

<https://doi.org/10.33362/ries.v14i2.3797>

Novas abordagens terapêuticas na hipertensão arterial resistente: uma revisão integrativa comparativa

New therapeutic approaches in resistant arterial hypertension: a comparative integrative review

Nuevos enfoques terapéuticos en la hipertensión arterial resistente: una revisión integrativa comparativa

Beatriz Martins Modesto¹
Amanda Sanchez Ferreira²
Anna Clara Do Sul Ferreira De Oliveira³
Milena Mussi Rodrigues⁴
Maykon Anderson Pires De Novais⁵
Gabriela Zaffane Zambelo^{6*}

Recebido em: 14 abr. 2025
Aceito em: 28 out. 2025

RESUMO: A hipertensão arterial resistente é uma condição clínica definida como pressão arterial persistentemente elevada mesmo com uso otimizado de três classes distintas de anti-hipertensivos em doses máximas toleradas. Em relação aos tratamentos convencionais, destacam-se a mudança no estilo de vida e a terapia medicamentosa. Os procedimentos modernos incluem a espirolactona e a denervação simpática renal. Esta revisão visa avaliar a eficácia desses novos tratamentos em comparação às terapias convencionais. Trata-se de uma revisão integrativa, com busca realizada na base de dados PubMed. Foram utilizados descritores controlados MeSH combinados pelos operadores booleanos AND e OR, sendo os descritores: *Hypertension; Drug Resistance; Treatment Outcome; Antihypertensive Agents e*

¹Graduanda em Medicina. Centro Universitário São Camilo. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9630-2358>. E-mail: beatriz.modesto@aluno.saocamilo-sp.br

²Graduanda em Medicina. Centro Universitário São Camilo. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5309-7333>. E-mail: amandasanchezferreira@gmail.com

³Graduanda em Medicina. Centro Universitário São Camilo. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1213-8742>. E-mail: annaclarasul@gmail.com

⁴Graduanda em Medicina. Centro Universitário São Camilo. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0020-0854>. E-mail: milena.mussivassallo@gmail.com

⁵Professor do Curso de Medicina. Centro Universitário São Camilo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8069-4927>. E-mail: maykon.novais@prof.saocamilo-sp.br

^{6*}Graduanda em Medicina. Centro Universitário São Camilo. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6464-4814>. E-mail: gabriela_zaffane@hotmail.com. Autor para correspondência.

Health Behavior. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos dez anos, que avaliassem tratamentos convencionais e novas tecnologias. Excluíram-se artigos sem dados relevantes, indisponíveis ou pagos para leitura na íntegra. Dessa forma, foram selecionados dez estudos. A denervação renal apresentou resultados heterogêneos, dependendo do perfil dos pacientes e da técnica aplicada. A espironolactona demonstrou eficácia consistente na redução da pressão arterial, sendo considerada terapia de quarta linha, embora associada a risco de hipercalemia e alterações na função renal. O exercício físico evidenciou impacto positivo no controle pressórico, contribuindo para a redução da morbimortalidade cardiovascular. Portanto, o manejo da hipertensão arterial resistente deve envolver intervenções combinadas, incluindo estratégias farmacológicas e não farmacológicas. A denervação renal é promissora, mas seus efeitos permanecem controversos; a espironolactona é eficaz, porém requer cautela devido aos riscos; e o exercício físico se destaca como uma abordagem segura, acessível e benéfica.

Palavras-chave: Hipertensão. Resistência a medicamentos. Desfecho do tratamento. Manejo da doença. Agentes anti-hipertensivos.

ABSTRACT: Resistant arterial hypertension is a clinical condition defined as persistently elevated blood pressure despite the optimized use of three distinct classes of antihypertensive agents at maximum tolerated doses. Conventional treatments include lifestyle modification and pharmacological therapy. Modern procedures include the use of spironolactone and renal sympathetic denervation. This review aims to assess the efficacy of these new treatments compared to conventional therapies. It is an integrative review, with a search conducted in the PubMed database. Controlled MeSH descriptors were used, combined by the Boolean operators AND and OR: Hypertension; Drug Resistance; Treatment Outcome; Antihypertensive Agents; and Health Behavior. Inclusion criteria consisted of randomized clinical trials published in the last ten years that evaluated conventional treatments and new technologies. Articles without relevant data, unavailable, or requiring payment for full access were excluded. Thus, ten studies were selected. Renal denervation showed heterogeneous results depending on patient profile and technique applied. Spironolactone demonstrated consistent efficacy in reducing blood pressure, being considered a fourth-line therapy, although associated with risk of hyperkalemia and renal function alterations. Physical exercise showed a positive impact on blood pressure control, contributing to the reduction of cardiovascular morbidity and mortality. Therefore, the management of resistant arterial hypertension should involve combined interventions, including pharmacological and non-pharmacological strategies. Renal denervation is promising but remains controversial; spironolactone is effective but requires caution due to potential risks; and physical exercise stands out as a safe, accessible, and beneficial approach.

Keywords: Hypertension. Drug Resistance. Treatment Outcome. Disease management. Antihypertensive agents.

RESUMEN: La hipertensión arterial resistente es una condición clínica definida como presión arterial persistentemente elevada a pesar del uso optimizado de tres clases distintas de antihipertensivos en dosis máximas toleradas. Los tratamientos convencionales incluyen la modificación del estilo de vida y la terapia farmacológica. Los procedimientos modernos incluyen el uso de espironolactona y la denervación simpática renal. Esta revisión tiene como

objetivo evaluar la eficacia de estos nuevos tratamientos en comparación con las terapias convencionales. Se trata de una revisión integradora, con una búsqueda realizada en la base de datos PubMed. Se utilizaron descriptores controlados MeSH combinados mediante los operadores booleanos AND y OR: Hypertension; Drug Resistance; Treatment Outcome; Antihypertensive Agents; y Health Behavior. Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos diez años que evaluaran tratamientos convencionales y nuevas tecnologías. Se excluyeron los artículos sin datos relevantes, no disponibles o de acceso pago. De esta manera, se seleccionaron diez estudios. La denervación renal mostró resultados heterogéneos según el perfil de los pacientes y la técnica aplicada. La espironolactona demostró eficacia consistente en la reducción de la presión arterial, considerándose una terapia de cuarta línea, aunque asociada a riesgo de hiperpotasemia y alteraciones en la función renal. El ejercicio físico evidenció un impacto positivo en el control de la presión arterial, contribuyendo a la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Por lo tanto, el manejo de la hipertensión arterial resistente debe involucrar intervenciones combinadas, incluyendo estrategias farmacológicas y no farmacológicas. La denervación renal es prometedora, pero sus efectos siguen siendo controvertidos; la espironolactona es eficaz, pero requiere precaución debido a los riesgos; y el ejercicio físico se destaca como una estrategia segura, accesible y beneficiosa.

Palabras clave: Hipertensión. Resistencia a medicamentos. Resultado del tratamiento. Manejo de la enfermedad. Agentes anti-hipertensivos.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), condição clínica crônica caracterizada por níveis elevados da pressão arterial sanguínea, é definida por pressões sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) iguais ou maiores que 140/90 mmHg (Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – SOCESP, 2022). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em seu Relatório Global sobre Hipertensão, foi evidenciado que a HAS afeta aproximadamente 1 em cada 3 adultos, com o aumento do número de casos indo de 650 milhões no ano de 1990 para 1,3 bilhão em 2019. Ademais, responsável por mais de 50% das doenças cardiovasculares, a hipertensão permeia a vida de um quarto das mulheres adultas e quatro a cada dez homens adultos no continente americano, demonstrando a gravidade da doença para a saúde global (World Health Organization, 2013).

No Brasil, segundo a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), esta condição crônica afetou cerca de 27,9% da população, com prevalência maior entre o sexo feminino (29,3%) do que masculino (26,4%), sendo também mais frequente em idosos e em indivíduos com menor nível de escolaridade. Além de altas taxas de mortalidade registradas em 2019, com mais de 1 milhão de mortes

registradas no Brasil por complicações relacionadas à doença, números que evidenciam a necessidade de estratégias mais eficazes para o manejo e controle da hipertensão no país (Brasil, 2024).

Dentre seus principais tipos, a HAR é definida pela pressão arterial (PA) que persiste acima das metas recomendadas (140/90 mmHg), ainda que o paciente faça o uso de três medicamentos anti-hipertensivos de diferentes classes em doses máximas toleradas. Pode-se dividir a hipertensão resistente em subtipos, como a HAR controlada (HAR-C), na qual a pressão arterial é estabilizada com o uso de quatro ou mais medicamentos, e a HAR não controlada (HAR-NC), definida pela persistência de níveis elevados de pressão mesmo com a combinação de quatro ou mais agentes anti-hipertensivos; há também um fenótipo extremo da HAR-NC, conhecida como hipertensão refratária (HAR-Ref), identificada pela falha no controle da PA com cinco ou mais medicamentos, sendo quatro anti-hipertensivos de classes distintas e o quinto um antagonista do receptor mineralocorticoide ou um bloqueador simpático central (Associação Brasileira de Cardiologia, 2025).

Em relação à prevalência da HAR, pode-se dizer que é maior em idosos, obesos, afrodescendentes e em pacientes com comorbidades como diabetes mellitus, nefropatia crônica e síndrome metabólica, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, além da HAR estar relacionada a um aumento significativo na morbimortalidade cardiovascular, apresentando risco 47% maior de eventos cardiovasculares em comparação aos hipertensos em geral (Associação Brasileira de Cardiologia, 2025; National Center for Biotechnology Information, 2012). Além disto, dados da OMS revelaram que quatro em cada cinco pessoas hipertensas não recebem tratamento adequado, principalmente em países de baixa e média renda, reforçando a necessidade de ampliar a cobertura de manejo e prevenção dessa condição e a compreensão das terapêuticas atualmente utilizadas (World Health Organization, 2013).

A resistência está associada com a hiperativação de sistemas vasopressores, principalmente o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que interagem entre si. O sistema nervoso simpático estimula a liberação de renina, enquanto a angiotensina II aumenta a ação simpática central e periférica. A aldosterona, por outro lado, desempenha um papel importante, caracterizado como estado de

hiperaldosteronismo, com sua liberação modulada pelo sistema nervoso simpático. Além de outros mecanismos relacionados a essa hiperativação, como a proliferação da musculatura lisa vascular, a retenção de sódio e água e a ativação de fatores pró-inflamatórios, que explicam essa hipertensão resistente (Associação Brasileira de Cardiologia, 2025; Muxfeldt, Barreira e Rodrigues, 2018).

As terapêuticas convencionais para o tratamento da Hipertensão Arterial Resistente envolvem mudança do estilo de vida e otimização da terapia medicamentosa. Em relação a isto, é imprescindível a redução da ingestão de sódio (<2 g/dia) ou a ingestão de NaCl (<5 g/dia), prática de atividade física regular e perda de peso em pacientes com sobrepeso ou obesos (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020).

O uso de terapia combinada deve ser adequado à idade, etnia, comorbidade e risco de interações medicamentosas do paciente (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020). O tratamento farmacológico para HAR envolve doses máximas toleradas. Inicia-se com terapia tripla, incluindo diurético tiazídico, inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueador dos receptores da angiotensina II (BRA) e bloqueador dos canais de cálcio. Caso o indivíduo apresente uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 ml/min, o tiazídico deve ser substituído por um diurético de alça (European Society of Hypertension, 2023). Antagonista da aldosterona, como a espironolactona, é a quarta escolha de fármaco para adição. Caso não haja controle pressórico, os beta-bloqueadores ou alfa-agonistas de ação central devem ser acrescentados (European Society of Hypertension, 2023).

Os procedimentos modernos incluem a denervação simpática renal (DSR) e estimulação do barorreceptor carotídeo. A persistência da pressão arterial elevada pode ocorrer em razão de estimulações excessivas do sistema nervoso simpático renal, o qual ativa outros mecanismos fisiopatológicos, em especial a liberação de catecolaminas, contribuindo para o difícil controle (Lima *et al.*, 2022). Dessa forma, a DSR consiste na utilização de radiofrequência ou ultrassom de alta intensidade, aplicado nos nervos simpáticos das artérias renais, com o intuito de interromper a sinalização entre os rins e o sistema nervoso central, reduzindo a liberação de noradrenalina e promovendo a vasodilatação (European Society of Hypertension, 2023). Por outro lado, a terapia de estimulação do barorreceptor carotídeo baseia-se em um dispositivo endovascular, implantado na região do seio carotídeo, o qual

fornece impulsos elétricos regulares, desencadeando reflexos que reduzem a atividade simpática e aumentam a resposta vagal (Carey *et al.*, 2018).

Diante deste cenário, novos tratamentos apresentam-se como alternativas promissoras para o controle da Hipertensão Arterial Resistente. Assim, este estudo objetiva avaliar a eficácia do controle da pressão arterial resistente proporcionada por novos tratamentos em comparação às terapias convencionais.

METODOLOGIA

O estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura. Trata-se de um método com o objetivo de agrupar pesquisas anteriores em uma única revisão, a fim de estruturar um conhecimento significativo sobre o tema. A pesquisa busca responder à seguinte pergunta: “Qual a eficácia dos novos tratamentos para hipertensão arterial sistêmica (HAS) resistente no controle da pressão arterial, em comparação com os tratamentos consolidados?”. Para formular essa questão, foi utilizado o acrônimo PECO, onde P = Pacientes com HAS resistente, E = Novos tratamentos para HAS resistente, C = Tratamentos já consolidados e O = Controle da pressão arterial.

Uma busca abrangente foi realizada na base de dados eletrônica National Library of Medicine (NLM) – PubMed. Foram utilizados descritores controlados (MeSH) e os operadores booleanos AND e OR, sendo os descritores a Hypertension; Drug Resistance; Treatment Outcome; Disease Management; Antihypertensive Agents e Health Behavior. O período de busca foi conduzido em janeiro de 2025.

Os critérios de elegibilidade, para inclusão, foram ensaios clínicos randomizados, os quais envolvem pacientes diagnosticados com hipertensão arterial sistêmica resistente, conforme critérios definidos por diretrizes clínicas, e que avaliem novos tratamentos farmacológicos, intervenções não farmacológicas ou tecnologias inovadoras voltadas para o controle da pressão arterial em comparação com manejos já consolidados. Além disso, foram considerados apenas estudos publicados nos últimos 10 anos. Os critérios de exclusão foram artigos sem dados eficazes do controle da pressão arterial, relacionados a outras doenças, indisponíveis ao acesso ou custos para leitura na íntegra.

RESULTADOS

O processo de triagem dos artigos foi realizado de forma duplo-cego por dois revisores independentes, utilizando a ferramenta Rayyan, a fim de aprimorar a seleção e assegurar maior confiabilidade na escolha dos estudos incluídos.

O processo de triagem e busca na base de dados obteve 31 resultados. Após a leitura dos títulos, 15 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade do estudo, restando 16 artigos para pré-seleção. Durante a leitura dos resumos, 4 artigos foram considerados indisponíveis para acesso e 2 apresentaram dados incompletos, resultando em 10 artigos selecionados para leitura integral. Todos esses 10 artigos foram incluídos na revisão final.

A pesquisa avaliou artigos publicados entre os anos de 2015 e 2020, abrangendo estudos de 6 países distintos (Quadro 1). Dentre estes, 3 estudos foram conduzidos no Brasil, 2 na Alemanha e os demais nos Estados Unidos (1), Grécia (1), Holanda (1) e República Tcheca (2). Todos os trabalhos utilizaram o modelo de Ensaio Clínico Randomizado.

Quadro 1 - Tabela descritiva dos artigos incluídos conforme autor, ano, país, intervenções e desfechos. Continua

Autor	País	Número de Participantes	Intervenção	Controle	Desfecho
Pires, N. F <i>et al.</i> (2020)	Brasil	20	Sessões de exercícios	Sem exercício	Reduções significativas na PA ambulatorial
Nascimento L. S. <i>et al.</i> (2017)	Brasil	48	Sessões de exercícios aeróbicos	Sem exercício	Redução da PA
Rosignol P. <i>et al.</i> (2018)	Estados Unidos	403	Espironolactona	Placebo	Redução da PA
Krieger E. M. <i>et al.</i> (2018)	Brasil	187	Espironolactona	Clonidina	Redução semelhante da PA no consultório e ambulatório
Tsioufis K. <i>et al.</i> (2015)	Grécia	43	HAR + DSR	HAR	Depois de 6 meses da DSR houve redução da PA no consultório e PA 24 horas
Desch S. <i>et al.</i> (2015)	Alemanha	71	DSR	Procedimento simulado invasivo	Redução de PAS de 24 horas depois de 6 meses em ambos os grupos, mas não significativa na análise por intenção de tratar

Quadro 1 - Tabela descritiva dos artigos incluídos conforme autor, ano, país, intervenções e desfechos.

Conclusão

Desch S. <i>et al.</i> (2015)	Holanda	139	DSR+ Ingestão de sódio	Ingestão de Sódio	A ingestão de sódio na dieta não se relacionou à alteração da PA após a DSR.
Fengler, K. <i>et al.</i> (2019)	Alemanha	120	Ablação por radiofrequência	Ablação por Ultrassom	Redução da PAS ambulatorial aos 3 meses, maior no grupo de ablação por ultrassom.
Rosa, J. <i>et al.</i> (2015)	República Tcheca	106	DSR	Tratamento farmacológico intensificado	A DSR teve redução da PA comparável à farmacoterapia intensificada
Rosa, J. <i>et al.</i> (2016)	República Tcheca	106	DSR	Adição de espironolactona	A adição de espironolactona parece ser mais eficaz na redução da PA.

Nota: HAR – Hipertensão Arterial Resistente; DSR – Denervação Simpática Renal; PAS – Pressão Arterial Sistólica; PA – Pressão Arterial.

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Os artigos foram distribuídos em categorias, sendo artigos com foco em Denervação Renal, Espironolactona ou Exercício Físico. A abordagem da denervação renal foi o foco de 6 estudos. O uso da espironolactona no tratamento da hipertensão resistente foi discutido em 3 artigos. Por fim, os efeitos do exercício físico foram analisados em 2 pesquisas.

DISCUSSÃO

Exercício Físico

A hipertensão é uma condição multifatorial caracterizada por níveis persistentemente elevados de pressão arterial, associada a desfechos negativos para a saúde (Pires *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2017). Quando ocorre sem causa aparente ou doenças associadas, é denominada hipertensão primária (NON-RH) e pode ser controlada com mudanças no estilo de vida e terapia medicamentosa. No entanto, cerca de 20% dos pacientes com NON-RH desenvolvem hipertensão resistente (RHTN), caracterizada pela incapacidade de atingir níveis pressóricos adequados mesmo com o uso otimizado de pelo menos três anti-hipertensivos, incluindo um diurético (Pires *et al.*, 2020).

Diante da baixa resposta farmacológica, estratégias não farmacológicas, como restrição de sal, redução do consumo de álcool, cessação do tabagismo, perda de peso e prática regular de exercícios físicos, são incentivadas (Nascimento *et al.*, 2017). O exercício físico é reconhecido como uma estratégia eficaz para controle pressórico em pacientes com NON-RH, e sua prática pode induzir reduções agudas na pressão arterial, fenômeno conhecido como hipotensão pós-exercício (PEH) (Pires *et al.*, 2020). Embora os efeitos do exercício na RHTN ainda sejam pouco explorados, evidências sugerem que a PEH ocorre após exercícios aeróbicos (AER) e resistidos (RES) tanto em indivíduos normotensos quanto em pacientes com NON-RH, com valores variando entre 2 mmHg e 12 mmHg e uma duração que pode se estender por até 16 horas (Pires *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2017). Além disto, programas de treinamento com duração de 12 semanas, incluindo exercícios aeróbicos e de resistência, também resultaram em reduções sustentadas da PA em pacientes com RHTN. No entanto, ainda não há consenso sobre qual intensidade de exercício é mais eficaz para essa população.

A relevância clínica desta investigação é significativa, pois mesmo pequenas reduções da PA podem ter impacto na morbimortalidade cardiovascular. Estima-se que uma redução de apenas 2 mmHg na pressão arterial possa diminuir o risco de infarto do miocárdio em 6% e o risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana em 4%. Considerando que aproximadamente 10% da população hipertensa apresenta RHTN, a inclusão do exercício físico como estratégia terapêutica pode representar um avanço importante na abordagem desta condição, ampliando as opções de tratamento para esses pacientes (Nascimento *et al.*, 2017).

Espironolactona

Diante de pacientes com RHTN, as diretrizes atuais recomendam a otimização do tratamento anti-hipertensivo antes da introdução de novos agentes. Feito isto, o próximo passo é considerar a adição de uma nova droga anti-hipertensiva, sendo a espironolactona, um antagonista da aldosterona, a principal opção de quarta linha. Entretanto, diante de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF), a sua aplicação é desconhecida (Rossignol *et al.*, 2018).

O estudo Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (Pitt *et al.*, 2014) , avaliou a espironolactona em HFpEF e incluiu pacientes com

RHTN, analisando seu impacto na PA e nos desfechos cardiovasculares. Os resultados demonstraram que a espironolactona proporcionou uma maior redução da PA e um melhor controle pressórico, com benefícios semelhantes entre pacientes com e sem RHTN (Rossignol *et al.*, 2018).

Estudos anteriores também sugeriram a eficácia da espironolactona na população americana com RHTN, incluindo indivíduos com e sem hiperaldosteronismo primário. O estudo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA) analisou o uso da espironolactona como quarta linha em 1.411 pacientes com hipertensão não controlada, demonstrando uma redução significativa da PA (média de -21,9/-9,5 mmHg) ao longo de 1,3 anos de tratamento, com doses entre 25 e 50 mg. O estudo PATHWAY-2 reforçou a superioridade da espironolactona em comparação com outras classes anti-hipertensivas em pacientes com RHTN em uso de terapia tripla (inibidor da ECA, bloqueador de canal de cálcio e diurético). A espironolactona (na dose de 25 a 50 mg) foi significativamente mais eficaz do que bisoprolol (na dose de 5 a 10 mg), doxazosina (na dose de 4 a 8 mg) ou placebo na redução pressórica ao longo de 12 semanas. Contudo, o estudo não incluiu especificamente pacientes com HFpEF, o que limita sua aplicação a essa população (Rossignol *et al.*, 2018).

O estudo Resistant Hypertension Optimal Treatment (ReHOT) identificou que 11,7% dos pacientes com hipertensão estágio 2 em uso da terapia tripla padrão apresentavam hipertensão resistente. Fatores como histórico de AVC, diabetes mellitus e pressão arterial $\geq 180/100$ mmHg foram associados a esse diagnóstico. Na fase randomizada, espironolactona e clonidina mostraram eficácia semelhante no controle da PA, tanto na aferição em consultório quanto no monitoramento ambulatorial de 24 horas (ABPM). No entanto, a espironolactona apresentou maior redução da PA sistólica e diastólica ao longo de 24 horas, além de ser administrada uma vez ao dia, tornando-se a opção preferível como quarta medicação. Apenas 21% dos pacientes atingiram controle pressórico rigoroso considerando consultório e ABPM, indicando a necessidade de identificar preditores de melhor resposta para cada fármaco e novas combinações terapêuticas. O estudo destaca ainda a importância da adesão ao tratamento e do uso de protocolos sistemáticos para identificar hipertensão

resistente verdadeira, evitando encaminhamentos desnecessários para centros terciários (Krieger *et al.*, 2018).

Denervação Renal

A denervação renal (RDS) é um método de tratamento para a RHTN que consiste no rompimento das fibras nervosas simpáticas aferentes e eferentes na artéria renal pelo uso de um catéter e radiofrequência (Desch *et al.*, 2015) ou com ultrassom (Fengler *et al.*, 2019).

Com base nos estudos analisados, a RDS é um procedimento controverso, isso porque os estudos conduzidos mostram resultados muito variados e, destarte, conclusões adversas. Evidências apontam que não há uma redução significativa na pressão arterial nos pacientes submetidos à RDS. Porém, essa causa pode ser atrelada ao efeito Hawthorne, à má seleção de pacientes e à má execução do procedimento (Desch *et al.*, 2015). Há evidências de que uma pequena mudança na pressão arterial pode existir, mas que a variabilidade da pressão arterial não foi alterada (Tsioufis *et al.*, 2015).

Ademais, em estudo feito para analisar a ingestão de sal e a sua relação com a RHTN em pacientes que fizeram a RDS concluiu-se que a dieta reduzida em sal não demonstrou eficácia na redução da pressão arterial e nem na sensibilidade ao sal após a RDS (De Beus *et al.*, 2017). Há achados que demonstram que a RSD por ultrassom se mostrou mais eficiente que a por radiofrequência nas artérias renais principais apenas, mas no tipo de tratamento que envolve as artérias acessórias não houve diferença entre as duas abordagens (Fengler *et al.*, 2019).

Denervação Renal e Espironolactona

O estudo analisado demonstrou que, em pacientes com hipertensão resistente verdadeira (HRV), a RDN não se mostrou superior quando comparada ao tratamento farmacológico intensificado (PHAR) pelo período de 6 a 12 meses. Tanto os parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas quanto os valores de pressão arterial de consultório foram semelhantes entre os grupos, sem diferenças significativas. Ele foi desenhado para avaliar a eficácia da RDN no tratamento da HRV, considerando que estudos anteriores apresentaram resultados discrepantes. Um diferencial do protocolo foi a exclusão rigorosa de hipertensão secundária e a confirmação da adesão ao

tratamento antes da inclusão dos participantes. A análise indicou que a resposta à RDN pode estar relacionada ao número de ablações realizadas, sugerindo que novos sistemas multieletrodo poderiam ser mais eficazes (Rosa *et al.*, 2015).

No grupo PHAR, a redução da PA esteve associada principalmente à adição e manutenção da espironolactona, que, embora eficaz, apresentou uma taxa de intolerância de 39%. Observou-se também uma redução significativa da frequência cardíaca no grupo RDN, possivelmente devido à menor atividade simpática (Rosa *et al.*, 2015).

A análise por intenção de tratar revelou que a redução da pressão arterial foi comparável entre os grupos ao longo de 12 meses, sem diferenças marcantes. A resposta semelhante entre os grupos, apesar da modificação equivalente do regime farmacológico, levanta a questão de se a RDN poderia ser reservada para pacientes intolerantes à espironolactona. No entanto, a análise por protocolo mostrou que pacientes que adicionaram e mantiveram a espironolactona ao longo de 12 meses apresentaram maior redução na pressão arterial sistólica de 24 horas em comparação à RDN, sugerindo que o efeito da PHAR pode ter sido subestimado (Rosa *et al.*, 2016).

A alta prevalência de efeitos colaterais da espironolactona, especialmente o efeito antiandrogênico, foi observada. O desenvolvimento de hipercalemia e piora da função renal foram manejados de forma conservadora, sem necessidade de hospitalização. Esses achados sugerem que a eplerenona pode ser preferível à espironolactona, uma vez que sua eficácia foi comprovada com menor incidência de efeitos adversos. De acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão e da Sociedade Europeia de Cardiologia, a eplerenona pode ser considerada no manejo da HRV. Entretanto, restrições regulatórias, como na República Tcheca, onde a eplerenona é indicada apenas para insuficiência cardíaca, limitam seu uso mais amplo. Nos Estados Unidos, sua indicação inclui a hipertensão (Rosa *et al.*, 2016).

Além da pressão arterial, outras alterações foram registradas. Diferenças limítrofes na creatinina plasmática e nos níveis de renina direta e aldosterona no grupo PHAR podem ser atribuídas à adição da espironolactona. Por outro lado, não foi observada melhora significativa na função renal no grupo submetido à denervação renal (RDN). A redução esperada da atividade dos nervos renais simpáticos deveria resultar em alterações nos níveis plasmáticos de normetanefrina ou no sistema renina-angiotensina-aldosterona, conforme descrito três

meses após a RDN. No entanto, essas mudanças humorais não foram observadas após 12 meses. Há evidências de redução da massa ventricular esquerda seis meses após a RDN, mas sem alterações nos parâmetros ecocardiográficos ou na rigidez arterial no grupo RDN. Esses achados estão em linha com outro estudo de 12 meses sobre RDN, em que uma tendência à redução da massa ventricular esquerda foi observada apenas no grupo PHAR. Além disso, houve uma tendência não significativa de melhora nas propriedades arteriais no grupo PHAR, mais evidente nos pacientes que adicionaram espironolactona.

Os achados do estudo questionam a real eficácia a longo prazo da RDN. Estudos em animais sugerem que a reinervação pode ocorrer em até 5,5 meses, levantando dúvidas sobre a durabilidade do efeito da RDN por cateter. O número total de ablações e a localização do tratamento são discutidos como fatores que poderiam melhorar a eficácia. No entanto, evidências sobre o efeito duradouro da RDN, bem como sobre a superioridade de sistemas multieletrodo, ainda são limitadas (Rosa *et al.*, 2016).

A variabilidade nos resultados dos estudos de RDN sugere que outros fatores podem influenciar sua eficácia, incluindo a seleção dos pacientes, o nível de pressão arterial exigido para elegibilidade, a escolha do desfecho primário e a técnica de medição da pressão arterial. Esses resultados levantam a questão de se a população correta de hipertensos foi selecionada para a RDN. No estado atual do conhecimento, iniciativas voltadas para diagnosticar e melhorar a adesão ao tratamento farmacológico podem ser mais custo-efetivas, tanto do ponto de vista individual quanto da política de saúde pública. Futuramente, estudos de RDN poderiam focar em pacientes hipertensos nunca tratados, com menor perfil de risco e evidências de hiperatividade simpática (Rosa *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo referem-se às diferentes estratégias para o controle da hipertensão arterial resistente, evidenciando o impacto do exercício físico na redução pressórica em pacientes com HAR, tanto com protocolos de exercício aeróbico como resistido, com efeitos agudos e sustentados que podem contribuir para a redução da morbimortalidade cardiovascular. Além do uso da espironolactona e da denervação renal.

A espironolactona, por sua vez, foi apresentada como uma opção de quarta linha eficaz na redução da PA, com evidências observadas em diversos ensaios clínicos, porém com taxa elevada de efeitos adversos, incluindo hipercalcemia e alterações na função renal, o que gera questionamentos sobre a necessidade de outras alternativas, como a eplerenona, um medicamento que pode oferecer um perfil de segurança mais positivo. Já a denervação renal, embora seja um procedimento minimamente invasivo promissor, apresentou resultados controversos, pois enquanto alguns estudos demonstram uma redução importante na PA, outros sugerem efeitos limitados, relacionados a fatores como seleção inadequada de pacientes e execução técnica inadequada do procedimento.

Portanto, os resultados demonstram a importância de intervenções combinadas, envolvendo tanto medidas farmacológicas quanto não farmacológicas, para o manejo adequado da doença. Considerando os achados desta revisão, destaca-se que a espironolactona mostrou-se a intervenção mais eficaz e consistente no controle pressórico, mesmo diante das limitações de segurança observadas, quando comparada à denervação renal e ao exercício físico isoladamente.

Por fim, considerando algumas limitações do escopo desta revisão, como a heterogeneidade dos estudos, novos ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e de longo prazo são necessários para: (i) definir protocolos mais precisos sobre intensidade e duração do exercício físico em HAR, (ii) avaliar comparativamente a espironolactona e alternativas como a eplerenona em diferentes subgrupos de pacientes, e (iii) elucidar os reais benefícios e durabilidade da denervação renal, especialmente em populações com hiperatividade simpática confirmada. Investir nessas lacunas poderá fornecer evidências mais robustas para guiar a prática clínica e estabelecer diretrizes mais eficazes no manejo da hipertensão arterial resistente.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Conceituação: Zambelo, G.Z. **Curadoria de dados:** Modesto, B.M.; Ferreira, A.S. **Análise formal:** Novais, M.A.P. **Investigação:** Oliveira, A.C.S.F.; Rodrigues, M.M. **Metodologia:** Oliveira, A.C.S.F.; Modesto, B.M. **Administração do projeto:** Zambelo, G.Z. **Recursos:** Rodrigues, M.M.; Ferreira, A.S. **Software:** Oliveira, A.C.S.F.; Rodrigues, M.M. **Supervisão:** Novais, M.A.P.; Zambelo, G.Z. **Validação:** Novais, M.A.P.; Zambelo, G.Z. **Visualização:** Modesto, B.M.;

Rodrigues, M.M. **Escrita** (rascunho original): Modesto, B.M.; Ferreira, A.S.; Oliveira, A.C.S.F.;
Rodrigues, M.M.; Novais, M.A.P.; Zambelo, G.Z. **Escrita** (revisão e edição): Zambelo, G.Z.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

DECLARAÇÃO DE IA GENERATIVA NA ESCRITA CIENTÍFICA

Os autores declaram que não utilizaram ferramentas de inteligência artificial generativa na redação, análise ou revisão do presente manuscrito.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Hipertensão arterial resistente: diagnóstico e tratamento.** Disponível em: <https://abccardiol.org/wp-content/plugins/xml-to-html/include/lens/index.php?lang=pt-br&xml=0066-782X-abc-114-030576.xml&utm_source=chatgpt.com#toc>. Acesso em: 13 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hipertensão arterial: saúde alerta para a importância da prevenção e tratamento.** 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/abril/hipertensao-arterial-saude-alerta-para-a-importancia-da-prevencao-e-tratamento>>. Acesso em: 13 jan. 2025.

CAREY, Robert M *et al.* **Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association.** *Hypertension*, v. 72, n. 5, p. E53–E90, 2018. DOI: 10.1161/HYP.000000000000084.

DE BEUS, Esther *et al.* **Salt intake and blood pressure response to percutaneous renal denervation in resistant hypertension.** *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, v. 19, n. 11, p. 1125-1133, nov. 2017. DOI: 10.1111/jch.13085.

DESCH, Steffen *et al.* **Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension.** *Hypertension*, v. 65, n. 6, p. 1202-1208, jun. 2015. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05283. Epub 30 mar. 2015.

EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION. 2023 ESH **Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. 2023.** Disponível em: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2023_esh_guidelines_for_the_management_of_arterial.271_0.pdf. Acesso em: 14 jan. 2025.

FENGLER, Karl *et al.* **A three-arm randomized trial of different renal denervation devices and techniques in patients with resistant hypertension (RADIOSOUND-HTN).** *Circulation*, v. 139, n. 5, p. 590-600, jan. 2019. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037654.

KRIEGER, Eduardo M *et al.* **Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment)**. *Hypertension*, v. 71, n. 4, p. 681-690, abr. 2018. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662. Epub 20 fev. 2018.

LIMA, Fred Tenório *et al.* **Renal sympathetic denervation in the treatment of resistant arterial hypertension: case report**. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 29, n. 3, p. 69-73, 2022.

MUXFELDT, Elizabeth Silaid; BARREIRA, Bernardo Fróes Chedier; RODRIGUES, Cibele Isaac Saad. **Hipertensão resistente: abordagem clínica**. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, Sorocaba, São Paulo*, v. 20, n. 3, p. 128–137, 2018. DOI: 10.23925/1984-4840.2018v20i3a3. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/37646>. Acesso em: 14 ago. 2025.

NASCIMENTO, Luciana Soares *et al.* **Acute and chronic effects of aerobic exercise on blood pressure in resistant hypertension: study protocol for a randomized controlled trial**. *Trials*, v. 18, n. 1, p. 250, 2017. DOI: 10.1186/s13063-017-1985-5.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Hypertension and its treatment. 2012**. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3343635/>. Acesso em: 13 jan. 2025.

PIRES, Nayara Fraccari *et al.* **Combined aerobic and resistance exercises evokes longer reductions on ambulatory blood pressure in resistant hypertension: a randomized crossover trial**. *Cardiovascular Therapeutics*, v. 2020, p. 1-9, 2020. DOI: 10.1155/2020/8157858.

PITT, Bertram *et al.* **Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction**. *The New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 15, p. 1383–1392, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.

ROSA, Ján *et al.* **Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study**. *Hypertension*, v. 65, n. 2, p. 407-413, fev. 2015. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019. Epub 24 nov. 2014.

ROSA, Ján *et al.* **Role of adding spironolactone and renal denervation in true resistant hypertension: one-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study**. *Hypertension*, v. 67, n. 2, p. 397-403, fev. 2016. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06526. Epub 22 dez. 2015.

ROSSIGNOL, Patrick *et al.* **Spironolactone and resistant hypertension in heart failure with preserved ejection fraction**. *American Journal of Hypertension*, v. 31, n. 4, p. 407-414, 2018. DOI: 10.1093/ajh/hpx210.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial**. 2020. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2025.

SOCESP. **Tratado de cardiologia**. 5. ed. Barueri: Manole, 2022.

TSIOUFIS, Costas *et al.* **Impact of multi-electrode renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in patients with drug-resistant hypertension: insights from the EnligHTN I study**. International Journal of Cardiology, v.180, p. 237-242, fev. 2015. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.121. Epub 26 nov. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global report on hypertension: the first global report on hypertension: silent killer, global public health crisis**. 2013. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062>. Acesso em: 13 jan. 2025.