

CAPÍTULO 12

ARTIGO DE REVISÃO

MANEJO AVANÇADO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE: DA FENOTIPAGEM CLÍNICA ÀS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS ATUAIS

Autor

Mariana Mendes Brandão

Resumo A hipertensão arterial resistente (HAR) representa hoje um dos maiores desafios da prática cardiológica, exigindo uma transição necessária da abordagem prescritiva convencional para um modelo de medicina de precisão multidisciplinar. Definida clinicamente pela persistência de níveis pressóricos elevados a despeito do uso otimizado de três ou mais classes farmacológicas em doses máximas — incluindo obrigatoriamente um bloqueador do sistema renina-angiotensina, um bloqueador dos canais de cálcio e um diurético — essa condição impõe ao sistema cardiovascular um estresse hidrodinâmico contínuo que acelera drasticamente as lesões em órgãos-alvo e aumenta o risco de eventos isquêmicos e insuficiência renal. A complexidade do manejo começa na distinção entre a resistência verdadeira e a pseudorresistência, fenômeno frequentemente alimentado pela má adesão terapêutica, técnica de aferição inadequada ou pelo efeito do avental branco, cuja exclusão por meio de monitoração ambulatorial (MAPA) é necessária para evitar o escalonamento desnecessário de medicamentos. No contexto biológico da HAR, observa-se uma desregulação profunda caracterizada pela hiperatividade tônica do sistema nervoso simpático e pela ativação persistente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Um dos mecanismos mais críticos é o fenômeno do escape de aldosterona, que resulta em sobrecarga volêmica subclínica e inflamação vascular, tornando a espironolactona a base da terapia de quarta linha. Evidências do estudo PATHWAY-2 consolidaram o antagonismo dos receptores mineralocorticoides como a estratégia superior para normalizar o balanço hídrico e reduzir a atividade simpática reflexa nesse fenótipo. Além disso, o diagnóstico de causas secundárias, como o hiperaldosteronismo primário e a apneia obstrutiva do sono, é considerado uma das principais estratégias clínicas para reverter a refratariedade. Paralelamente ao avanço farmacológico, que destaca o uso de diuréticos de longa duração como a clortalidona em detrimento da hidroclorotiazida, surgem métodos intervencionistas promissores. A denervação renal por cateter, validada por ensaios como SPYRAL HTN e RADIANCE, oferece uma alternativa mecânica segura para a modulação neuro-hormonal sustentada. O sucesso no controle da HAR também consiste em mudanças no estilo de vida — como a dieta DASH e a restrição sódica — visando, com isso, assegurar a proteção cardiovascular e a longevidade em indivíduos de alto risco.

Palavras-chave: Hipertensão resistente; Risco cardiovascular; Aldosterona; Denervação renal; Pseudorresistência.

1. DEFINIÇÕES E DESAFIOS DIAGNÓSTICOS DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida clinicamente como a incapacidade de atingir as metas pressóricas recomendadas pelas diretrizes internacionais — geralmente $< 140/90$ mmHg ou $< 130/80$ mmHg em populações de alto risco — sobre o uso concomitante de três ou mais classes de agentes anti-hipertensivos em doses máximas toleradas. Para que este critério seja preenchido, o esquema terapêutico deve obrigatoriamente incluir um inibidor do sistema renina-angiotensina (IECA ou BRA), um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) e um diurético, preferencialmente tiazídico ou tiazídico-símile. Além disso, pacientes que necessitam de quatro ou mais fármacos para manter a pressão arterial controlada são também classificados como portadores de hipertensão resistente controlada.

A diferenciação terminológica se estende ainda à hipertensão refratária, uma variante fenotípica mais severa na qual a pressão arterial permanece elevada mesmo com a utilização de cinco ou mais classes medicamentosas, incluindo a espirolactona e um diurético de alça. A cronicidade desta condição impõe ao sistema cardiovascular um estresse hidrodinâmico contínuo, resultando em uma aceleração drástica da lesão em órgãos-alvo. Estudos epidemiológicos sugerem que indivíduos com HAR apresentam um risco significativamente maior de desenvolver insuficiência cardíaca, doença renal crônica terminal e eventos isquêmicos cerebrais em comparação àqueles com hipertensão controlada, o que torna a identificação precisa deste fenótipo uma necessidade clínica e prognóstica.

2. PSEUDORRESISTÊNCIA E PRECISÃO NA AFERIÇÃO PRESSÓRICA

Antes de consolidar o diagnóstico de resistência verdadeira, é fundamental que o profissional descarte o fenômeno da pseudorresistência, que ocorre quando a pressão arterial medida no consultório sugere falha terapêutica, mas o perfil hemodinâmico sistêmico do paciente revela uma realidade distinta. A causa mais comum de pseudorresistência é a má adesão ao tratamento, um problema multifatorial que envolve o custo dos medicamentos, o número excessivo de comprimidos (polifarmácia) e a ocorrência de efeitos colaterais que comprometem a qualidade de vida do paciente.

Outro aspecto da pseudorresistência se refere à técnica inadequada de aferição da pressão arterial. Erros como o uso de manguitos de tamanho inadequado para a circunferência do braço, a ausência de repouso prévio ou o posicionamento incorreto do paciente podem gerar leituras falsamente elevadas. Além disso, o efeito do avental branco — caracterizado por picos pressóricos desencadeados pelo ambiente médico, enquanto as medidas residenciais permanecem normais —

deve ser rigorosamente investigado por meio da Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas ou da Monitoração Residencial da Pressão Arterial (MRPA). Sem a exclusão desses fatores, corre-se o risco de intensificar desnecessariamente o regime farmacológico, aumentando a probabilidade de iatrogenias e queda na adesão.

3. DETERMINANTES METABÓLICOS E FARMACOLÓGICOS DA FALHA TERAPÊUTICA

A resistência pressórica é frequentemente alimentada pela ingestão excessiva de sódio dietético e pelo uso inadvertido de substâncias que elevam a pressão arterial. O sódio promove a expansão do volume intravascular e aumenta a reatividade vascular às catecolaminas, neutralizando a eficácia de classes vasodilatadoras. Em pacientes com hipertensão resistente, a sensibilidade ao sal é maior, tornando a restrição sódica uma das intervenções não farmacológicas mais eficazes para restaurar a sensibilidade aos medicamentos.

Paralelamente, o uso de medicamentos interferentes é uma barreira comum e muitas vezes subestimada na prática clínica. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são os principais vilões, pois inibem a síntese de prostaglandinas vasodilatadoras e promovem a retenção de sódio renal. Outras substâncias, como descongestionantes nasais contendo simpaticomiméticos, anticoncepcionais orais, corticosteroides e o consumo abusivo de álcool, contribuem para a elevação tensional. A revisão cuidadosa da lista de medicamentos e hábitos do paciente é, portanto, o primeiro passo para desvendar as razões por trás da resistência, permitindo intervenções que foquem na causa raiz da elevação pressórica sustentada. Os principais fatores que devem ser avaliados para confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial resistente são abordados na Tabela 1.

Tabela 1 – Diferenciação entre resistência verdadeira e pseudorresistência

| Categoria | Fatores Contribuintes | Ferramenta de Avaliação / Conduta |
|---------------------------|---|--|
| Pseudorresistência | Má adesão ao tratamento medicamentoso. | Entrevista clínica, contagem de comprimidos, dosagem urinária (se disponível). |
| Pseudorresistência | Efeito do avental branco (Hipertensão clínica isolada). | MAPA de 24 horas ou MRPA domiciliar. |
| Pseudorresistência | Técnica de aferição incorreta (manguito pequeno, falta de repouso). | Padronização da medida conforme diretrizes vigentes. |

| Categoria | Fatores Contribuintes | Ferramenta de Avaliação / Conduta |
|-------------------------------|--|--|
| Resistência Verdadeira | Ingestão excessiva de sal e volume intravascular expandido. | Sódio urinário de 24 horas; avaliação de edema. |
| Resistência Verdadeira | Uso de substâncias interferentes (AINEs, corticoides, álcool). | Revisão minuciosa da farmacoterapia e hábitos de vida. |
| Resistência Verdadeira | Hiperatividade simpática e ativação neuro-hormonal. | Avaliação de frequência cardíaca e perfil de risco. |

5. MECANISMOS MOLECULARES DA RESISTÊNCIA

A persistência de níveis pressóricos elevados na hipertensão arterial resistente (HAR) não é um fenômeno aleatório, mas o resultado de uma desregulação profunda e multifacetada dos sistemas de controle hemodinâmico. A base da fisiopatologia reside na hiperatividade do sistema nervoso simpático, que atua de forma tônica e exacerbada. Essa descarga adrenérgica contínua promove uma vasoconstrição arteriolar persistente e estimula a liberação de renina pelas células justaglomerulares renais, iniciando uma cascata de eventos que culmina na elevação da resistência vascular periférica e na expansão do volume intravascular.

Paralelamente, a ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel determinante na cronicidade da HAR. Além de ser um potente vasoconstritor direto, a angiotensina II induz o estresse oxidativo na parede vascular e promove o remodelamento cardíaco e arterial. Em pacientes resistentes, observa-se frequentemente o fenômeno de escape de aldosterona, no qual os níveis deste mineralocorticoide permanecem inadequadamente elevados apesar do bloqueio farmacológico *upstream* com IECAs ou BRAs. A aldosterona excessiva se liga aos receptores mineralocorticoides nos túbulos coletores renais, promovendo a reabsorção de sódio e água em troca da excreção de potássio, o que resulta em um estado de sobrecarga volêmica subclínica que perpetua a hipertensão.

6. HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Entre as etiologias secundárias de hipertensão, o hiperaldosteronismo primário (HAP) se destaca pela sua prevalência elevada em pacientes com o fenótipo de resistência, atingindo até 20% dessa população. O HAP se caracteriza pela produção autonômica de aldosterona pelo córtex adrenal, seja por um adenoma produtor de aldosterona (síndrome de Conn) ou por hiperplasia adrenal bilateral. A secreção descontrolada deste hormônio suprime a atividade da renina plasmática

e gera um estado de expansão de volume que é refratário aos esquemas anti-hipertensivos convencionais que não incluem antagonistas de receptores mineralocorticoides.

A investigação diagnóstica deve ser proativa, especialmente em pacientes com hipocalemia (embora esta esteja ausente em muitos casos) ou em hipertensos jovens. O teste de triagem inicial consiste na relação aldosterona/atividade de renina plasmática (ARR). Um valor elevado de ARR, na presença de aldosterona plasmática alta e renina suprimida, sugere fortemente o diagnóstico. A confirmação exige testes de supressão (carga salina ou fludrocortisona) e, posteriormente, exames de imagem como a tomografia computadorizada de adrenais para diferenciar entre lesões unilaterais cirúrgicas e hiperplasia bilateral, que requer tratamento farmacológico vitalício.

7. APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E O ESTRESSE OXIDATIVO NOTURNO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é reconhecida como um dos principais aspectos da hipertensão resistente, apresentando uma prevalência que pode superar 70% em centros de referência. O mecanismo de agressão cardiovascular na AOS é deflagrado pelos episódios repetitivos de hipóxia e reoxigenação durante o sono. Essas oscilações induzem um surto de espécies reativas de oxigênio (EROs) e ativam quimiorreceptores que disparam descargas simpáticas massivas. O resultado é um aumento significativo da pressão arterial durante a noite e a perda do descenso pressórico fisiológico (*non-dipping*), fator que está diretamente associado ao dano vascular acelerado.

Além da ativação simpática, a AOS promove a inflamação sistêmica e a disfunção endotelial. Os microdespertares frequentes fragmentam a qualidade do sono e elevam os níveis de cortisol, aumentando a resistência à insulina e a síndrome metabólica. Clinicamente, o rastreamento deve ser realizado em pacientes com roncos habituais, sonolência diurna excessiva ou obesidade central, utilizando ferramentas como o Questionário de Berlim ou a escala de Epworth. A confirmação diagnóstica é feita pela polissonografia ou poligrafia domiciliar, e o tratamento com pressão positiva contínua (CPAP) tem demonstrado reduzir significativamente a carga simpática e auxiliar no controle dos níveis pressóricos de 24 horas.

8. DOENÇA RENAL PARENQUIMATOSA E VASCULORRENAL

O rim atua tanto como vítima quanto como vilão na hipertensão resistente. A doença renal crônica (DRC) reduz a capacidade de excreção de sódio, levando a uma hipervolemia persistente. Além disso, a redução da perfusão renal ativa de forma reflexa o SRAA, criando um ciclo vicioso onde a hipertensão agrava a lesão glomerular e esta, por sua vez, dificulta o controle da pressão. Em estágios avançados da DRC, a hipertensão torna-se quase universalmente resistente, exigindo o uso criterioso de diuréticos de alça para manejar a sobrecarga de fluidos.

A hipertensão vascularrenal, causada principalmente pela estenose da artéria renal (geralmente por aterosclerose em idosos ou displasia fibromuscular em mulheres jovens), representa uma forma severa de resistência. A obstrução ao fluxo sanguíneo renal é interpretada pelo órgão como um estado de hipotensão sistêmica, disparando uma produção maciça de renina. O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes com sopros abdominais, edema agudo de pulmão recorrente (*flash pulmonary edema*) ou piora súbita da função renal após o início de IECAs ou BRAs. O doppler de artérias renais e a angiotomografia são as ferramentas de imagem preferenciais para identificar obstruções anatomicamente significativas que possam se beneficiar de intervenção. Na Tabela 2 encontram-se os principais achados clínicos e os exames de triagem indicados para as etiologias secundárias mais comuns.

Tabela 2 – Rastreamento de causas secundárias na hipertensão resistente

| Causa Secundária | Pista Clínica Sugestiva | Exame de Triagem Inicial |
|-------------------------------------|--|--|
| Hiperaldosteronismo Primário | Hipocalemia espontânea ou induzida; nódulo adrenal incidental. | Relação Aldosterona / Atividade de Renina (ARR). |
| Apneia Obstrutiva do Sono | Roncos, sonolência diurna, obesidade central (pescoço largo). | Polissonografia ou Poligrafia Respiratória. |
| Doença Renal Crônica | Elevação da Creatinina; presença de albumina/proteinúria. | Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e EAS. |
| Estenose de Artéria Renal | Sopro abdominal; assimetria renal; edema agudo súbito. | Doppler de artérias renais ou Angiotomografia. |
| Feocromocitoma | Paroxismos de cefaleia, sudorese e palpitações. | Metanefrinas plasmáticas ou urinárias de 24h. |
| Coartação da Aorta | Diferença de pressão entre braços e pernas; pulsos reduzidos. | Ecocardiograma ou Angiotomografia de tórax. |

9. SINERGIA ENTRE IECA/BRA, BCC E DIURÉTICOS

O manejo farmacológico da hipertensão arterial resistente (HAR) exige, como pré-requisito mandatório, a utilização otimizada de uma combinação tripla de medicamentos que atuem em eixos fisiopatológicos complementares. A integração

de um inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA ou BRA), um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) de ação prolongada e um diurético tiazídico ou tiazídico-símile constitui a base terapêutica. Essa combinação visa neutralizar a vasoconstrição mediada pela angiotensina II, promover o relaxamento direto da musculatura lisa vascular e mitigar a expansão volêmica, respectivamente.

A eficácia dessa tríade é potencializada quando as doses são tituladas administradas até os limites máximos tolerados pelo paciente, garantindo o bloqueio persistente dos mecanismos pressores ao longo das 24 horas. No entanto, na HAR, essa combinação frequentemente se revela insuficiente para atingir os alvos pressóricos, o que sinaliza a presença de mecanismos de escape neuro-hormonal. É importante que o profissional verifique se o diurético utilizado possui potência e duração de ação adequadas. A substituição da hidroclorotiazida pela clortalidona ou indapamida é frequentemente recomendada devido à meia-vida mais longa e à maior evidência de redução de eventos cardiovasculares na literatura atual.

10. EVIDÊNCIAS DO ESTUDO PATHWAY-2

Quando a terapia tripla otimizada falha, a espironolactona surge como o fármaco de quarta linha preferencial, consolidada por evidências robustas advindas do estudo PATHWAY-2. O antagonismo dos receptores mineralocorticoides aborda diretamente o estado de hipervolemia relativa e o excesso de aldosterona, que são onipresentes no fenótipo de resistência. A espironolactona atua bloqueando competitivamente o receptor mineralocorticoide no túbulo coletor, impedindo a reabsorção de sódio e promovendo a reversão da fibrose vascular e miocárdica induzida pela aldosterona.

A superioridade da espironolactona em relação a outros agentes de quarta linha, como betabloqueadores ou alfabloqueadores, reside na sua capacidade de normalizar o balanço hídrico e reduzir a atividade simpática reflexa. No entanto, seu uso requer vigilância estrita quanto aos níveis de potássio sérico e à função renal, dada a propensão à hipercalemia, especialmente em pacientes com taxa de filtração glomerular reduzida ou em uso concomitante de inibidores do SRAA. Para pacientes que desenvolvem efeitos colaterais antiandrogênicos, como ginecomastia ou mastalgia, a eplerenona se torna uma alternativa mais seletiva, embora com custo elevado e necessidade de múltiplas doses diárias devido à sua meia-vida mais curta.

11. GESTÃO DINÂMICA DE DIURÉTICOS E O IMPACTO DA FUNÇÃO RENAL

A escolha do diurético na hipertensão resistente não é estática e deve ser calibrada rigorosamente conforme a função renal do indivíduo. Em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) preservada ou levemente reduzida ($> 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), os diuréticos tiazídicos-símile, como a clortalidona, são os agentes de escolha

devido à sua eficácia na redução da resistência vascular sistêmica e no manejo do sódio. Porém, à medida que a TFG declina para níveis inferiores a 30 ml/min/1,73m², a eficácia dos tiazídicos na promoção da natriurese diminui substancialmente.

Nesses estágios avançados de disfunção renal, os diuréticos de alça, como a furosemida ou a bumetanida, tornam-se indispensáveis. Devido à sua meia-vida curta, a furosemida deve ser administrada em pelo menos duas doses diárias para evitar a reabsorção rebote de sódio no período pós-diurético. A transição para diuréticos de alça é uma estratégia crítica para o controle do edema e da hipertensão volume-dependente, comum na doença renal crônica. O ajuste posológico deve ser dinâmico, buscando a dose mínima necessária para manter a euvolemia e evitar a ativação reflexa excessiva do sistema renina-angiotensina, que poderia paradoxalmente agravar a hipertensão.

12. MONITORAÇÃO E MELHORIA DA ADESÃO

A persistência terapêutica é um dos aspectos mais frágeis do tratamento da HAR. Dada a complexidade dos regimes, que frequentemente envolvem quatro ou cinco classes de medicamentos, a taxa de abandono ou uso irregular é alarmantemente alta. Estratégias para simplificar o esquema posológico são essenciais. O uso de combinações fixas em um único comprimido demonstrou melhorar significativamente a adesão e reduzir a inércia clínica. A simplificação reduz a carga cognitiva sobre o paciente e minimiza as chances de omissão de doses.

Além da simplificação farmacológica, o monitoramento ativo por meio da equipe multidisciplinar e o uso de tecnologias de suporte, como aplicativos de lembrete e diários de pressão arterial, fortalecem o engajamento do paciente. O profissional deve adotar uma postura empática e não prescritiva, investigando sistematicamente a ocorrência de efeitos colaterais que possam estar motivando a descontinuação silenciosa. Métodos diretos de avaliação da adesão, como o rastreamento de metabólitos de metabólicos na urina ou sangue, embora ainda restritos a centros de pesquisa, representam o futuro da validação da resistência pressórica, permitindo diferenciar com precisão o paciente verdadeiramente resistente daquele que enfrenta barreiras à conformidade terapêutica. Na Tabela 3 é possível verificar as classes recomendadas para intensificação do tratamento após a falha da terapia tripla.

Tabela 3 – Comparativo de opções farmacológicas de quarta e quinta linha

| Classe Farmacológica | Exemplo Principal | Mecanismo de Ação | Indicação / Observação |
|----------------------------------|--------------------------|--|---|
| Antag. Mineralocorticoide | Espironolactona | Bloqueio do receptor de aldosterona; natriurese. | Quarta linha preferencial; monitorar potássio e creatinina. |

| Classe Farmacológica | Exemplo Principal | Mecanismo de Ação | Indicação / Observação |
|----------------------------------|--------------------------|--|--|
| Betabloqueadores | Bisoprolol / Carvedilol | Redução do débito cardíaco e renina. | Indicado se houver IC ou doença coronariana associada. |
| Alfabloqueadores | Doxazosina | Vasodilatação periférica direta (bloqueio alfa-1). | Quinta linha; útil em pacientes com HPB associada. |
| Vasodilatadores Diretos | Hidralazina | Relaxamento da musculatura lisa arterial. | Geralmente sexta linha; risco de taquicardia reflexa e edema. |
| Simpaticolíticos Centrais | Clonidina | Estimulação alfa-2 central; redução do efluxo simpático. | Opção de resgate; risco de hipertensão rebote se suspenso subitamente. |
| Antagonistas de Seletivos | Eplerenona | Bloqueio seletivo do receptor mineralocorticoide. | Alternativa à espironolactona em casos de ginecomastia. |

13. INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS

A abordagem da hipertensão arterial resistente (HAR) é incompleta sem a implementação rigorosa de mudanças no estilo de vida, que atuam como moduladores da sensibilidade vascular aos medicamentos. A redução ponderal, em particular, exerce um efeito profundo na hemodinâmica sistêmica. A perda de massa gorda, especialmente a gordura visceral, reduz a compressão física dos rins e atenua a secreção de citocinas inflamatórias e leptina, substâncias que estimulam diretamente os centros simpáticos no tronco encefálico. Cada redução de 5% no peso corporal se correlaciona com uma diminuição mensurável na atividade nervosa simpática renal e melhora a complacência das grandes artérias.

A adoção do padrão alimentar DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) oferece uma sinergia terapêutica inquestionável. Esta dieta, rica em potássio, magnésio e cálcio, promove uma vasodilatação natural e auxilia na excreção renal de sódio. O potássio, ao estimular a bomba sódio-potássio ATPase nas células endoteliais, induz a hiperpolarização celular e o relaxamento vascular. Paralelamente, a restrição sódica rigorosa (menos de 2 gramas de sódio por dia) é

essencial para reverter a expansão volêmica característica da HAR. Em pacientes - sensíveis ao consumo de sal, a redução do sódio dietético pode promover quedas na pressão arterial sistólica comparáveis à adição de um novo agente anti-hipertensivo, além de reduzir a excreção urinária de proteínas e proteger a integridade glomerular.

14. EXERCÍCIO FÍSICO E O ESTRESSE DE CISALHAMENTO ENDOTELIAL

O exercício físico aeróbio e de resistência atua como um potente agente terapêutico através da modulação do estresse de cisalhamento (*shear stress*) nas paredes arteriais. Durante a atividade física, o aumento do fluxo sanguíneo estimula a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), elevando a produção de óxido nítrico, o principal vasodilatador endógeno. Este processo não apenas reduz a resistência vascular periférica de forma aguda, mas promove um remodelamento vascular positivo a longo prazo, reduzindo a rigidez arterial e melhorando a sensibilidade do barorreflexo.

A prática regular de exercícios reduz a tônica simpática de repouso e aumenta a variabilidade da frequência cardíaca, indicadores de um sistema autonômico mais equilibrado. Em pacientes com hipertensão resistente, programas de treinamento supervisionado demonstraram ser eficazes mesmo quando a pressão arterial parece refratária aos medicamentos. Além dos benefícios hemodinâmicos, o exercício melhora o perfil lipídico e a sensibilidade à insulina, atacando os múltiplos fatores de risco que frequentemente coexistem na síndrome metabólica associada à HAR.

15. TERAPIAS INTERVENCIONISTAS

Para os pacientes que permanecem fora das metas pressóricas apesar da terapia farmacológica quádrupla e das mudanças no estilo de vida, as terapias intervencionistas surgem como uma alternativa promissora. A denervação renal por cateter é a técnica mais estudada, fundamentada na ablação das fibras nervosas simpáticas aferentes e eferentes localizadas na adventícia das artérias renais. Através da aplicação de radiofrequência ou ultrassom, o procedimento reduz o efluxo simpático para o rim (diminuindo a liberação de renina) e a sinalização aferente para o cérebro, promovendo uma redução sustentada da pressão arterial.

Ensaio clínicos recentes, como o SPYRAL HTN e o RADIANCE, forneceram evidências sólidas de que a denervação renal é segura e eficaz na redução dos níveis pressóricos tanto em pacientes com como sem medicação concomitante. Outra abordagem intervencionista envolve a ativação do barorreflexo carotídeo através de dispositivos implantáveis que estimulam eletricamente os barorreceptores do seio carotídeo. Esta estimulação faz com que o cérebro interprete a pressão arterial como elevada e disparando uma resposta reflexa de

bradicardia e vasodilatação sistêmica. Embora estas tecnologias ainda exijam critérios de seleção rigorosos, elas representam uma mudança de paradigma, oferecendo uma alternativa mecânica para o controle de uma patologia tradicionalmente gerida por via farmacológica. As principais mudanças no estilo de vida e o resultado esperada da redução pressórica em pacientes com hipertensão estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 – Impacto das intervenções não farmacológicas na HAR

| Intervenção | Recomendação Específica | Redução Estimada na PAS | Mecanismo Fisiopatológico Principal |
|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--|
| Redução de Peso | Perda de 5-10% do peso inicial. | 5 – 20 mmHg / 10kg perdidos | Redução da ativação simpática e leptina. |
| Padrão DASH | Dieta rica em frutas e vegetais. | 8 – 14 mmHg | Aumento da biodisponibilidade de NO e K+. |
| Restrição de Sódio | < 2.000 mg de sódio por dia. | 2 – 10 mmHg | Redução do volume e rigidez vascular. |
| Atividade Física | 150 min/semana (moderada). | 4 – 9 mmHg | Estímulo ao cisalhamento endotelial. |
| Moderação do Alcool | Máximo de 1 dose/dia. | 2 – 4 mmHg | Redução da reatividade vascular aguda. |
| Cessaçã o Tabágica | Abandono total. | Variável (reduz risco global) | Preservação da integridade endotelial. |

16. PERSONALIZAÇÃO DO CUIDADO NA HAR

A gestão da hipertensão arterial resistente exige uma transição da medicina prescritiva convencional para um modelo de precisão multidisciplinar. A complexidade desta condição, alimentada por eixos neuro-hormonais redundantes e barreiras comportamentais, impõe que cada etapa do tratamento seja validada pela confirmação diagnóstica e pela exclusão da pseudoresistência. O sucesso terapêutico não reside na simples adição de medicamentos, mas na combinação estratégica de agentes que bloqueiem os mecanismos de escape, como a hiperatividade da aldosterona e o tônus simpático exacerbado.

O futuro do manejo da HAR reside na integração de biomarcadores de adesão, fenotipagem hemodinâmica avançada e a utilização criteriosa de terapias intervencionistas. Ao reconhecer o paciente resistente como um indivíduo de altíssimo risco cardiovascular, a equipe de saúde deve priorizar a proteção dos

órgãos-alvo e a redução da variabilidade pressórica nas 24 horas. A educação continuada do paciente e o suporte tecnológico para a monitoração residencial são as bases que transformam o prognóstico de uma condição anteriormente considerada refratária em um estado de controle estável e longevidade preservada.

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. Holecki 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 aprocitentan 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, Munte 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.