

CAPÍTULO 15

ARTIGO DE REVISÃO

PERSPECTIVAS ATUAIS E ABORDAGENS MULTIDIMENSIONAIS NO MANEJO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Autor Principal

Mario Augusto Mariano

Coautores

Andrio Portilho de Souza

Hugo Tadeu Metidieri

Tháísa Carolina Fornazeiro Abegão

Camila Menegazzo Marques

Monique Bandoli França Pereira

Mabel Alejandra Chinchilla Aliaga

Resumo A hipertensão arterial sistêmica (HAS) se consolidou como o principal desafio de saúde pública global, ultrapassando a visão de um simples fator de risco para se tornar uma doença biológica multissistêmica de repercussões devastadoras. Esta nova constatação exige uma mudança de abordagens puramente hemodinâmicas para um modelo de precisão, fundamentado na neutralização de eixos neuro-hormonais redundantes e na proteção ativa do endotélio. No âmbito molecular, a origem da HAS reside na disfunção endotelial — caracterizada pela redução da biodisponibilidade de óxido nítrico — e na ativação persistente do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que promovem vasoconstrição tônica, estresse oxidativo e rigidez arterial progressiva. A compreensão da dinâmica circadiana também se tornou central, consolidando a monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) como ferramenta essencial para identificar o padrão de não imersão noturna (*non-dipping*), um preditor de lesão em órgãos-alvo mais consistente do que medidas isoladas em consultório. A evidência clínica atual sustenta a lógica da terapia combinada inicial, preferencialmente por meio de combinações fixas em um único comprimido (*single pill combination*), para bloquear simultaneamente múltiplos mecanismos pressores e garantir maior adesão ao tratamento. Além das classes de primeira linha, como os diuréticos tiazídicos-símile e os bloqueadores de canais de cálcio, a inovação farmacológica introduziu os inibidores da neprilisina (ARNI) e os inibidores de SGLT2, que oferecem benefícios cardiorrenais e metabólicos independentes do controle glicêmico. Paralelamente, a ressurto da denervação renal simpática e a ativação do barorreflexo oferecem alternativas mecânicas seguras para pacientes resistentes ou com baixa adesão farmacológica. O futuro do manejo pressórico aponta para novas tecnológicas disruptivas, como o uso de RNA de interferência (siRNA) para o silenciamento gênico do angiotensinogênio e o desenvolvimento de vacinas anti-

hipertensivas de longa duração. Integradas ao uso de inteligência artificial e dispositivos vestíveis (*wearables*), essas inovações prometem um sistema de cuidado proativo e personalizado, visando um futuro onde as complicações da hipertensão deixem de ser a principal causa de morte prematura no mundo.

Palavras-chave: Hipertensão; Doenças cardiovasculares; Anti-hipertensivos; Fisiopatologia vascular; Saúde pública.

1. PERSPECTIVAS GLOBAIS E A CARGA DA HIPERTENSÃO NA MEDICINA ATUAL

A hipertensão arterial sistêmica se consolidou, nas últimas décadas, como uma condição clínica de magnitude alarmante, ultrapassando a definição de um simples fator de risco para se tornar uma patologia sistêmica de repercussões devastadoras. Em um cenário global marcado pelo envelhecimento populacional e pela urbanização acelerada, a prevalência da elevação tensional apresenta uma trajetória ascendente, impondo uma carga econômica e social sem precedentes aos sistemas de saúde. A gravidade dessa condição reside na sua natureza frequentemente assintomática, o que retarda o diagnóstico e permite a progressão silenciosa de lesões em órgãos vitais, como o coração, os rins e o cérebro.

O vínculo entre a hipertensão e as doenças cardiovasculares (DCV) é sustentado por uma cascata de eventos hemodinâmicos e biológicos que culminam na morte prematura. A elevação persistente dos níveis pressóricos submete a árvore arterial a um estresse mecânico ininterrupto, resultando no desenvolvimento de doença cardíaca coronária e acidente vascular cerebral. A cronicidade desse estado hipertensivo é um dos fatores primários para o agravamento da insuficiência cardíaca e da doença renal terminal, especialmente quando associada a distúrbios metabólicos coexistentes, como o diabetes mellitus e a obesidade, que atuam como catalisadores do dano vascular.

Apesar dos avanços substanciais na compreensão dos mecanismos moleculares e na disponibilidade de vastas classes farmacológicas, as taxas de controle adequado da pressão arterial permanecem insatisfatórias em diversas regiões do mundo. Essa disparidade entre a evidência científica e a prática clínica contribui para que os índices de mortalidade cardiovascular mantenham uma correlação direta com o aumento da prevalência de comorbidades renais e metabólicas. Portanto, a otimização do controle pressórico surge não apenas como um objetivo clínico, mas como uma prioridade da saúde pública, exigindo mudanças nas estratégias de triagem e a implementação de terapias que favoreçam a adesão do paciente ao longo do tempo.

2. EPIDEMIOLOGIA E A DINÂMICA DA TRANSIÇÃO DE SAÚDE

A análise epidemiológica da hipertensão revela uma mudança profunda no perfil de adoecimento global, caracterizada pela transição de doenças infecciosas para

doenças crônicas não transmissíveis. Atualmente, a hipertensão é responsável por uma parcela significativa dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs), refletindo o impacto crônico da enfermidade na funcionalidade do indivíduo. A incidência da hipertensão é influenciada por uma interação complexa entre predisposição genética e fatores ambientais deletérios, incluindo o consumo excessivo de sódio, o sedentarismo e o estresse psicossocial presente nas sociedades modernas.

O crescimento da prevalência de hipertensão em países de baixa e média renda é particularmente preocupante, onde a infraestrutura de saúde muitas vezes é insuficiente para o manejo de alta complexidade. Nesses contextos, a hipertensão frequentemente coexiste com a desnutrição ou com o início precoce da obesidade visceral, criando fenótipos de resistência terapêutica desafiadores. A detecção precoce torna-se, então, uma ferramenta importante para interromper o ciclo de progressão da doença, uma vez que a intervenção nos estágios iniciais da pré-hipertensão pode prevenir o remodelamento estrutural das grandes artérias e preservar a função microvascular renal.

3. A BIOLOGIA DO ESTRESSE VASCULAR

A origem da hipertensão arterial reside em uma falha multissistêmica na regulação do tônus vascular e no equilíbrio hidrossalino. No ambiente molecular, a disfunção endotelial atua como o gatilho inicial, onde ocorre uma redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), o principal agente vasodilatador e protetor vascular. A perda da capacidade moduladora do endotélio permite o predomínio de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina-1 e a angiotensina II, que promovem não apenas a contração aguda da musculatura lisa vascular, mas também estimulam vias pró-inflamatórias e proliferativas nas paredes arteriais.

A ativação persistente do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) constitui o eixo central da manutenção da pressão elevada. A descarga adrenérgica contínua aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, elevando o débito cardíaco, enquanto a angiotensina II promove a vasoconstrição sistêmica e a reabsorção renal de sódio. Esse ambiente neuro-hormonal induz o estresse oxidativo através da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) nas mitocôndrias das células vasculares. O excesso de radicais livres agride as proteínas estruturais da matriz extracelular, levando ao aumento do colágeno e à degradação da elastina, o que se traduz clinicamente como aumento da rigidez arterial e elevação da pressão de pulso. As principais variáveis epidemiológicas e clínicas que contribuem para a carga global da doença e as respectivas repercussões sistêmicas são sintetizadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Determinantes da prevalência e impacto da hipertensão

| Categoria | Fatores Contribuintes | Repercussão Fisiopatológica | Impacto Clínico |
|-----------------------|---|--|---|
| Demográfico | Envelhecimento populacional | Senescência vascular e rigidez arterial. | Hipertensão sistólica isolada no idoso. |
| Metabólico | Diabetes Mellitus / Obesidade | Resistência à insulina e inflamação crônica. | Aceleração da aterosclerose e nefropatia. |
| Estilo de Vida | Dieta hiperssódica / Sedentarismo | Expansão de volume e redução da eNOS. | Perda do controle pressórico noturno. |
| Fisiológico | Ativação do SRAA e Simpático | Vasoconstrição tônica e remodelamento. | Hipertrofia de VE e falência renal. |
| Genético | Variantes de transportadores de Na ⁺ | Hiperreatividade à carga de sal. | Hipertensão de início precoce. |
| Ambiental | Estresse psicossocial / Poluição | Disfunção autonômica e estresse oxidativo. | Variabilidade pressórica elevada. |

4. VARIABILIDADE PRESSÓRICA E O RITMO CIRCADIANO

A compreensão atual da hipertensão arterial supera a simples aferição de níveis sistólicos e diastólicos isolados, voltando-se para a dinâmica da pressão arterial ao longo das 24 horas. O ritmo circadiano exerce uma influência determinante sobre a homeostase cardiovascular, sendo o padrão de descenso noturno (*dipping*) um marcador essencial de saúde vascular. Em condições fisiológicas, observa-se uma redução de 10% a 20% nos níveis pressóricos durante o sono, fenômeno mediado pela redução do tônus simpático e pelo predomínio da atividade parassimpática.

A perda dessa oscilação fisiológica, caracterizada pelo fenótipo de não imersão (*non-dipping*), ou a ocorrência de picos pressóricos matinais elevados (*morning surge*), está associada a um risco desproporcional de eventos cerebrovasculares e infarto agudo do miocárdio. Estudos longitudinais demonstram que a pressão arterial noturna é um preditor mais fidedigno de lesão em órgãos-alvo do que as medidas obtidas em consultório. A persistência da carga pressórica durante o repouso noturno submete a microvasculatura a um estresse ininterrupto, impedindo a recuperação endotelial e acelerando a rigidez das grandes artérias, o que consolida o uso da monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) como uma ferramenta diagnóstica de precisão inquestionável.

5. CORAÇÃO E VASCULATURA

O coração atua como o principal efetor e, simultaneamente, a maior vítima da hipertensão arterial sustentada. Frente à pós-carga elevada, o ventrículo esquerdo (VE) inicia um processo de remodelamento adaptativo conhecido como hipertrofia ventricular esquerda (HVE). No ambiente celular, a angiotensina II e a norepinefrina ativam vias de sinalização intracelular, como a das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e a via calcineurina-NFAT, que promovem o aumento do volume dos cardiomiócitos e a síntese de proteínas contráteis. Esse crescimento, no entanto, é acompanhado por fibrose intersticial, mediada pela ativação de fibroblastos e deposição excessiva de colágeno tipo I e III.

Com a progressão da fibrose, a complacência ventricular diminui, resultando em disfunção diastólica e, eventualmente, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) ou reduzida (ICFEr). Paralelamente, a vasculatura sistêmica sofre um processo de rarefação capilar e espessamento da camada média das arteríolas. Esse remodelamento vascular aumenta a resistência periférica total e reduz a perfusão tecidual, criando um ciclo vicioso de isquemia relativa e disfunção orgânica. A aorta e as grandes artérias perdem sua função de amortecimento (efeito *Windkessel*), o que resulta em uma onda de pulso mais rápida que retorna ao coração durante a sístole, aumentando ainda mais o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio pelo miocárdio.

6. EIXO RENOCARDIOVASCULAR E COMPROMETIMENTO CEREBROVASCULAR

O rim desempenha um papel dual na patogênese da hipertensão: é o principal regulador da pressão a longo prazo, através do controle da natriurese, e um alvo precoce de danos hemodinâmicos. A hipertensão glomerular, induzida pela transmissão da pressão sistêmica elevada aos capilares fenestrados, promove a esclerose do mesângio e a atrofia tubular. A presença de microalbumina — a excreção urinária de albumina em níveis subnefróticos — é o sinal clínico mais precoce de disfunção endotelial sistêmica e um preditor independente de risco cardiovascular global. À medida que a taxa de filtração glomerular declina, a retenção de sódio e a ativação reflexa do SRAA estimulam a hipertensão, dificultando o controle farmacológico.

No sistema nervoso central, a hipertensão crônica agride a barreira hematoencefálica e promove a formação de microaneurismas em pequenas artérias perfurantes (aneurismas de Charcot-Bouchard). A ruptura desses vasos resulta em hemorragia intracerebral, enquanto a oclusão aterotrombótica ou embólica leva ao acidente vascular cerebral isquêmico. Além dos eventos agudos, a hipertensão é o principal fator de risco para o declínio cognitivo e a demência vascular. A hipoperfusão crônica da substância branca e a ocorrência de microinfartos silentes levam à desconexão de circuitos neuronais, impactando a memória e a funcionalidade executiva do indivíduo hipertenso. A Tabela 2 mostra

as principais alterações estruturais e os exames complementares indicados para a avaliação do dano orgânico induzido pela HAS

Tabela 2 – Lesões em órgãos-alvo e marcadores de progressão

| Órgão-Alvo | Alteração Fisiopatológica Principal | Marcador Clínico / Exame | Consequência Clínica Grave |
|-------------------|---|--|------------------------------------|
| Coração | Hipertrofia ventricular esquerda (HVE). | ECG (Índice de Sokolow) / ecocardiograma. | Insuficiência cardíaca; arritmias. |
| Cérebro | Lipohialinose e microateromas. | Ressonância magnética / TC de crânio. | AVC; Demência vascular. |
| Rins | Nefroesclerose e hipertensão glomerular. | Creatinina; microalbumina; TFG. | Doença renal crônica terminal. |
| Artérias | Rigidez arterial e placas ateroscleróticas. | Velocidade de onda de pulso; USG de carótidas. | Infarto do miocárdio; aneurismas. |
| Retina | Estreitamento arteriolar e exsudatos. | Fundoscopia (exame de fundo de olho). | Retinopatia hipertensiva. |

7. MODULAÇÃO DO BALANÇO HIDROSSALINO E RESISTÊNCIA VASCULAR

Os diuréticos tiazídicos e tiazídicos-símile constituem uma das bases do tratamento anti-hipertensivo, fundamentados na sua capacidade de modular a homeostase do sódio e, conseqüentemente, o volume intravascular. O mecanismo de ação primário ocorre no túbulo contorcido distal, onde estas substâncias inibem o simporte de sódio e cloro (Na^+/Cl^-) na membrana apical das células epiteliais. Ao bloquear este transportador, promove-se um aumento da excreção urinária de sódio e água, resultando em uma redução aguda do volume plasmático e do débito cardíaco.

O efeito anti-hipertensivo sustentado dos tiazídicos, no entanto, supera a simples depleção volêmica. Após as primeiras semanas de tratamento, o débito cardíaco tende a retornar aos níveis basais, enquanto a pressão arterial permanece reduzida devido a uma diminuição persistente da resistência vascular periférica. Este fenômeno é atribuído a uma dessensibilização dos receptores vasculares às catecolaminas e à redução do conteúdo de sódio intracelular nas células

musculares lisas das arteríolas, o que diminui a reatividade vascular. Agentes como a clortalidona e a indapamida se destacam pela sua maior potência e meia-vida longa, garantindo um controle pressórico mais estável, especialmente durante o período noturno, o que lhes confere superioridade na redução de eventos cardiovasculares em comparação à hidroclorotiazida.

8. BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) representam uma das intervenções mais eficazes para a interrupção da cascata neuro-hormonal hipertensiva. Os IECAs atuam impedindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstritor e estimulador da proliferação celular. Adicionalmente, estes medicamentos inibem a degradação da bradicinina, um peptídeo vasodilatador que estimula a liberação de óxido nítrico e prostaciclina, contribuindo para a redução da pressão arterial e melhora da função endotelial.

Os BRAs, por sua vez, bloqueiam seletivamente os receptores AT1 da angiotensina II, impedindo suas ações deletérias, como a vasoconstrição, a secreção de aldosterona e a hipertrofia miocárdica. Ao deixar os receptores AT2 livres para serem estimulados, os BRAs podem promover efeitos benéficos adicionais, como vasodilatação e antiproliferação. Ambas as classes são fundamentais para pacientes com diabetes mellitus ou doença renal crônica, pois promovem a dilatação da arteríola eferente glomerular, reduzindo a pressão intraglomerular e a albumina. Além do efeito hemodinâmico, o bloqueio do SRAA atenua o remodelamento fibrótico do ventrículo esquerdo, reduzindo a incidência de insuficiência cardíaca e arritmias supraventriculares.

9. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), particularmente as di-hidropiridinas como a anlodipina e a nifedipina de liberação prolongada, exercem seu efeito anti-hipertensivo através do relaxamento direto da musculatura lisa arterial. Estes agentes bloqueiam os canais de cálcio do tipo L, impedindo o influxo de cálcio intracelular necessário para o acoplamento excitação-contração. A redução da resistência vascular periférica ocorre de forma potente e sustentada, sem comprometer a contratilidade miocárdica em doses terapêuticas.

Além da eficácia na redução dos níveis sistólicos, os BCCs possuem propriedades antiateroscleróticas e protetoras da microvasculatura. Eles são particularmente eficazes em pacientes idosos e indivíduos de raça negra, populações que frequentemente apresentam um perfil de hipertensão com baixa renina e maior sensibilidade ao sal. Um benefício clínico relevante dos BCCs é a redução da variabilidade pressórica intervisitas, o que tem sido associado a uma proteção superior contra o acidente vascular cerebral. A combinação de BCCs com

inibidores do SRAA é altamente sinérgica, pois a vasodilatação venosa promovida pelos bloqueadores do SRAA ajuda a reduzir o edema periférico frequentemente induzido pela vasodilatação arterial isolada dos BCCs.

10. A LÓGICA DA TERAPIA INICIAL COMBINADA

A transição do modelo de monoterapia sequencial para a terapia combinada inicial representa um dos avanços mais significativos nas diretrizes atuais de hipertensão. A fundamentação fisiopatológica para esta abordagem reside na natureza multifatorial da HAS. Ao utilizar doses baixas de duas ou mais classes distintas, é possível bloquear simultaneamente múltiplos mecanismos pressores, resultando em um controle tensional mais rápido e eficaz. Esta estratégia minimiza o risco de ativação de mecanismos compensatórios, como a ativação do SRAA induzida por diuréticos, que é neutralizada pela adição de um IECA ou BRA.

O uso de combinações fixas em um único comprimido (*single pill combination*) é um determinante crítico para a adesão ao tratamento a longo prazo. A simplificação do regime posológico reduz a carga cognitiva do paciente e diminui a probabilidade de esquecimento de doses. Estudos epidemiológicos e ensaios clínicos demonstram que pacientes iniciados com terapia combinada atingem as metas pressóricas em um tempo significativamente menor e apresentam uma redução superior na incidência de eventos cardiovasculares maiores, como infarto e AVC, em comparação àqueles submetidos à administração lenta de monoterapia. A combinação de um bloqueador do SRAA com um BCC ou um diurético tiazídico é a estratégia preferencial para a vasta maioria dos hipertensos. Características, alvos moleculares e benefícios clínicos das classes recomendadas para o início do tratamento são abordadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Comparativo farmacológico das classes de primeira linha

| Classe Farmacológica | Alvo Molecular Principal | Efeito Hemodinâmico Primário | Benefício Adicional Além da Pressão |
|-------------------------------|---|---|---|
| Diuréticos Tiazídicos | Simporte Na ⁺ /Cl ⁻ (túbulo distal) | Redução de volume e resistência vascular. | Prevenção de insuficiência cardíaca e AVC. |
| IECA / BRA | Sistema renina-angiotensina | Vasodilatação e redução de aldosterona. | Nefroproteção; Reversão de fibrose miocárdica. |
| Bloq. Canais de Cálcio | Canais de cálcio tipo L (arteríolas) | Vasodilatação arterial potente. | Antiaterosclerótico; Redução da variabilidade pressórica. |

| Classe Farmacológica | Alvo Molecular Principal | Efeito Hemodinâmico Primário | Benefício Adicional Além da Pressão |
|-----------------------------|---------------------------------|---|--|
| Betabloqueadores | Receptores beta-1 adrenérgicos | Redução do débito cardíaco e renina. | Proteção pós-infarto; Controle de frequência cardíaca. |
| Espironolactona | Receptor de mineralocorticoide | Natriurese e bloqueio do escape de Aldosterona. | Tratamento da hipertensão resistente e ICFER. |

11. INIBIDORES DA NEPRILISINA E O EIXO DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

O avanço na farmacoterapia da hipertensão arterial caminha para a modulação de eixos que promovem a vasodilatação e a natriurese endógena, superando o simples bloqueio de sistemas pressores. Os inibidores do receptor de angiotensina e da neprilisina (ARNI), representados pela combinação sacubitril/valsartana, surgem como uma terapia transformadora. A neprilisina é uma endopeptidase neutra responsável pela degradação de diversos peptídeos vasoativos, incluindo o peptídeo natriurético atrial (ANP), o peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e a bradicinina. Ao inibir esta enzima, o sacubitril promove um aumento da biodisponibilidade destes peptídeos, que exercem ações potentes de vasodilatação, inibição da secreção de aldosterona e redução do tônus simpático.

A eficácia dos ARNIs no controle pressórico é potencializada pelo bloqueio concomitante dos receptores AT1 da angiotensina II pelo valsartana, o que evita o acúmulo deletério de angiotensina que ocorreria com a inibição isolada da neprilisina. Evidências clínicas demonstram que esta classe não apenas reduz a pressão arterial de forma mais eficaz do que os BRAs isolados, mas também promove uma redução significativa no remodelamento cardíaco e na rigidez arterial. Em pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca ou disfunção diastólica, os ARNIs oferecem um benefício sinérgico, atuando simultaneamente na hemodinâmica sistêmica e na proteção miocárdica direta.

12. INTEGRAÇÃO METABÓLICA NA PROTEÇÃO CARDIORRENAL

Uma das mudanças mais impactantes na medicina cardiovascular atual é a introdução dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) e dos agonistas do receptor de GLP-1 no manejo de pacientes hipertensos com alto risco metabólico. Embora desenvolvidos primariamente para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, estes agentes demonstraram efeitos anti-hipertensivos e protetores de órgãos-alvo que operam de forma independente do controle glicêmico. Os iSGLT2 promovem a natriurese e a glicosúria, resultando em uma redução

moderada, porém persistente, da pressão arterial e do volume intravascular, sem desencadear taquicardia reflexa.

A redução pressórica mediada pelos iSGLT2 é acompanhada por uma melhora na função endotelial e por uma redução da rigidez arterial. Nos rins, estes medicamentos restauram o feedback tubuloglomerular, diminuindo a hiperfiltração e preservando a integridade dos néfrons a longo prazo. Paralelamente, os agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos vasodilatadores diretos e promovem a perda de peso, o que contribui para a redução da atividade simpática e da inflamação sistêmica. A integração destas classes no tratamento anti-hipertensivo permite uma abordagem total do paciente, atacando simultaneamente a hipertensão, a obesidade visceral e o risco de insuficiência cardíaca e renal.

13. O RESSURGIMENTO DA DENERVAÇÃO RENAL SIMPÁTICA

Nos casos de hipertensão arterial resistente ou naqueles onde a polifarmácia compromete a adesão, as terapias intervencionistas oferecem uma alternativa mecânica para a modulação da pressão. A denervação renal (DR) é o procedimento mais estudado, baseando-se na ablação das fibras nervosas simpáticas que percorrem a adventícia das artérias renais. Através da aplicação de radiofrequência ou ultrassom via cateterismo, interrompe-se a sinalização aferente para o sistema nervoso central e a sinalização eferente para o rim, reduzindo drasticamente a liberação de renina e a vasoconstrição sistêmica.

Após os resultados iniciais promissores dos estudos Symplicity HTN-1 e HTN-2, a técnica passou por um refinamento metodológico rigoroso. Novos ensaios clínicos controlados por procedimento simulado confirmaram que a denervação renal promove uma redução sustentada da pressão arterial de consultório e ambulatorial, com um excelente perfil de segurança. A DR atua como um tratamento constante, reduzindo a variabilidade pressórica e mitigando os efeitos da má adesão medicamentosa. Além do efeito tensional, a denervação renal tem sido associada à melhora da sensibilidade à insulina e ao controle de arritmias, consolidando-se como uma opção promissora para o manejo da hipertensão complexa.

14. MODULAÇÃO DO BARORREFLEXO E NOVAS TECNOLOGIAS

Além da denervação renal, a terapia de ativação do barorreflexo (BAT) representa outra via inovadora de intervenção. Através do implante de um dispositivo estimulador nos seios carotídeos, é possível enviar sinais contínuos ao tronco encefálico que mimetizam um estado de hipertensão arterial. O cérebro responde a este estímulo aumentando a atividade parassimpática e reduzindo a descarga simpática para o coração, vasos sanguíneos e rins. Este mecanismo promove uma

vasodilatação sistêmica e redução da frequência cardíaca, sendo particularmente útil em pacientes com hipertensão refratária e insuficiência cardíaca avançada.

O futuro do controle pressórico global envolve ainda o desenvolvimento de vacinas anti-hipertensivas e o uso de RNA de interferência (siRNA) para o silenciamento de genes envolvidos na síntese de angiotensinogênio. Estas terapias gênicas prometem um controle pressórico de longa duração com uma única administração semestral ou anual, o que eliminaria as barreiras relacionadas à adesão diária. A integração de dispositivos vestíveis (*wearables*) para o monitoramento contínuo e o uso de inteligência artificial para a predição de crises hipertensivas completarão esse sistema de cuidado, permitindo uma medicina de precisão preventiva e personalizada. As inovações terapêuticas e os mecanismos que definem o futuro do manejo pressórico constam na Tabela 4.

Tabela 4 – Terapias emergentes e alvos inovadores na hipertensão

| Categoria | Terapia / Agente | Mecanismo de Ação Inovador | Aplicação Clínica Principal |
|------------------------------|---------------------------------|---|--|
| Farmacológica (ARNI) | Sacubitril/Valsartana | Inibição da neprilisina + Bloqueio AT1. | HAS com IC ou disfunção diastólica. |
| Metabólica (iSGLT2) | Empagliflozina / Dapagliflozina | Natriurese e glicosúria osmótica. | HAS associada a Diabetes e DRC. |
| Intervencionista (DR) | Denervação Renal | Ablação simpática percutânea. | Hipertensão Resistente e não adesão. |
| Modulação Neural | Ativação do Barorreflexo | Estimulação elétrica do seio carotídeo. | Hipertensão Refratária e IC grave. |
| Gênica (siRNA) | Zilebesiran | Silenciamento do Angiotensinogênio. | Controle de longa duração (semestral). |
| Digital Health | IA e Wearables | Monitoramento e predição algorítmica. | Gestão personalizada e prevenção de eventos. |

15. O FUTURO DO MANEJO PRESSÓRICO

A trajetória do manejo da hipertensão arterial sistêmica revela a mudança de uma visão puramente hemodinâmica para uma compreensão biológica multissistêmica. As evidências apresentadas confirmam que o controle eficaz da pressão exige a neutralização de eixos neuro-hormonais redundantes, a proteção ativa do endotélio e a gestão agressiva das comorbidades metabólicas. A integração de novas classes medicamentosas que oferecem benefícios além da redução tensional, como os ARNIs e os iSGLT2, redefine os objetivos do tratamento, priorizando a longevidade funcional e a preservação dos órgãos-alvo.

O sucesso na redução da mortalidade cardiovascular global dependerá da implementação de diagnósticos precisos por meio da MAPA e de garantir a adesão através de combinações fixas e, futuramente, terapias de longa duração. As opções intervencionistas, como a denervação renal, oferecem uma nova perspectiva para os casos mais complexos, preenchendo a lacuna onde a farmacoterapia atinge seus limites. Ao reconhecer a hipertensão como uma doença sistêmica e evolutiva, a medicina caminha para um modelo de cuidado proativo, fundamentado na ciência de dados e na biologia de precisão, visando um futuro onde as complicações da hipertensão deixem de ser a principal causa de morte prematura no mundo.

REFERÊNCIAS

1. 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;75:1334–1357.
2. Stergiou GS, Palatini P, Asmar R, Bilo G, de la Sierra A, Head G, et al. Blood pressure monitoring: theory and practice. European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability teaching course proceedings. *Blood Press Monit*. 2018;23:1–8.
3. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Kollias A. Office blood pressure measurement types: Different methodology-Different clinical conclusions. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1683–1685.
4. Kario K, Shin J, Chen CH, Buranakitjaroen P, Chia YC, Divinagracia R, et al. Expert panel consensus recommendations for ambulatory blood pressure monitoring in Asia: The HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens*. 2019;21:1250–1283.
5. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26:1505–1526.

6. Asayama K, Thijs L, Li Y, Gu YM, Hara A, Liu YP, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. *Hypertension*. 2014;64:935–942.
7. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747–1757.
8. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152:56–64.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management Of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953–2041.
10. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441–450.
11. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317:165–182.
12. Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep*. 2018;8:9418.
13. Fuchs FD, Whelton PK. High blood pressure and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2020;75:285–292.
14. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study. *Circulation*. 1980;61:1179–1182.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13–e115.
16. Li J, Somers VK, Gao X, Chen Z, Ju J, Lin Q, Mohamed EA, et al. Evaluation of optimal diastolic blood pressure range among adults with treated systolic blood pressure less than 130 mm Hg. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2037554.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The

Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315–2381.

18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33):3021–3104.

19. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2013;346:f1325.

20. Cicero AFG, Grassi D, Tocci G, Galletti F, Borghi C, Ferri C. Nutrients and nutraceuticals for the management of high normal blood pressure: an evidence-based consensus document. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26:9–25.

21. 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:e108-e120.

22. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13:275–286.

23. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390:1345–1422.

24. Casonatto J, Goessler KF, Cornelissen VA, Cardoso JR, Polito MD. The blood pressure-lowering effect of a single bout of resistance exercise: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:1700–1714.

25. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, Boreskie KF, Arora RC, Umpierre D, Szwajcer A, Duhamel TA. Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre-to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Sports Med.* 2018;48:2127–2142.

26. Solano Lopez AL. Effectiveness of the mindfulness-based stress reduction program on blood pressure: a systematic review of literature. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2018;15:344–352.

27. Wang J, Xiong X. Evidence-based chinese medicine for hypertension. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:978398.

28. Liwa AC, Smart LR, Frumkin A, Epstein HA, Fitzgerald DW, Peck RN. Traditional herbal medicine use among hypertensive patients in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16:437.

29. Giorgini P, Di Giosia P, Grassi D, Rubenfire M, Brook RD, Ferri C. Air pollution exposure and blood pressure: an updated review of the literature. *Curr Pharm Des.* 2016;22:28–51.
30. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, Ebert C, Zhumadilov Z, Wesseh CS, Tsabedze L, Supiyev A, Sturua L, Bahendeka SK, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet.* 2019;394:652–662.
31. Non-communicable Disease Risk Factor Collaboration. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet.* 2019;394:639–651.
32. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903–1913.
33. NICE. NICE guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.
34. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 2016; 47:20–33.
35. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens.* 2015;28(3):355–361.
36. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int.* 2015;88(3):622–632.
37. 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(10008):2059–2068.
38. 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(6):464–475.
39. Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(8):491–502.
40. Weber MA, Black H, Bakris G, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment resistant hypertension: a

randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9699):1423–1431.

41. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan resistant hypertension trial. *Hypertension*. 2010;56(5):824–830.

42. Verweij P, Danaïetash P, Flamion B, Ménard J, Bellet M. Randomized Dose-Response Study of the New Dual Endothelin Receptor Antagonist Aprocitentan in Hypertension. *Hypertension*. 2020;75(4):956–965.

43. Czopek A, Moorhouse R, Webb DJ, Dhaun N. Therapeutic potential of endothelin receptor antagonism in kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(5):388–397.

44. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1937–1947.

45. Saleh L, Danser JA, van den Meiracker AH. Role of endothelin in preeclampsia and hypertension following antiangiogenesis treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(2):94–99.

46. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AH, van den Meiracker AH. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: evolving role of endothelin-1. *J Hypertens*. 2013;31(3):444–454.

47. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(1):135–145.

48. Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Hypertension*. 2015;65(6):1316–1323.

49. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1509–1520.

50. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55–61.

51. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–1366.

52. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10.

53. Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, et al. Randomized crossover trial of the impact of morning or evening dosing of antihypertensive agents on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2018;72(4):870–873.
54. Azizi M, Rossignol P, Hulot JS. Emerging drug classes and their potential use in hypertension. *Hypertension*. 2019;74(5):1075–1083.
55. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose cotransporter- 2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):73–79.
56. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–39.
57. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015;38(3):420–428.
58. Kario K, Okada K, Kato M, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 Inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: Results from the randomized, placebo-controlled SACRA Study. *Circulation*. 2019;139(18):2089–2097.
59. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):211–220.
60. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357.
61. Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(1):5.
62. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):103–111.
63. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J med*. 2014;371(11):993–1004.
64. Zhao Y, Yu H, Zhao X, Ma R, Li N, Yu J. The Effects of LCZ696 in patients with hypertension compared with angiotensin receptor blockers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(5):447–457.

65. 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(3):411–420.
66. 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(1):189–196.
67. Hanrahan JP, Seferovic JP, Wakefield JD, et al. An exploratory, randomised, placebo-controlled, 14 day trial of the soluble guanylate cyclase stimulator praliciguat in participants with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetologia*. 2020;63(4):733–743.
68. Kondo M, Imanishi M, Fukushima K, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat in macrophages suppresses angiotensin ii-induced aortic fibrosis. *Am J Hypertens*. 2019;32(3):249–256.
69. 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(1):275–301.
70. Brown MJ, Coltart J, Gunewardena K, Ritter JM, Auton TR, Glover JF. Randomized double-blind placebo-controlled study of an angiotensin immunotherapeutic vaccine (PMD3117) in hypertensive subjects. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(2):167–173.
71. Ambühl PM, Tissot AC, Fulurija A, et al. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. *J Hypertens*. 2007;25(1):63–72.
72. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al. Effect of immunization against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet*. 2008;371(9615):821–827.
73. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003; 107(10):1401–1406.
74. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006;47(2):149–154.
75. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275–1281.
76. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911–917.

77. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756): 1903–1909.
78. Esler MD, Böhm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1752–1759.
79. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393–1401.
80. Ng FL, Saxena M, Mahfoud F, Pathak A, Lobo MD. Device-based Therapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(8):61.