al⁵ verificaram que 33% e 37% dos pacientes com hipertensão resistente, em suas respectivas populações, têm hipertensão pseudorresistente. Leituras falsas de PA alta acontecem, pois a adesão às técnicas corretas de medição da PA foi observada em apenas cerca de 70% dos ambientes clínicos. Portanto, aumentar a conscientização e implementar métodos precisos de registro da PA são ações necessárias para prevenir a hipertensão pseudorresistente⁶.

3. PSEUDOTRATAMENTO VS. TRATAMENTO VERDADEIRO

A PA em um indivíduo é influenciada por vários fatores externos, incluindo clima ambiental, temperatura e hora do dia, e internos, como hábitos diurnos, posturais e emocionais. Isso deu à origem de uma teoria do caos, pois esses fatores e as mudanças resultantes na PA são complexos e imprevisíveis. Essas mudanças caóticas na PA levam a um diagnóstico errôneo de hipertensão resistente em pacientes submetidos a tratamento com anti-hipertensivos. Por isso, é preciso estar ciente dessa possibilidade relacionada à PA antes de considerar um paciente com hipertensão resistente verdadeira⁷.

4. EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

Mundialmente, a hipertensão resistente é observada em cerca de 3 a 30% dos pacientes hipertensos². É observada, com mais frequência, de acordo com o avanço da idade e em pacientes com doença renal crônica (DRC), obesidade e apneia obstrutiva do sono (SAOS). Como esses fatores de risco estão se tornando cada vez mais crescentes em todo o mundo, provavelmente eles aumentarão a prevalência da condição⁸. Os outros fatores que predis põem um paciente a desenvolver hipertensão resistente são gênero (sexo feminino), ingestão excessiva de sódio e uso de AINEs^{9,10}.

5. FISIOPATOLOGIA E COMPLICAÇÕES DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

As três alterações fisiológicas significativas ocorrem na hipertensão resistente, correspondentes ao aumento da sobrecarga de sódio e fluidos; à hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona; e à hiperatividade do sistema nervoso simpático. O papel adicional da rigidez arterial e da disbiose intestinal foi descoberto recentemente. Diuréticos e antagonistas da aldosterona

são usados em um regime de três medicamentos, sendo, geralmente, o quarto medicamento no tratamento da hipertensão resistente. Outras abordagens medicamentosas são orientadas pelo mecanismo subjacente do tratamento da hipertensão resistente e perfil clínico do paciente¹¹.

Pacientes com hipertensão resistente apresentam maior risco de desenvolver complicações cardiovasculares e renais, ou seja, infarto do miocárdio (IM), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral, morte e DRC, em comparação com pacientes sem hipertensão resistente. Esse risco é influenciado por comorbidades, que são 47 a 100% mais presentes em comparação a pacientes sem hipertensão resistente. Em estudo realizado na Índia, Gupta et al¹² observaram que 57% e 24% dos acidentes vasculares cerebrais e doenças coronárias que ocorrem no país são, respectivamente, decorrentes de PA descontrolada, reforçando a importância do diagnóstico e tratamento precoces para reduzir as complicações cardiovasculares e renais, além da mortalidade associada à hipertensão resistente¹³.

Estudos recentes também mostraram que a hipertensão resistente gera um declínio significativo na qualidade de vida, principalmente no funcionamento físico. O envolvimento e a educação do paciente, juntamente com as abordagens de tratamento, podem auxiliar na reversão desse quadro. A qualidade de vida relacionada à saúde, portanto, é outro fator relevante e deve ser um componente integral do gerenciamento da hipertensão resistente¹³.

A primeira diretriz sobre hipertensão resistente foi emitida pela AHA em 2008. Desde então, vários estudos mostraram que os resultados de pacientes com hipertensão resistente são ruins em comparação a pacientes sem a condição. Pacientes com hipertensão resistente têm 47% mais probabilidade de desenvolver o resultado cumulativo de morte, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou DRC ao longo de 3,8 anos. O risco de doença renal em estágio terminal, evento cardíaco isquêmico, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e morte, por sua vez, é aumentado em 32%, 24%, 46%, 14% e 6%, respectivamente, em pacientes com hipertensão resistente em relação a indivíduos sem a doença².

Estudos usando monitor ambulatorial da pressão arterial (MAPA) identificaram um risco duas vezes maior de eventos de DCV em pacientes com hipertensão resistente. Condições comórbidas também tendem a impactar os resultados negativamente. Pacientes com DRC e hipertensão resistente apresentam maior risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas, enquanto pacientes com doença cardíaca isquêmica com hipertensão resistente têm maior probabilidade de morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral².

Pessoas com hipertensão resistente, que conseguem controlar a PA, por sua vez, contam com um risco menor de desenvolver eventos cardiovasculares. O estudo Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS)¹⁴ mostrou um risco duas vezes maior de doença cardíaca coronária em pacientes com hipertensão

resistente não controlados em relação com pacientes com hipertensão resistente controlados.

6. DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO RESISTENTE

A European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH) e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) mantiveram a recomendação de 140/90 mmHg como um ponto de corte para hipertensão, definida como PA maior a 140/90 mmHg em um paciente em uso de três ou mais anti-hipertensivos (sendo um deles um diurético), que também não foi alterada^{15,16}. A prevalência de hipertensão usando esses critérios é de aproximadamente 10%. Por outro lado, as diretrizes da Canadian Cardiovascular Society (CCS) recomendam níveis de PA acima da meta, com base em comorbidades e risco cardiovascular projetado, para definir pacientes com hipertensão resistente, que devem, nesse caso, fazer uso de três ou mais medicamentos anti-hipertensivos em doses ideais, com um desses agentes sendo, preferencialmente, um diurético¹⁷.

A SAOS não tratada está fortemente relacionada à hipertensão, sendo prevalente em pacientes com hipertensão resistente. Em um estudo transversal de 41 pacientes com hipertensão resistente ao tratamento, 83% foram diagnosticados com apneia do sono com base em um índice de apneia-hipopneia igual ou superior a 10 eventos/hora. Os resultados consideraram que a gravidade da apneia do sono está inversamente relacionada ao controle da PA, apesar do uso de múltiplos medicamentos¹⁸.

7. IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

O histórico detalhado e os exames físicos de paciente com hipertensão resistente frequentemente são perdidos em um ambiente ambulatorial movimentado. Isso atrasa a identificação das características clínicas e o subsequente diagnóstico para identificar causas secundárias da condição. Por isso, a PA deve ser medida em ambos os braços e a ausculta deve ser feita para sons e sopros carotídeos, renais e cardíacos. Isso auxilia a identificar precocemente as causas secundárias de hipertensão resistente, especialmente em adultos jovens, reduzindo o risco de DCV¹⁹.

8. CONSIDERAÇÕES GERAIS DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

O tratamento da hipertensão resistente deve ser realizado em centros especializados, capazes de excluir causas de pseudorresistência e hipertensão secundária²⁰. Outras causas de hipertensão resistente devem ser consideradas, incluindo fatores de estilo de vida, como obesidade ou consumo de álcool, além da ingestão de substâncias vasopressoras ou retentoras de sódio, como anticoncepcionais orais, AINEs e analgésicos, terapias contra o câncer ou esteroides¹⁶. No tratamento de pacientes com hipertensão resistente,

comorbidades, fragilidade e contraindicações para medicamentos específicos devem ser consideradas²¹.

A não adesão é frequente na pseudorresistência e está relacionada a resultados clínicos precários^{22,23}. Em uma meta-análise de 24 estudos incluindo pacientes com hipertensão resistente aparente, a prevalência média de não adesão foi de 31%, variando de 3 a 86%. A variação nas taxas de não adesão foi, em parte, associada ao método de avaliação de adesão usado²⁴. Vários métodos diretos e indiretos para medir a adesão ao medicamento estão disponíveis. Eles têm vantagens e limitações, por isso nenhum é considerado o padrão ouro²⁵. Por exemplo, o monitoramento da urina, frequentemente usado em estudos clínicos, é impactado pelos longos períodos de washout de certos medicamentos anti-hipertensivos, excedendo 24h^{26,27}. Como a adesão flutua e normalmente diminui ao longo do tempo, medições repetidas devem ser consideradas²⁸.

9. CAUSAS MODIFICÁVEIS DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

Conforme mencionado, vários fatores modificáveis estão associados à hipertensão resistente, incluindo obesidade, ingestão de sal na dieta, baixa atividade física e excesso de álcool^{29,30}. É importante destacar que esses fatores não são mutuamente exclusivos e podem ser interdependentes. Otimizar o peso, a dieta e os exercícios são adjuvantes eficazes aos medicamentos anti-hipertensivos e recomendados unanimemente pelas diretrizes nacionais e internacionais de hipertensão^{2,15-17,31,32}. No entanto, a adesão a mudanças no estilo de vida continua desafiadora e o impacto a longo prazo nos resultados da PA e das DCVs em pessoas com hipertensão resistente é atualmente desconhecido^{29,30}.

9.1 Obesidade

O excesso de gordura corporal e a adiposidade visceral são fatores contribuintes bem estabelecidos no desenvolvimento da hipertensão, podendo também aumentar a sensibilidade ao sal e promover a disfunção vascular e a ativação do sistema nervoso autônomo³³. Existe uma forte correlação linear entre o aumento do índice de massa corporal (IMC) e o aumento da PA³⁴. A obesidade está independentemente associada à hipertensão resistente e a prevalência nessa população é superior a 50%^{35,36}. Na National Health and Nutrition Examination Survey, um IMC > 30 kg/m² aproximadamente dobrou o risco de hipertensão resistente entre indivíduos hipertensos³⁷. A obesidade também se une a outros fatores de risco e características clínicas da hipertensão resistente, incluindo SAOS – outra causa independente de aumento da PA³⁸.

As estratégias de perda de peso combinam restrição calórica, de gordura ou de carboidratos com aumento na prática de exercícios físicos. Uma redução de 6 a 8% no peso corporal está associada a uma redução de 5/4 mmHg na PAS/PAD, no entanto é difícil manter a longo prazo^{39,40}. O controle da obesidade foi revolucionado pelos agonistas do GLP-1, que estimulam a secreção de insulina, regulam

negativamente o apetite por meio de mecanismos centrais e retardam o esvaziamento gástrico. Inicialmente, esses medicamentos foram desenvolvidos para controlar o diabetes, mas sua eficácia foi acompanhada por perda de peso significativa e redução de eventos cardiovasculares adversos importantes, levando a estudos subsequentes em pacientes não diabéticos^{41,42}. A redução de peso obtida pela combinação de um agonista do GLP-1 e agonistas do polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (GIP), inclusive, foi comparada à produzida pela cirurgia bariátrica⁴¹.

9.2 Sal dietético

Estudos têm relacionado o sal na dieta com o nível de PA, embora haja uma grande variação interindividual⁴⁴. Muitos sugeriram uma alta prevalência de ingestão excessiva de sal entre pessoas com hipertensão resistente⁴⁵⁻⁴⁷. Embora a sensibilidade ao sal seja um fenótipo contínuo, a magnitude do aumento da PA em pessoas com hipertensão resistente – que pode ser causalmente atribuída à ingestão de sal na dieta – é consideravelmente maior do que a observada na população hipertensa em geral⁴⁸.

Uma ingestão de sal na dieta inferior a 5 a 6 g/dia por dia deve ser incentivada em todos os pacientes com hipertensão. Uma meta-análise entre pessoas em terapia anti-hipertensiva mostrou que uma redução de 3 gramas/dia no sal resultou em uma diminuição da PA de cerca de 3,5/2 mmHg. Os resultados também destacaram que a restrição de sal foi eficaz na redução da PA entre aqueles tratados com inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)⁴⁹. Evidências de ensaios clínicos randomizados (ECR) verificaram os efeitos benéficos de uma dieta com baixo teor de sal em comparação com uma dieta rica em sal em um pequeno número de pessoas com hipertensão resistente⁵⁰, bem como em pessoas com DRC com hipertensão resistente prevalente⁵¹. É importante que revisões de medicamentos sejam conduzidas para garantir que os pacientes não estejam tomando medicamentos concomitantes com alto teor de sal, para evitar hipertensão iatrogênica^{52,53}.

9.3 Potássio dietético

O estudo Salt Substitute and Stroke (Study SSaSS) demonstrou que substitutos do sal com sódio reduzido e potássio aumentado foram associados a uma redução tanto na PA quanto em eventos cardiovasculares adversos importantes⁵⁴. Dados de uma meta-análise fornece suporte para uma meta populacional de ingestão de potássio de 90 mmol por dia⁵⁵. Na maioria dos estudos, a suplementação de potássio foi alcançada pela administração de pílulas de cloreto de potássio, mas a redução tanto na PA quanto em eventos cardiovasculares adversos importantes foi semelhante quando modificações dietéticas foram usadas⁵⁴⁻⁵⁶. Como as dietas ricas em potássio tendem a ser saudáveis para o coração, elas são preferidas ao uso de

pílulas para suplementação de potássio. Porém, o uso de substitutos do sal enriquecidos com potássio deve ser encorajado na culinária doméstica⁵⁴⁻⁵⁵.

9.4 Dieta

Entre as estratégias dietéticas individuais, a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) é considerada a mais relevante, pois enfatiza a importância do consumo de proteínas magras, grãos integrais, vegetais e frutas, e laticínios com baixo teor de gordura. A dieta DASH reduz a PA em pessoas com hipertensão (redução da PAS de 11,6 mmHg), mas também em normotensão (redução da PAS de 5,3 mmHg). Porém, não há ECRs com a dieta DASH como uma intervenção isolada especificamente na hipertensão resistente⁵⁷⁻⁵⁹.

9.5 Inatividade física

Tanto a atividade física reduzida quanto a aptidão física mais baixa são fatores de risco independentes para hipertensão⁶⁰. Embora os dados que mostram uma correlação entre inatividade física e hipertensão resistente sejam limitados, a prevalência de inatividade física autorrelatada é alta em pessoas com hipertensão resistente – cerca de 40%³⁵. Evidências apoiam os benefícios da terapia de exercícios para hipertensão⁶¹ e vários estudos relatam benefícios da prática de exercícios por pessoas com hipertensão resistente⁶²⁻⁶⁴.

9.6 Álcool

Uma associação causal entre o consumo de álcool e o aumento da PA foi estabelecida por ECRs e estudos de randomização mendeliana^{65,66}. Cerca de um terço dos pacientes com hipertensão resistente têm um histórico de ingestão excessiva de álcool⁶⁷, sendo que quem consome álcool em excesso têm maior probabilidade de desenvolver hipertensão resistente durante o tratamento para hipertensão²⁹.

10. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A maioria dos pacientes com hipertensão resistente deve ser tratada com um bloqueador de RAS, bloqueador de canal de cálcio e diurético, idealmente como uma combinação de pílula única. Se os pacientes estiverem tomando agentes individuais, deve-se considerar trocá-los para uma combinação de pílula única, pois isso resulta em maiores reduções da PA, provavelmente devido à melhor adesão à medicação e ao direcionamento simultâneo de diferentes mecanismos^{68,69}.

10.1 Terapia diurética

Ajustar a terapia diurética é importante porque a hipertensão resistente é, muitas vezes, associada à retenção de sal, excesso de volume, alto tônus simpático ou uma combinação desses fatores. A maioria das terapias combinadas de pílula única inclui hidroclorotiazida como diurético. Como alguns estudos e meta-análises

demonstraram um efeito anti-hipertensivo mais alto e uma duração de ação mais longa dos diuréticos, semelhantes a tiazidas indapamida e clortalidona, em relação à hidroclorotiazida⁷⁰⁻⁷², algumas diretrizes e declarações de consenso sugeriram mudar a terapia diurética de hidroclorotiazida para diuréticos semelhantes a tiazidas de ação prolongada⁷³.

Em contraste a meta-análises que verificaram que diuréticos do tipo tiazídico alcançaram uma maior redução no risco de eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca em comparação com tiazidas^{74,75}, um grande estudo de coorte comparativo observacional, incluindo 730.255 indivíduos, e um ensaio randomizado de 13.523 pacientes (Diuretic Comparison Project) não demonstraram superioridade na redução de eventos cardiovasculares da clortalidona sobre a hidroclorotiazida em doses equipotentes^{76,77}. Os resultados indicaram que o risco de hipocalemia^{76,77} e hiponatremia⁷⁶ foi maior no grupo clortalidona do que no grupo hidroclorotiazida.

Embora haja preocupação com o efeito natriurético diminuído da hidroclorotiazida abaixo de uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 45 mL/min/1,73 m², o estudo duplo-cego Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease (CLICK) encontrou reduções significativas da PA ambulatorial em pacientes com hipertensão não controlada e doença renal crônica estágio 4 (TFGe 15–29 mL/min/1,73 m²) tratados com clortalidona, independentemente do uso de diurético de alça⁷⁸. No estudo CLICK, os efeitos redutores da PA da clortalidona também foram observados no subgrupo de pacientes com hipertensão resistente⁷⁹. Em pacientes com doença renal em estágio terminal com função renal residual ou hipoalbuminemia, diuréticos de alça de ação prolongada, como a torsemida, podem ser considerados^{78,79}.

10.2 Antagonistas do receptor mineralocorticoide

A espironolactona é o padrão de tratamento para hipertensão resistente. No estudo Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm Based Therapy-2 (PATHWAY-2)⁸⁰, os efeitos da espironolactona na redução da PA (25 a 50 mg diariamente) foram superiores aos da doxazosina (5 a 10 mg diariamente) e do bisoprolol (5 a 10 mg) para hipertensão resistente. Mais pacientes atingiram o controle da PA, definido como PA sistólica domiciliar <135 mm Hg, durante a fase de tratamento com espironolactona (58%) do que com qualquer um dos outros medicamentos. Na fase de runout aberto do ensaio PATHWAY-2⁸¹, o diurético poupador de potássio amilorida (10 a 20 mg por dia) reduziu a PA sistólica clínica em 20,4 mmHg, em comparação com uma redução de 18,3 mmHg com espironolactona (25 mg/ dia).

No ensaio RH Optimal Treatment (ReHOT)⁸², a espironolactona reduziu a PA de 24 horas mais do que a clonidina. Posteriormente, meta-análises confirmaram a eficácia da espironolactona na redução da PA tanto na hipertensão não resistente⁸³ quanto na hipertensão resistente^{84,85}. Em uma análise secundária do estudo Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone

Antagonist (TOPCAT), pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com hipertensão resistente tiveram uma redução do composto de morte cardiovascular, parada cardíaca abortada ou hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação a pacientes no braço placebo⁸⁶.

Em hipertensão resistente e diabetes, a espironolactona reduziu a PA e a albuminúria⁸⁷. O uso de espironolactona é limitado pelo risco de hipercalemia, principalmente na DRC, e efeitos colaterais antiandrogênicos, incluindo ginecomastia e disfunção erétil em homens e irregularidades menstruais em mulheres. É necessária cautela quando eGFR é <45 mL/min/1,73 m² ou o potássio basal é ≥4,5 mmol/L^{88,89}. Com base na função renal e no potássio sérico, mais de dois terços dos pacientes com hipertensão resistente são elegíveis para espironolactona, mas apenas alguns a recebem⁹⁰.

Devido ao grande corpo de evidências para espironolactona na hipertensão e ao efeito anti-hipertensivo mais potente em comparação com a eplerenona^{88,91}, a espironolactona é o antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) de escolha para tratamento anti-hipertensivo. Em pacientes que não toleram espironolactona, a eplerenona (50 a 200 mg por dia) pode ser usada⁹².

Devido à menor duração de ação, a eplerenona deve ser administrada duas vezes ao dia. Vale ressaltar que a eplerenona não é comercializada para o tratamento da hipertensão em alguns países. Recentemente, os ARMs não esteroidais, como KBP-5074⁹³, apararenona⁹⁴, e esaxerenona⁹⁵, foram desenvolvidos e estão sob investigação para hipertensão. A finerenona melhorou os resultados cardiovasculares e renais em diabetes com doença renal crônica, mas tem apenas efeitos modestos de redução da PA^{96,97}.

10.3 Betabloqueadores

A maioria das diretrizes atuais sobre hipertensão não recomenda mais os betabloqueadores como medicamento de primeira escolha. Em ensaios clínicos randomizados e meta-análises, os betabloqueadores reduziram o risco de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares importantes na hipertensão. Mas, em comparação com os medicamentos de primeira linha, eles foram menos protetores contra acidente vascular cerebral⁹⁸. Além disso, os podem ter maiores taxas de descontinuação por efeitos colaterais e estão associados a um risco aumentado de diabetes de início recente⁹⁹.

É importante ressaltar que os betabloqueadores são uma classe de medicamentos heterogênea e, como visto na insuficiência cardíaca, provavelmente não há efeito de classe¹⁰⁰. Para alguns agentes, como bisoprolol, carvedilol e nebivolol, que demonstraram melhorar os resultados na insuficiência cardíaca¹⁰¹, não há dados sobre os resultados cardiovasculares de ensaios clínicos randomizados em hipertensão¹⁰⁰. Os betabloqueadores, no entanto, ainda são recomendados como terapia de primeira linha em muitos pacientes com indicação convincente, como insuficiência cardíaca, síndrome coronariana crônica com angina de peito ou

fibrilação atrial para controle da frequência cardíaca e em mulheres que planejam engravidar⁹⁸.

Dados sobre a eficácia dos betabloqueadores como um quarto ou quinto medicamento anti-hipertensivo são escassos. No estudo PATHWAY-2⁸¹, o bisoprolol reduziu a PA no consultório e em casa em menor extensão do que a espironolactona em 12 semanas. Ainda não se sabe se a maior redução na PA se traduz em superioridade na melhoria dos resultados cardiovasculares. Na ausência desses dados em ensaios clínicos randomizados, um estudo de coorte retrospectivo do mundo real (usando dados de seguro saúde) de 80.598 pacientes com hipertensão resistente aparente não encontrou uma redução nos principais eventos cardiovasculares com o início da ARM em comparação com betabloqueadores. Os riscos de hipercalemia, ginecomastia e deterioração da função renal aumentaram com a ARM. Esta análise, porém, tem limitações severas, pois a pseudorresistência não foi sistematicamente excluída e a avaliação do resultado foi baseada em registros de saúde¹⁰².

Os betabloqueadores podem ser particularmente eficazes em pacientes nos quais o aumento do débito simpático é o principal fator de hipertensão resistente. A frequência cardíaca elevada, independente do controle da PA, está associada à redução da sobrevida na hipertensão¹⁰³ e pode servir como um parâmetro substituto para identificar os pacientes que mais se beneficiam dos betabloqueadores¹⁰⁰. Em contraste com a ARM, os betabloqueadores são bem tolerados em pacientes com doença renal avançada e em estágio terminal⁹⁹.

10.4 Inibidores do receptor de angiotensina-nepirilina

O sacubitril-valsartana foi inicialmente desenvolvido para tratar hipertensão¹⁰⁴. Ao inibir o catabolismo de peptídeos natriuréticos e bloquear o receptor de angiotensina II tipo 1, o medicamento promove vasodilatação sistêmica, aumento da diurese e natriurese e inibição do SRA^{104,105}. Em pacientes com hipertensão leve a moderada, ele (100 mg, 200 mg ou 400 mg diariamente) causou uma redução maior da PA do que placebo¹⁰⁶, valsartana¹⁰⁴ ou olmesartana isoladamente¹⁰⁷.

No estudo Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor with Angiotensin Receptor Blocker Measuring Arterial Stiffness in the Elderly (PARAMETER)¹⁰⁸, o sacubitril-valsartana reduziu a PA braquial e central no consultório e ambulatorial mais do que o olmesartana na hipertensão sistólica com artérias rígidas. Em contraste com o omapatrilato, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e inibidor da neprilina, que reduziu a PA mais do que os inibidores da ECA sozinhos, mas aumentou o risco de angioedema, o sacubitril-valsartana demonstrou ser seguro^{104,109}.

Faltam evidências para o sacubitril-valsartana em hipertensão resistente de grandes ensaios clínicos randomizados prospectivos. Em um pequeno ensaio clínico randomizado controlado em hipertensão resistente, pacientes tratados com

valsartana 80 mg diariamente mudaram para sacubitril-valsartana (200 mg diariamente) ou permaneceram em valsartana. Comparado com o grupo controle, o sacubitril-valsartana reduziu significativamente a PA ambulatorial¹¹⁰.

Em uma análise post hoc do estudo Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF)¹¹¹, que investigou sacubitril-valsartana na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, a redução na PA sistólica foi maior com sacubitril-valsartana do que com valsartana isoladamente em pacientes com hipertensão resistente aparente (PA sistólica ≥ 140 mm Hg ou ≥ 135 mm Hg no diabetes, apesar do tratamento com um bloqueador dos canais de cálcio, valsartana e um diurético). O efeito de redução da PA do sacubitril-valsartana também foi demonstrado em pacientes com hipertensão resistente a ARM.

10.5 Outras classes de medicamentos

Vasodilatadores diretos, como hidralazina e minoxidil, devem ser evitados, pois podem causar retenção de líquidos e aumento do tônus simpático. Se forem usados, é necessário tratamento concomitante com diuréticos de alça e betabloqueadores e doses diárias múltiplas¹¹².

11. POTENCIAIS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Vários novos agentes anti-hipertensivos estão sendo explorados para o tratamento de hipertensão resistente. Há muitos anos, a endotelina tem sido envolvida na fisiopatologia da hipertensão e os antagonistas do receptor de endotelina se tornaram parte integrante do tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Antagonista duplo da endotelina direcionado contra os receptores de endotelina-1 ET A e ET B, o aprocitentan pode ter, futuramente, um papel no tratamento de hipertensão resistente, especialmente em pacientes com alto risco de hipercalemia e insuficiência renal com ARMs¹¹³.

O estudo PRECISION¹¹⁴ é um estudo multicêntrico, cego, randomizado, de grupos paralelos, de fase III, incluindo pacientes com hipertensão resistente não controlada em terapia anti-hipertensiva tripla, incluindo um diurético randomizado para aprocitentana versus placebo. Em comparação ao placebo, as dosagens de 12,5 e 25 mg de aprocitentana reduziram significativamente a PAS no consultório em 4 semanas ($-3,7$ e $-3,8$ mmHg, respectivamente), com um efeito sustentado na 40ª semana. Embora bem tolerado no geral, edema leve a moderado ou retenção de líquidos ocorreram em 9% e 18% dos pacientes que receberam aprocitentana 12,5 e 25 mg, respectivamente, levando à retirada do medicamento em alguns casos.

O baxdrostat é um inibidor altamente seletivo, competitivo e potente da aldosterona sintase, sem efeitos na enzima altamente homóloga 11 β -hidroxilase (CYP11B1), que é responsável pela síntese de cortisol^{115,116}. A vantagem deste medicamento reside na possibilidade de reduzir a síntese de aldosterona, em vez de bloquear seus efeitos nos receptores mineralocorticoides. A fase II BrightN mostrou

alterações dependentes da dose na PAS de consultório de -20,3, -17,5 e -12,1 mmHg em pacientes randomizados para baxdrostat na dose de 2, 1 e 0,5 mg, respectivamente. A diferença na alteração na PAS de consultório observada entre o grupo de 2 mg e o grupo placebo foi de -11,0 mmHg. Nenhum evento adverso sério foi relatado, enquanto hipercalemia grave foi atribuída ao baxdrostat em dois pacientes¹¹⁷.

Outro estudo de fase II, o ensaio HALO¹¹⁸, falhou em demonstrar a eficácia do baxdrostat na redução da PA em pacientes com hipertensão não controlada. Possíveis explicações para essa discrepância nos resultados incluem diferenças na duração dos estudos e características clínicas basais dos pacientes inscritos, como níveis de PA, taxas de diabetes não controlada e valores de eGFR¹¹⁹. Os benefícios e a segurança do baxdrostat, portanto, precisam ser confirmados em ensaios de fase III por períodos mais longos.

O estudo Target-HTN¹²⁰, por sua vez, demonstrou a eficácia do lorundrostat na redução dos níveis de PA e da aldosterona sérica, independentemente da atividade da renina plasmática basal, nas doses mais altas testadas, com uma variabilidade interindividual notável no efeito de redução da PA. Assim como o baxdrostat, a inibição da aldosterona sintase com lorundrostat não alterou os níveis de cortisol.

O uso de RNA de interferência curto (siRNA) para suprimir a síntese de AGT hepático representa uma nova oportunidade no tratamento da hipertensão resistente por meio de durabilidade aprimorada e direcionamento inovador. Nos estudos de fase I/primeiro em humanos, o primeiro siRNA de direcionamento de AGT da classe, zilebesiran, foi bem tolerado e reduziu os níveis séricos de AGT de forma dependente da dose (em >90%), com efeitos sustentados nos níveis de PA (redução na PAS de 24 horas >10 mmHg na 8ª semana e com duração de 6 meses na dosagem ≥200 mg), sem piora da função renal¹²⁰.

12. TERAPIA INTERVENCIONAL

Vários tratamentos intervencionistas foram investigados para o tratamento da hipertensão. O maior corpo de evidências, nesse caso, corresponde à denervação renal baseada em cateter (RDN), uma intervenção que interrompe os nervos simpáticos aferentes e eferentes na adventícia e no tecido perivascular das artérias renais¹²¹. Se por um lado, a ativação do nervo simpático eferente aumenta a secreção de renina e a reabsorção tubular renal de sódio e diminui o fluxo sanguíneo renal, por outro, os nervos simpáticos aferentes mecanossensíveis e quimiossensíveis fornecem feedback ao sistema nervoso central¹²².

As diretrizes ESC/ESH não recomendaram o uso de terapias baseadas em dispositivos para tratamento de rotina da hipertensão fora do contexto de estudos e ensaios clínicos, com base nos resultados de três ensaios controlados por simulação que não demonstraram efeitos de redução da PA de um sistema de cateter de radiofrequência monoeletrodo em pacientes com hipertensão resistente

grave¹²³⁻¹²⁵. O maior ensaio randomizado controlado por simulação no campo da RDN, o ensaio SYMPLICITY HTN-3¹²⁶, apresentou várias limitações metodológicas, incluindo mudanças frequentes de medicação, experiência limitada dos profissionais e provavelmente ablação circunferencial incompleta na maioria dos pacientes. Ao mesmo tempo, o ensaio RDN for Hypertension (DENERHTN)¹²⁷ mostrou uma redução da PA ambulatorial diurna após RDN, usando o mesmo sistema de cateter, além de uma terapia farmacológica padronizada, em comparação com a terapia farmacológica padronizada sozinha, em pacientes com hipertensão resistente bem definida.

Estudos de alta qualidade sobre RDN também foram publicados, incluindo ensaios randomizados controlados por placebo, confirmando tanto a eficácia quanto a segurança da redução da PA da radiofrequência e da RDN por ultrassom em uma ampla população com hipertensão com e sem medicamentos anti-hipertensivos concomitantes¹²⁸. O ensaio RADIANCE-HTN TRIO¹²⁹, por exemplo, investigou a RDN por ultrassom em pacientes com hipertensão resistente, em uma terapia de combinação tripla de dose fixa. A PA no consultório e ambulatorial foi significativamente reduzida 2 meses após a RDN em comparação com a simulação. De acordo com o protocolo, o tratamento anti-hipertensivo padronizado de cuidados escalonados foi iniciado em pacientes cuja hipertensão permaneceu descontrolada 2 meses após a randomização. Após 6 meses, os pacientes no grupo RDN tiveram uma redução semelhante na PA como o grupo controle, apesar de receberem menos medicamentos adicionais¹³⁰. Em contraste às terapias farmacológicas, o efeito de redução da PA da RDN é constante ao longo do ciclo circadiano de 24 horas e independente da farmacocinética, da adesão ao medicamento e dos esquemas de dosagem¹²⁸.

Nota-se que pacientes com doença renal avançada (eGFR <40 mL/min/1,73 m²) foram excluídos dos ensaios controlados por placebo atuais. Embora os dados de estudos abertos sugiram que a RDN é viável e segura nessa população¹³¹, e mesmo naqueles em hemodiálise a longo prazo¹³², seu uso não pode ser recomendado até que mais evidências estejam disponíveis.

Segurança e confiabilidade a longo prazo são pré-requisitos para uso na prática clínica para procedimentos intervencionistas com efeito sempre ativo. Nesse caso, uma meta-análise não encontrou aumento no risco de estenose da artéria renal que exija colocação de stent após RDN (incidência anual combinada de 0,2%) em comparação com a incidência natural de estenose da artéria renal na hipertensão¹³³. Dados de acompanhamento a longo prazo dos ensaios controlados por simulação indicam um efeito sustentado de redução da PA por até 3 anos¹³⁴⁻¹³⁶. Estudos e registros não randomizados relatam reduções sustentadas da PA por até 10 anos^{137,138}.

Quanto a todos os medicamentos anti-hipertensivos de segunda linha, incluindo espironolactona, não existem dados de resultados cardiovasculares após RDN de ensaios clínicos randomizados. Na ausência desses dados, e como estudos

de resultados não são esperados, o impacto da RDN no resultado cardiovascular foi derivado do Global Symplicity Registry, o maior registro de RDN, incluindo mais de 3.000 pacientes até o momento. Nele, pacientes com hipertensão não controlada com um tempo maior na faixa-alvo terapêutica após RDN tiveram uma taxa significativamente menor de eventos CV importantes de 6 a 36 meses. Um aumento de 10% no tempo na faixa-alvo terapêutica resultou em uma taxa 16% menor de eventos cardiovasculares importantes. Importante ressaltar que, embora a RDN tenha sido aprovada na Europa, ela não foi aprovada para o tratamento da hipertensão em vários outros países, incluindo os Estados Unidos¹³⁹.

13. ALGORITMO DE TRATAMENTO PROPOSTO PARA HIPERTENSÃO RESISTENTE

Em pacientes com hipertensão resistente verdadeira, sem causas de hipertensão secundária, o controle da PA para o valor alvo é o objetivo final. A terapia anti-hipertensiva existente deve ser reavaliada e trocada para uma combinação de pílula única, se isso ainda não tiver sido feito. Como em todos os pacientes com hipertensão, medidas de estilo de vida, incluindo redução de álcool, perda de peso e atividade física, devem ser reforçadas. Na maioria dos pacientes com hipertensão resistente, mudanças no estilo de vida por si só não levarão ao controle da PA¹²⁸.

Em pacientes com hipertensão resistente não controlada, é necessário intensificar a terapia anti-hipertensiva, seja adicionando outros medicamentos para redução da PA ou realizando RDN. Para a maioria dos pacientes, a espironolactona e os betabloqueadores vasodilatadores devem ser considerados o quarto e o quinto fármacos. Na ausência de dados de resultados cardiovasculares, e como tanto a espironolactona quanto a RDN reduzem a PA (um forte substituto para morbidade e mortalidade CV), considera-se incluir a preferência de um paciente bem informado e educado em um processo de tomada de decisão compartilhado¹²⁸.

REFERÊNCIAS

1. Zhou, Bin et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398:957-80.
2. 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;71:1269-324.

3. Carey RM. Special article - the management of resistant hypertension: a 2020 update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63:662-70.
4. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:493-9.
5. 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.
6. Boonyasai RT, Carson KA, Marsteller JA, et al. A bundled quality improvement program to standardize clinical blood pressure measurement in primary care. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:324-33.
7. Moreno H. Pseudo and resistant hypertension: a chaotic perspective. *J Clin Hypertens*. 2022;24:698-703.
8. Brant LC, Passaglia LG, Pinto-Filho MM, de Castilho FM, Ribeiro AL, Nascimento BR. The burden of resistant hypertension across the world. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24:55-66.
9. Prenissl J, Manne-Goehler J, Jaacks LM, et al. Hypertension screening, awareness, treatment, and control in India: a nationally representative cross-sectional study among individuals aged 15 to 49 years. *PLoS Med*. 2019;16:e1002801.
10. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, et al. Lifestyle modification for resistant hypertension: the TRIUMPH randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2015;170:986-94.e5.
11. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant hypertension: mechanisms and treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19:56.
12. Gupta R, Gaur K, S Ram CV. Emerging trends in hypertension epidemiology in India. *J Hum Hypertens*. 2019;33:575-87.
13. Carris NW, Smith SM. Quality of life in treatment-resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:61.
14. Bhatt H, Safford M, Glasser S. Coronary heart disease risk factors and outcomes in the twenty-first century: findings from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:541.

15. Grassi G, Calhoun DA, Mancia G, Carey RM. Resistant hypertension management: comparison of the 2017 American and 2018 European high blood pressure guidelines. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21:67.
16. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41:1874-2071.
17. Bourque G, Hiremath S. Rethinking resistant hypertension. *J Clin Med.* 2022;11.
18. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1875-82.
19. Kim HD, Kim MN, Kim SA, et al. Resistant hypertension caused by stenosis of the aorta in elderly women: three case reports. *Clin Hypertens.* 2014; 20:5.
20. Denker MG, Haddad DB, Townsend RR, Cohen DL. Blood pressure control 1 year after referral to a hypertension specialist. *J Clin Hypertens.* 2013;15:624–29.
21. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *Eur Heart J.* 2022;44:2066–77.
22. Kolandaivelu K, Leiden BB, O’Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J.* 2014;35:3267–76.
23. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120:1598–605.
24. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017;35:2346–57.
25. Kably B, Billaud EM, Boutouyrie P, Azizi M. Is there any hope for monitoring adherence in an efficient and feasible way for resistant hypertension diagnosis and follow-up? *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:96.
26. Lauder L, Ewen S, Kunz M, et al. Adherence to antihypertensive drugs assessed by hyphenated high-resolution mass spectrometry analysis of oral fluids. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014180.

27. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346–55.
28. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:275–301.
29. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlof B, Poulter NR. Investigators A. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011;29(10):2004–13.
30. 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(10):1099–107.
31. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–57.
32. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912–4018.
33. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006.
34. Ejheisheh MA, Batran A, Ayed A, Correa-Rodriguez M, Fernandez-Aparicio A, Gomez-Urquiza JL, et al. Correlation between anthropometric measurements and blood pressure in a population of Palestinian adults. *Sci Prog*. 2022;105(2):368504221102782.
35. Shimbo D, Levitan EB, Booth JN 3rd, Calhoun DA, Judd SE, et al. The contributions of unhealthy lifestyle factors to apparent resistant hypertension: findings from the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Hypertens*. 2013;31(2):370–6.
36. Holecik M, Dulawa J, Chudek J. Resistant hypertension in visceral obesity. *Eur J Intern Med*. 2012;23(7):643–8.

37. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046–58.
38. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, et al. Obstructive sleep apnea and obesity: implications for public health. *Sleep Med Disord* 2017;1(4):00019.
39. Noone C, Leahy J, Morrissey EC, Newell J, Newell M, Dwyer CP, et al. Comparative efficacy of exercise and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: a network meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(3):247–55.
40. Semlitsch T, Krenn C, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Siebenhofer A. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD008274.
41. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002.
42. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–32.
43. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–16.
44. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
45. 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.
46. Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, Harding SM, Batlouni M, Zhang B, et al. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Chest*. 2013;143(4):978–83.

47. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3–10.
48. Bailey MA, Dhaun N. Salt sensitivity: causes, consequences, and recent advances. *Hypertension*. 2024;81(3):476–89.
49. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475–81.
50. Song J, Chen L, Xiong H, Ma Y, Pombo-Rodrigues S, MacGregor GA, et al. Blood pressure-lowering medications, sodium reduction, and blood pressure. *Hypertension*. 2024;81(11):e149–60.
51. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(12):2096–103.
52. George J, Majeed W, Mackenzie IS, Macdonald TM, Wei L. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. *BMJ*. 2013;347:f6954.
53. Perrin G, Korb-Savoldelli V, Karras A, Danchin N, Durieux P, Sabatier B. Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: a systematic review. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0180634.
54. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1067–77.
55. Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, Torres D, Lopes C, Carvalho C, et al. Potassium intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e015719.
56. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371(7):612–23.

57. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117–24.
58. Smith PJ, Sherwood A, Hinderliter AL, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Lifestyle modification and cognitive function among individuals with resistant hypertension: cognitive outcomes from the TRIUMPH trial. *J Hypertens*. 2022;40(7):1359–68.
59. Sacks FM, Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, et al. A dietary approach to prevent hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. *Clin Cardiol*. 1999;22(7 Suppl):III6–10.
60. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Interactive effects of physical fitness and body mass index on risk of stroke: a national cohort study. *Int J Stroke*. 2016;11(6):683–94.
61. Pescatello LS. Exercise measures up to medication as antihypertensive therapy: its value has long been underestimated. *Br J Sports Med*. 2019;53(14):849–52.
62. Lopes S, Mesquita-Bastos J, Garcia C, Bertoquini S, Ribau V, Teixeira M, et al. Effect of exercise training on ambulatory blood pressure among patients with resistant hypertension: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(11):1317–23.
63. Lopes S, Mesquita-Bastos J, Garcia C, Leitao C, Ribau V, Teixeira M, et al. Aerobic exercise improves central blood pressure and blood pressure variability among patients with resistant hypertension: results of the EnRich trial. *Hypertens Res*. 2023;46(6):1547–57.
64. Cruz LG, Bocchi EA, Grassi G, Guimaraes GV. Neurohumoral and endothelial responses to heated water-based exercise in resistant hypertensive patients. *Circ J*. 2017;81(3):339–45.
65. Chen L, Smith GD, Harbord RM, Lewis SJ. Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a Mendelian randomization approach. *PLoS Med*. 2008;5(3):e52.
66. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a

systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(2):e108–e20.

67. Moura AF, Moura-Neto JA, Rodrigues CIS, Miranda MO, Carvalho TC, Paschoalin Carvalho NP, et al. Resistant hypertension: prevalence and profile of patients followed in a university ambulatory. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211020892.

68. Webster R, Salam A, de Silva HA, et al. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication versus usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:566–79.

69. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet*. 2021;398:1043–52.

70. Dineva S, Uzunova K, Pavlova V, et al. Comparative efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide-meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019;33:766–74.

71. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65:1041–6.

72. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012;59:1110–7.

73. 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:e53–90.

74. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65:1033–40.

75. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28:1453–63.

76. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, et al. Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide to treat hypertension. *JAMA Intern Med.* 2020;180:542–51.
77. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for hypertension-cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2022;387:2401–10.
78. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;385:2507–19.
79. Agarwal R, Sinha AD, Tu W. Chlorthalidone for resistant hypertension in advanced chronic kidney disease. *Circulation.* 2022;146:718–20.
80. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386:2059–68.
81. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:464–75.
82. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension.* 2018;71:681–90.
83. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tsioufis C. Effect of mineralocorticoid antagonists on blood pressure lowering: overview and meta-analysis of randomized controlled trials in hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:987–94.
84. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2020;99:e21694.
85. Sinnott SJ, Tomlinson LA, Root AA, et al. Comparative effectiveness of fourth-line antihypertensive agents in resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:228–38.
86. Tsujimoto T, Kajio H. Spironolactone use and improved outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e018827.

87. Takahashi S, Katada J, Daida H, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2016;30:534–42.
88. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2011;29:980–90.
89. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD007004.
90. Egan BM, Li J. Role of aldosterone blockade in resistant hypertension. *Semin Nephrol*. 2014;34:273–84.
91. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tse G, Tsioufis C. Is there a blood pressure lowering effect of MRAs in heart failure? An overview and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018;23:547–53.
92. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*. 2003;108:1831–8.
93. Bakris G, Pergola PE, Delgado B, et al. Effect of KBP-5074 on blood pressure in advanced chronic kidney disease: results of the BLOCK-CKD study. *Hypertension*. 2021;78:74–81.
94. Wada T, Inagaki M, Yoshinari T, et al. Apararenone in patients with diabetic nephropathy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-response study and open-label extension study. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25:120–30.
95. Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Double-blind randomized phase 3 study comparing esaxerenone (CS-3150) and eplerenone in patients with essential hypertension (ESAX-HTN Study). *Hypertension*. 2020;75:51–8.
96. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219–29.
97. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:2252–63.

98. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. 2020;38:1669–81.
99. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, et al. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on beta-blockers. *Hypertension*. 2017;70:103–10.
100. Esler M, Kjeldsen SE, Pathak A, et al. Diverse pharmacological properties, trial results, comorbidity prescribing and neural pathophysiology suggest European hypertension guideline downgrading of beta-blockers is not justified. *Blood Press*. 2022;31:210–24.
101. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–726.
102. Desai R, Park H, Brown JD, et al. Comparative safety and effectiveness of aldosterone antagonists versus beta-blockers as fourth agents in patients with apparent resistant hypertension. *Hypertension*. 2022;79:2305–15.
103. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109:685–92.
104. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375:1255–66.
105. Wang TD, Tan RS, Lee HY, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2017;69:32–41.
106. Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2014;63:698–705.
107. Zhang Y, Zhao X, Huang H, Li M. Network meta-analysis of sacubitril/valsartan for the treatment of essential hypertension. *Clin Res Cardiol*. 2022;112:855–67.
108. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertension*. 2017;69:411–20.

109. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
110. Lyu TJ, Liu Y, Zhang H, et al. Clinical observation of sacubitril valsartan sodium in the treatment of resistant hypertension: a randomized clinical trial. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1099043.
111. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021;42:3741–52.
112. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.
113. Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. *Hypertension* 2008;52:452–9.
114. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist apocritentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallelgroup, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1927–37.
115. Bogman K, Schwab D, Delporte ML, et al. Preclinical and early clinical profile of a highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2). *Hypertension* 2017;69:189–96.
116. Martin RE, Aebi JD, Hornsperger B, et al. Discovery of 4-aryl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines as potent, selective, and orally active aldosterone synthase (CYP11B2) inhibitors: in vivo evaluation in rodents and cynomolgus monkeys. *J Med Chem* 2015;58:8054–65.
117. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395–405.
118. Kumbhani DJ. Efficacy and safety of baxdrostat in patients with uncontrolled hypertension – HALO. 2023.
119. Dey S, Frishman WH, Aronow WS. Baxdrostat: an aldosterone synthase inhibitor for the treatment of systemic hypertension. *Cardiol Rev* 2023.
120. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, et al. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: the Target-HTN randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:1140–50.

121. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, et al. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:614–28.
122. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298:R245–53.
123. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–401.
124. Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension*. 2015;65:1202–8.
125. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens*. 2016;34:1639–47.
126. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36:219–27.
127. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1957–65.
128. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention*. 2023;18:1227–43.
129. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2476–86.
130. Azizi M, Mahfoud F, Weber MA, et al. Effects of renal denervation versus sham in resistant hypertension after medication escalation: prespecified analysis at 6 months of the RADIANCE-HTN TRIO randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:1244–52.
131. Marin F, Fezzi S, Gambaro A, et al. Insights on safety and efficacy of renal artery denervation for uncontrolled-resistant hypertension in a high-risk population with chronic kidney disease: first Italian real-world experience. *J Nephrol*. 2021;34:1445–55.

132. Scalise F, Sole A, Singh G, et al. Renal denervation in patients with end-stage renal disease and resistant hypertension on long-term haemodialysis. *J Hypertens*. 2020;38:936–42.
133. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention*. 2020;16:89–96.
134. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022;400:1405–16.
135. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1401–10.
136. Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention*. 2022;18:e677–85.
137. Al Ghorani H, Kulenthiran S, Recktenwald MJM, et al. 10-Year outcomes of catheter-based renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:517–19.
138. Sesa-Ashton G, Nolde JM, Muenta I, et al. Catheter-based renal denervation: 9-year follow-up data on safety and blood pressure reduction in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2023;80:811–19.
139. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1871–80.