

# Hipertensão arterial resistente e refratária: novas fronteiras no manejo e tratamento

*Resistant and refractory arterial hypertension: new frontiers in management and treatment*

**Erika Maria Gonçalves Campana<sup>1</sup>, Gustavo Neotti do Nascimento<sup>2</sup>, Oscar Ferreira Cantini da Silva<sup>3</sup>, Ana Júlia Pinto Pereira<sup>4</sup>, Júlia Marques Brandão de Carvalho<sup>5</sup>, Sérgio Manoel Andrade dos Santos<sup>6</sup>, Ivana Picone Borges de Aragão<sup>7</sup>, Valério Fuks<sup>8</sup>, Esmeralci Ferreira<sup>9</sup>**

Como citar esse artigo. CAMPANA, E. M. G. NASCIMENTO, G. N. SILVA, O. F. C. PEREIRA, A. J. P. CARVALHO, J. M. B. SANTOS, S. M. A. ARAGÃO, I. P. B. FUKS, V. FERREIRA, E. Hipertensão arterial resistente e refratária: novas fronteiras no manejo e tratamento. **Mosaico - Revista Multidisciplinar de Humanidades**, Vassouras, v. 16, n. 3, p. 229-240, set./dez. 2025.



## Resumo

A hipertensão resistente e refratária é um desafio crescente no tratamento da hipertensão arterial. A hipertensão resistente é caracterizada pela dificuldade em controlar a pressão arterial, mesmo com o uso de três ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos em doses adequadas, enquanto a hipertensão refratária é a condição em que a pressão arterial permanece elevada, apesar do uso de cinco ou mais medicamentos anti-hipertensivos. Este artigo de revisão visa discutir as principais causas e mecanismos da hipertensão resistente e refratária, bem como explorar as opções de tratamento atuais, com ênfase na denervação simpática renal e seu papel emergente no manejo desses pacientes. Revisão da literatura médica e análise crítica das principais diretrizes mundiais em hipertensão arterial, bem como artigos relacionados ao tema (hipertensão resistente e refratária, denervação simpática renal) publicados nos últimos cinco anos. Ambos os tipos estão associados a um risco elevado de complicações cardiovasculares e renais. O tratamento da hipertensão resistente e refratária envolve uma abordagem multifatorial, incluindo mudanças no estilo de vida, otimização do tratamento farmacológico e, em alguns casos, a utilização de terapias mais avançadas, como a denervação simpática renal. A denervação simpática renal é um procedimento minimamente invasivo que visa bloquear a atividade excessiva do sistema nervoso simpático, um fator importante na regulação da pressão arterial. Estudos têm mostrado que a denervação renal pode ser eficaz em reduzir a pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial resistente; hipertensão arterial refratária; tratamento.

## Abstract

Resistant and refractory hypertension is a growing challenge in the treatment of arterial hypertension. Resistant hypertension is characterized by difficulty in controlling blood pressure, even with the use of three or more classes of antihypertensive drugs in adequate doses, while refractory hypertension is the condition in which blood pressure remains elevated despite the use of five or more antihypertensive drugs. This review article aims to discuss the main causes and mechanisms of resistant and refractory hypertension, as well as to explore current treatment options, with emphasis on renal sympathetic denervation and its emerging role in the management of these patients. Review of the medical literature and critical analysis of the main global guidelines on arterial hypertension, as well as articles related to the topic (resistant and refractory hypertension, renal sympathetic denervation) published in the last five years. Results and Both types are associated with an increased risk of cardiovascular and renal complications. Treatment of resistant and refractory hypertension involves a multifactorial approach, including lifestyle changes, optimization of pharmacological treatment and, in some cases, the use of more advanced therapies, such as renal sympathetic denervation. Renal sympathetic denervation is a minimally invasive procedure that aims to block excessive activity of the sympathetic nervous system, an important factor in the regulation of blood pressure. Studies have shown that renal denervation can be effective in reducing blood pressure in patients with resistant hypertension.

**Keywords:** resistant arterial hypertension; refractory arterial hypertension; treatment.

**Nota da Editora.** Os artigos publicados na Revista Mosaico são de responsabilidade de seus autores. As informações neles contidas, bem como as opiniões emitidas, não representam pontos de vista da Universidade de Vassouras ou de suas Revistas.

Afiliação dos autores: <sup>1</sup>Professora do Curso de Medicina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro-UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Graduando em Medicina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro-UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup>Residente de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro- UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>4</sup>Graduanda em Medicina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro-UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>5</sup>Graduanda em Medicina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro-UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>6</sup>Graduando em Medicina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro-UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>7</sup>Professora Adjunta do Curso de Medicina e do Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas em Saúde da Universidade de Vassouras, RJ, Brasil

<sup>8</sup>Diretor Geral e Coordenador da Hemodinâmica do Hospital Municipal do Coração São José, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>9</sup>Professor Titular de Cardiologia da FCM/UERJ e coordenador do Setor de Hemodinâmica do Hospital Universitário Pedro Ernesto- UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail de correspondência: campanaem@gmail.com

Recebido em: 09/03/2025. Aceito em: 07/11/2025.

## Introdução

A hipertensão arterial (HA) afeta mais de um bilhão de pessoas e é atualmente a causa de óbitos precoces mais prevalentes no mundo. As taxas de controle são heterogêneas e podem ser amplamente variáveis em diversas regiões, podendo ser inferiores a 10% em áreas como a África Subsaariana. Mesmo em países com melhores índices de controle, como Canadá e Coreia do Sul, no máximo 57% da população hipertensa atinge metas adequadas de pressão arterial. Embora os métodos diagnósticos e de monitorização sejam relativamente acessíveis e de baixo custo, muitos desafios precisam ser enfrentados e superados para que se atinjam melhores resultados no controle da doença (Krieger *et al.*, 2018; Yugar-Toledo *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2021; *World Health Organization*, 2023; Feitosa *et al.*, 2024; McEvoy *et al.*, 2024 ; Brandão *et al.*, 2025).

No Brasil, considerando valores de pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e, diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, para o diagnóstico de HA, a prevalência variou de 22,3% a 43,9% em 22 estudos. Os números foram mais elevados em homens do que em mulheres, além de uma maior incidência em idosos. O primeiro registro nacional de HA, acompanhou pacientes de 45 centros distribuídos pelas cinco regiões do país. Dessa coorte, 53,6% dos pacientes atingiram a meta de pressão arterial (PA) até 140/90 mmHg, e esse percentual aumentou para 60,6% após um ano (Jardim *et al.*, 2018) . Entretanto, o *Global Report on Hypertension 2023*, publicado pela *World Health Organization*, demonstrou que o controle adequado em apenas 33% dos portadores de HA no Brasil (Pereira; Lunet; Azevedo, 2009 ; Lopes *et al.*, 2018; *World Health Organization*, 2023; Brandão *et al.*, 2025).

Define-se HA resistente (HAR), como a manutenção de valores de PAS  $\geq 140$  mmHg e /ou PAD  $\geq 90$  mmHg apesar da adoção de modificações de estilo de vida, além do uso de três classes de medicações anti-hipertensivas de primeira linha. Essas medicações são preferencialmente os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), bloqueadores do canal de cálcio (BCC) e diuréticos tiazídicos. Também podem ser incluídos nessa definição de HAR pacientes que atingem a meta de controle pressórico com a necessidade do uso de quatro anti-hipertensivos. A HAR refratária (HARR) é definida como o insucesso em atingir as metas de PA a despeito do uso de cinco classes de drogas, incluindo um diurético. Os dados epidemiológicos relacionados à HAR são diversos, e estima-se em estudos populacionais, uma prevalência entre 6 e 18% (Thomopoulos; Parati; Zanchetti, 2014; Lopes *et al.*, 2018; ; Yugar-Toledo *et al.*, 2020 ; Brandão *et al.*, 2025). O presente trabalho objetivou realizar uma revisão atualizada do tratamento da hipertensão arterial resistente abordando atualidades no diagnóstico e no tratamento clínico e intervencionista na hipertensão arterial resistente e refratária.

## Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura do tipo narrativa, com análise crítica das principais diretrizes mundiais sobre hipertensão arterial, hipertensão arterial resistente e refratária, publicadas nos últimos cinco anos. Foram incluídas as seguintes diretrizes: Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório – 2023 (Feitosa *et al.*, 2024); 2023 *ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension – The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension* (Mancia *et al.*, 2023); 2024 *ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension* (McEvoy *et al.*, 2024 ); as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2025 (Brandão *et al.*, 2025) e *ACC/AHA/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Adults – 2025* (Jones *et al.*, 2025).

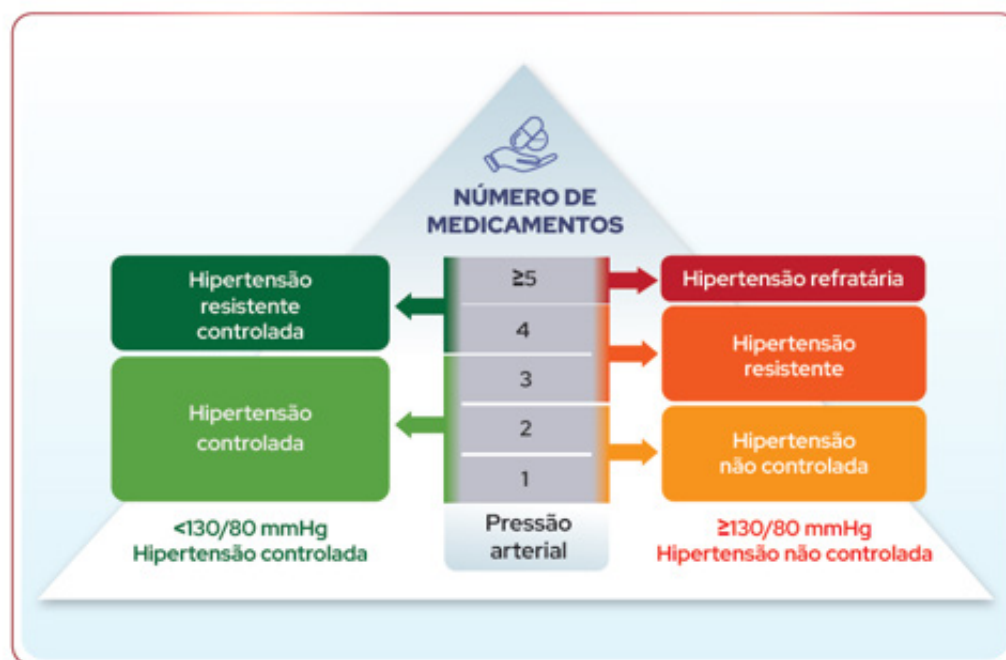
Para busca dos artigos foram utilizados os termos controlados encontrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “hipertensão arterial”, “tratamento primário” “tratamento secundário” e “diagnóstico”, combinados com operadores booleanos AND e OR.

Foram utilizadas as plataformas científicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System online*

(MEDLINE) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via BVS e *Brazil Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *PubMed da U.S. National Library of Medicine* (NLM).

## Resultados

O estudo multicêntrico nacional *ReHOT* apontou uma prevalência de 11,7% de HAR entre os hipertensos brasileiros (Krieger et al., 2018). A **Figura 1** ilustra a classificação da hipertensão arterial de acordo com o número de medicamentos anti-hipertensivos e no controle da pressão arterial. (Brandão et al., 2025).



**Figura 1.** Classificação da hipertensão arterial de acordo com o número de medicamentos anti-hipertensivos e controle da pressão arterial (Brandão et al., 2025).

A HA resistente é uma condição multifatorial envolvendo mecanismos neuro-humorais que levam à sobrecarga volêmica, aumento de resistência vascular, rigidez arterial e induzem a lesão de órgãos-alvo. Somados, esses fatores induzem piores desfechos de morbimortalidade, com maior risco de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença renal crônica e morte cardiovascular. O diagnóstico precoce é fundamental para que esses desfechos negativos sejam evitados. Nesta revisão abordaremos os critérios diagnósticos, pesquisa de morbidades clínicas associadas, bem como os avanços no manejo do paciente e novas perspectivas terapêuticas (Pereira; Lunet; Azevedo, 2009, Thomopoulos; Parati; Zanchetti, 2014; Carey et al., 2018; Krieger et al., 2018; Lopes et al., 2018; Yugar-Toledo et al., 2020, Zhou et al., 2021; Feitosa et al., 2023, Mancia et al., 2023, World Health Organization, 2023; Feitosa et al., 2024; McEvoy et al., 2024, Brandão et al., 2025, Jones et al., 2025).

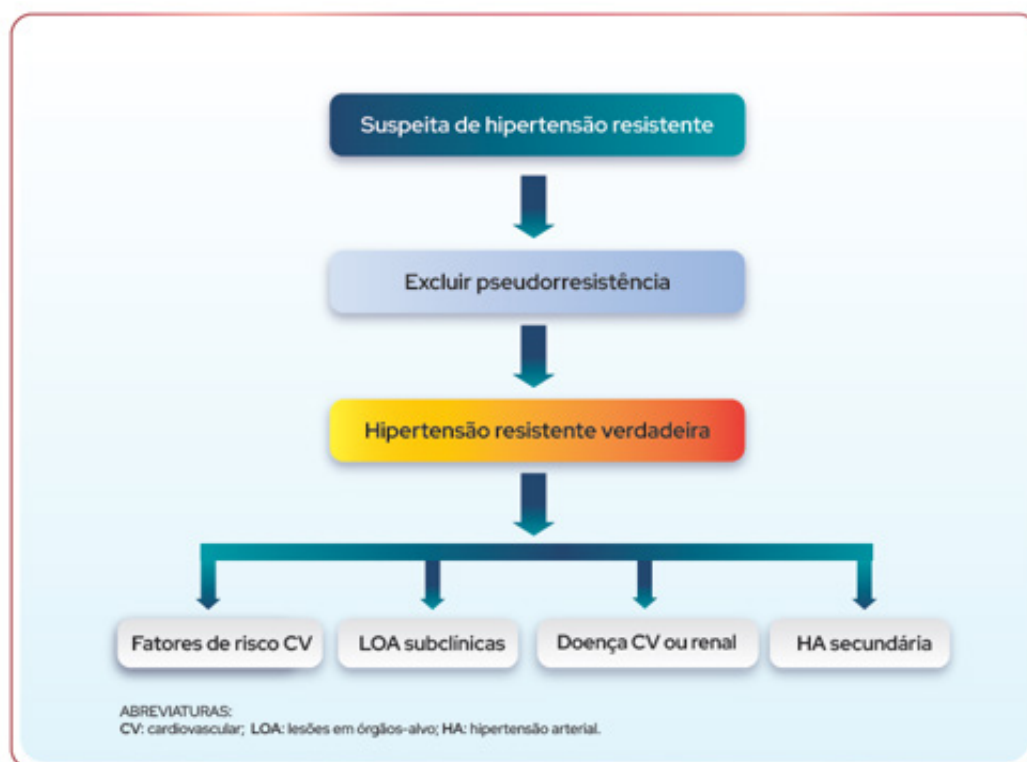
## Fisiopatologia

A HAR é uma condição multifatorial caracterizada por hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) levando a um *status* de hiperaldosteronismo, com retenção de sódio e água, aumento da volemia, acompanhada de remodelamento arterial com aumento da rigidez arterial e disfunção endotelial. Todas estas interações são permeadas por fatores genéticos e epigenéticos (ambientais e psicossociais). A HARR apresenta predominantemente um estado

de intensa hiperatividade simpática evidenciado pelo aumento de vários marcadores como frequência cardíaca, excreção urinária de norepinefrina nas 24 horas e resistência vascular periférica. Esse cenário justifica a prescrição de cinco diferentes classes de fármacos e reforça a indicação de estratégias invasivas, como a denervação simpática renal percutânea (DSRP), devido ao seu potencial terapêutico. A DSRP tem sido considerada uma alternativa promissora no manejo da HARR, por atuar diretamente na modulação da hiperatividade simpática, um dos mecanismos fisiopatológicos da doença (Yugar-Toledo *et al.*, 2020, Feitosa *et al.*, 2023, Mancia *et al.*, 2023, McEvoy *et al.*, 2024, Brandão *et al.*, 2025, Jones *et al.*, 2025).

## Diagnóstico

O diagnóstico da HARR envolve a exclusão da pseudoresistência, condição que pode estar presente em metade dos pacientes que não alcançam as metas de controle da pressão arterial. Para tanto é obrigatório avaliar e garantir uma adequada técnica de medida da pressão arterial, afastar o efeito do avental branco, r). Anhecimento da inércia terapêutica e avaliar a plena adesão ao tratamento (Yugar-Toledo *et al.*, 2020, Feitosa *et al.*, 2023, Mancia *et al.*, 2023, McEvoy *et al.*, 2024 , Brandão *et al.*, 2025, Jones *et al.*, 2025). A Figura 2 demonstra o fluxograma para o diagnóstico da hipertensão arterial resistente e refratária.



**Figura 2.** Passo a passo para o diagnóstico da hipertensão resistente e refratária. Brandão *et al.*, 2025.

A utilização de equipamentos validados, calibrados e o uso do manguito de tamanho adequado à circunferência do braço do paciente evita a pseudoresistência decorrente de diagnóstico inadequado. Medições inadequadas podem superestimar ou subestimar a PA, levando a erros terapêuticos (Yugar-Toledo *et al.*, 2020 , Goodman; Kitchen, 2023; Feitosa *et al.*, 2023, Mancia *et al.*, 2023, McEvoy *et al.*, 2024 , Brandão *et al.*, 2025, Jones *et al.*, 2025).

O efeito do avental branco, ocorre quando a PA se encontra elevada apenas no consultório, mas se mantém normal fora do ambiente de cuidados profissionais. Para diferenciá-lo da HA verdadeira, utilizam-se métodos que mensuram a PA sem a presença física de um profissional. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) mede a PA por 24 horas e a monitorização residencial da pressão arterial (MRPA), que mede a PA em ambiente domiciliar. Ambos os métodos são validados e têm valores de referência



em diretriz. Deve-se suspeitar do efeito do avental branco quando não se detectam lesões de órgão-alvo (disfunção renal, retinopatia hipertensiva, sinais de sobrecarga do ventrículo esquerdo) porém a PA em consultório está elevada. Por outro lado, a hipertensão mascarada deve ser suspeitada quando há evidências de lesões em órgão-alvo, apesar de medidas de PA normais no consultório (Yugar-Toledo *et al.*, 2020, Goodman; Kitchen, 2023; Feitosa *et al.*, 2023, Mancia *et al.*, 2023, McEvoy *et al.*, 2024, Brandão *et al.*, 2025, Jones *et al.*, 2025).

A inércia terapêutica, é caracterizada quando o profissional hesita em iniciar ou intensificar a terapia anti-hipertensiva. Neste caso há início tardio do tratamento, prescrição de subdoses ou esquemas terapêuticos inadequados, além da falta de reavaliação das metas de controle pressórico. Esse fenômeno é deletério ao paciente e aumenta o risco de eventos cardiovasculares. Cabe ao profissional tomar a iniciativa de, quando necessário, intensificar a dose ou a quantidade de anti-hipertensivos, uma vez que a doença é tipicamente assintomática, mas com consequências graves. Em países em desenvolvimento, a inércia terapêutica pode atingir taxas que variam entre 80,2% a 91,4% (Sarfo *et al.*, 2020).

Antes de se confirmar o diagnóstico de HAR, deve-se levar em conta a adesão à terapia farmacológica, que pode ser segmentada em três fases: iniciação, implementação e descontinuação. A iniciação considera o tempo entre a prescrição e o uso da primeira dose. Estudos de prática clínica apontam uma taxa de não-iniciação acima de 20% em pacientes com HA. A implementação se refere à regularidade do uso da medicação. Esta fase pode ser afetada por fatores intencionais, culturais, desinformação, esquecimento ou negligência. Pacientes que fazem uso de menos que 80% das doses prescritas apresentam pior controle pressórico. A descontinuação refere-se ao abandono do tratamento e marca o fim da terapia. A não-persistência no tratamento é, particularmente maior, em pacientes recém-diagnosticados com HA, bem como pacientes com idade menor que 40 anos. A adesão global estimada a partir de estudos brasileiros foi de apenas 44,4%. Estratégias como medicações de uso diário único (longa duração) e pílulas combinadas podem facilitar a adesão. Um aspecto importante é a educação do paciente em relação ao esclarecimento da importância do tratamento proposto. A cada visita é importante avaliar a adesão com uma postura inclusiva, a fim de envolver o paciente, para que se sinta protagonista e se torne ativo em seu próprio cuidado (Burnier; Brede, Lowy, 2011; Fischer *et al.*, 2011, Qvarnström *et al.*, 2013; Yugar-Toledo *et al.*, 2020, Goodman; Kitchen, 2023, Feitosa *et al.*, 2023, Mancia *et al.*, 2023, Coelho *et al.*, 2024, McEvoy *et al.*, 2024, Brandão *et al.*, 2025, Jones *et al.*, 2025).

O diagnóstico de HAR verdadeira é confirmado após excluir as causas de pseudorresistência na HA. Este grupo de pacientes se associa a maior morbidade e mortalidade e deve ser alvo de uma abordagem clínica diferenciada que envolve: pesquisa de causas secundárias de HA, avaliação de condições clínicas associadas à doença cardiovascular, cerebrovascular, doença renal crônica em estágio 3 ou maior, assim como lesões subclínicas de órgãos-alvo e fatores de risco adicionais (Yugar-Toledo *et al.*, 2020, Goodman; Kitchen, 2023, Feitosa *et al.*, 2023, Mancia *et al.*, 2023, McEvoy *et al.*, 2024, Brandão *et al.*, 2025, Jones *et al.*, 2025).

Na investigação de HA secundária destaca-se a busca pelo hiperaldosteronismo primário e apneia obstrutiva do sono, duas condições muito prevalentes entre os hipertensos resistentes. A presença de lesões subclínicas de órgãos-alvo podem ser detectada por: índice tornozelo-braquial; rigidez aórtica (através da pressão de pulso e da velocidade de onda de pulso), ecocardiografia (avaliação de diâmetros e massa do ventrículo esquerdo), microalbuminúria (indica lesão renal precoce), e o ultrassonografia das carótidas (pesquisa de placas ateroscleróticas) (Yugar-Toledo *et al.*, 2020, Bioletto *et al.*, 2022, Goodman; Kitchen, 2023, Feitosa *et al.*, 2023, Mancia *et al.*, 2023, McEvoy *et al.*, 2024, Brandão *et al.*, 2025, Jones *et al.*, 2025).

### Tratamento Não-farmacológico

A abordagem integral e multidisciplinar ao paciente é fundamental para a condução apropriada e melhora do controle pressórico. Preferencialmente estes pacientes devem ser acompanhados em

centros especializados em hipertensão, com capacidade de oferecer uma abordagem multidisciplinar, com profissionais capacitados e recursos diagnósticos necessários. A efetividade do tratamento depende diretamente da educação ao paciente, envolvendo-o como protagonista do cuidado, e inclui intervenções farmacológicas e não-farmacológicas (Yugar-Toledo et al., 2020, Mancia et al., 2023, McEvoy et al., 2024, Brandão et al., 2025, Jones et al., 2025).

Medidas dietéticas, como a *Dietary Approaches to Stop Hypertension* – DASH, que contribuem para na prevenção primária e no tratamento da HA, já se revelaram eficazes em reduzir a PA em pacientes com HAR. Além disso, é conhecido que a redução na ingestão de sódio é eficaz na redução de desfechos negativos na HA e, também, é uma recomendação para os pacientes com HAR, embora o número de estudos seja pequeno. Outras medidas de alteração de estilo de vida como redução de ingestão de álcool e perda de peso também foram eficazes e já foram demonstradas em estudos clínicos randomizados (Saneai et al., 2014, Blumenthal et al., 2021; Neal et al., 2021, Mancia et al., 2023, McEvoy et al., 2024, Brandão et al., 2025, Jones et al., 2025).

### Tratamento Farmacológico

A progressão de terapia farmacológica deve levar sempre em consideração estratégias que possam facilitar a adesão do paciente ao tratamento, como por exemplo fármacos de dose única diária e pílulas combinadas. No contexto brasileiro do Sistema Único de Saúde (SUS) esta abordagem é um desafio, já que as medicações fornecidas por programas estatais não apresentam esse perfil. Preferencialmente, recomenda-se a combinação três classes de fármacos em doses otimizadas, que consistem em: 1- Bloqueador do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), que são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou os bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA); 2- Bloqueador do canal de cálcio (BCC), preferentemente, diidropiridínicos de ação prolongada, havendo a opção dos não-diidropiridínicos; 3- diurético tiazídico de longa duração e maior potência (clortalidona ou indapamida). Uma vez que as doses das medicações tenham sido maximizadas, deve-se progredir a terapia adicionando a quarta medicação anti-hipertensiva (Yugar-Toledo et al., 2020, Mancia et al., 2023, McEvoy et al., 2024, Brandão et al., 2025, Jones et al., 2025).

O antagonista do receptor mineralocorticoide foi consolidado no tratamento da HAR pelo uso da espironolactona no estudo *PATHWAY-2*, evidenciando uma redução na PA de 8,7 mmHg, quando comparado ao placebo, sendo maior que as outras medicações testadas, como bisoprolol e prazosina (Williams et al., 2015). A espironolactona evidenciou ação na redução da mortalidade na insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular reduzida, sendo, posteriormente, demonstrada associação com a redução de desfechos cardiovasculares adversos em pacientes portadores de insuficiência cardíaca de fração de ejeção ventricular preservada (ICFEP), além da ação na HAR (Tsujiimoto et al., 2020). Outros estudos reforçaram a elegibilidade e segurança da medicação (Tian et al., 2023).

Em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG)  $<45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e níveis séricos basais de potássio  $>4.5$  mmol/L o risco de hipercalemia é maior. Tal população foi excluída do estudo *PATHWAY-2*. A espironolactona está contraindicada em pacientes com TFG  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Regra geral, esta medicação requer a vigilância da função renal e da calemia ao menos anualmente ou a cada três ou seis meses, inicialmente, sobretudo em pacientes com algum grau de disfunção renal. Outro fator limitante são os efeitos anti-androgênicos como ginecomastia e disfunção sexual em homens e alterações menstruais em mulheres. Uma alternativa na mesma classe seria o uso da eplerenona, a despeito de ser menos potente e apresentar um custo mais elevado. A finerenona é uma alternativa em potencial, por apresentar menor risco de hipercalemia, mas ainda requer mais estudos nesse perfil de pacientes com HAR (Agarwal et al., 2021).

Caso os antagonistas do receptor mineralocorticoide não sejam tolerados, outras opções devem ser consideradas, como a clonidina, um agonista central alfa-2, que demonstrou redução de PA equivalente à espironolactona no estudo *ReHOT* (Krieger et al., 2018). A amilorida é um diurético poupador de potássio

que foi avaliado em um pequeno subestudo do *PATHWAY-2* e obteve resultados satisfatórios (Williams et al., 2018).

Em pacientes portadores de DRC em estágios avançados ( $\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) porém não em diálise, é recomendado que se administre diurético de alça antes de tiazídico e, caso não haja controle da PA, seja adicionado betabloqueador, bloqueador alfa-1 ou agente de ação central. Nos pacientes com HARR na qual a hiperatividade simpática tem papel central, o uso de simpaticolíticos centrais, como a clonidina, alfabloqueadores como a doxazosina ou betabloqueadores, preferencialmente o bisoprolol, o carvedilol ou nebivolol para o alcance das metas pressóricas (Yugar-Toledo et al., 2020, Mancia et al., 2023, McEvoy et al., 2024, Brandão et al., 2025, Jones et al., 2025).

Novas fronteiras no tratamento medicamentoso da HARR vêm sendo pesquisados e desenvolvidos, incluindo: antagonistas da endotelina, inibidores da aldosterona sintase, novos antagonistas mineralocorticóides e agentes terapêuticos de interferência de RNA, bem como peptídeos natriuréticos atriais e inibidores da aminopeptidase A (Paradi et al., 2024).

Os pacientes que persistem fora da meta pressórica mesmo com uso de múltiplos fármacos poderão ser direcionados para terapia intervencionista de DSRP. Esta estratégia deve ser realizada em centros com experiência no procedimento e pode ser valiosa como terapia adjuvante neste grupo de pacientes (Yugar-Toledo et al., 2020, Mancia et al., 2023, McEvoy et al., 2024, Brandão et al., 2025, Jones et al., 2025).

### Tratamento intervencionista

O sistema nervoso simpático (SNS) é composto por fibras simpáticas aferentes e eferentes com origem no hipotálamo. As fibras aferentes ativadas no rim retornam ao sistema nervoso central (SNC). As fibras simpáticas eferentes, originadas no hipotálamo, atingem a adventícia das artérias renais e promovem ativação do SRAA, resultando em vasoconstrição arterial, taquicardia e retenção de sódio, contribuindo para a manutenção do tônus simpático aumentado, perpetuando a elevação pressórica. A denervação simpática renal percutânea (DSRP) é um procedimento minimamente invasivo que visa interromper essas vias neuronais por meio de dispositivos geradores de energia por radiofrequência ou ultrassom, introduzidos no *lumen* da artéria renal, via cateterismo femoral (Matanes et al., 2022).

Os primeiros estudos sobre DSRP com cateteres de radiofrequência (RF) datam de 2009, com o estudo *Symlicity HTN-1*, um registro multicêntrico australiano e europeu de 45 pacientes, que demonstrou uma redução expressiva da PAS em consultório de 27 mmHg e da PAD de 17 mmHg aos doze meses (Shah, 2014).

O estudo *Symlicity HTN-2* foi randomizado e comparou a DSRP com o grupo que recebeu tratamento medicamentoso, reforçando a eficácia do método, demonstrando uma redução significativa da PAS de 33 mmHg e da PAD de 11 mmHg em seis meses ( $p < 0,0001$ ) (*Symlicity HTN-2 Investigators*, 2010).

Entretanto, o estudo *Symlicity HTN-3*, realizado em 2014, trouxe questionamentos sobre a eficácia da técnica. O estudo comparou a DSRP a um grupo simulado (*sham procedure*), no qual apenas era realizada uma arteriografia renal, sem a intervenção. Ao final de seis meses, não houve diferença significativa tanto no desfecho primário (PAS no consultório) diferença negativa que 2.39 mmHg ( $p=0.26$ ), quanto no desfecho secundário (PAS na monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24h) com a diferença negativa de 1.96 mm Hg ( $p=0.98$ ). A ausência de benefício foi atribuída ao uso excessivo de medicação anti-hipertensiva no grupo simulado e falhas nas técnicas de ablação, resultando em poucos pontos de aplicação de radiofrequência nas artérias renais (Bhatt et al., 2014; Kandzari et al., 2020).

Diante dessas limitações, foram desenvolvidos novos cateteres multieletródos, permitindo uma ablação mais homogênea e aumentando a eficácia do procedimento. Novos ensaios clínicos randomizados cotejando DSRP e grupos simulados foram idealizados. Os estudos-piloto *SPYRAL HTN-OFF MED* e *SPYRAL HTN-ON MED*, realizados entre 2017 e 2018, trouxeram dados promissores. Nesses estudos, foram incluídos controles rigorosos dos níveis séricos e urinários de medicações anti-hipertensivas, evitando

o viés de interferência farmacológica. Com o uso do novo cateter, observou-se uma redução expressiva da PAS e PAD na MAPA de 24 horas e em consultório, confirmando o potencial terapêutico da técnica (Townsend et al., 2017; Kandzari et al., 2018).

A pesquisa avançou com o estudo *SPYRAL HTN-OFF MED PIVOTAL*, de 2021, que recrutou um número maior de pacientes, mantendo o desenho metodológico do estudo-piloto *OFF MED*, e confirmou a redução da PA na MAPA de 24 horas e em consultório em três meses. No entanto, o estudo *SPYRAL HTN-ON MED EXPANSION*, não mostrou diferença significativa no desfecho primário de redução da PAS na MAPA de 24 horas aos seis meses, provavelmente devido ao maior uso de medicação anti-hipertensiva no grupo simulado. Não obstante, o seguimento de 24 meses deste estudo demonstrou uma redução sustentada da PA na MAPA de 24 horas, sugerindo benefícios a longo prazo (Böhm et al., 2020).

Além dos cateteres de radiofrequência (RF), dispositivos emissores de ultrassom (US) têm sido desenvolvidos com desenhos semelhantes aos do cateter de RF. Estudos como *RADIANCE SOLO*, *RADIANCE TRIO* e *RADIANCE II* demonstraram redução significativa da PAS na MAPA de 24 horas e em consultório. Um estudo comparativo entre os cateteres de RF e US apresentou resultados semelhantes entre os dois métodos (Fengler et al., 2019; Kirtane et al., 2023).

O *Global Symplicity Registry* (GSR), um registro multicêntrico internacional com cerca de 3.000 pacientes, avaliou o impacto da DSRP com RF em diversos subgrupos clínicos com alto risco cardiovascular. Os resultados demonstraram redução sustentada da PA na MAPA de 24 horas e em consultório ao longo de três anos, além de redução do número e da carga de medicamentos necessários para o controle pressórico (Mahfoud et al., 2019).

Os pacientes que mais se beneficiam da denervação simpática renal incluem aqueles com idade mais jovem, hipertensão arterial combinada, uso de múltiplas medicações anti-hipertensivas, alto risco cardiovascular e lesão de órgãos-alvo. Pacientes que apresentam efeitos adversos severos a fármacos anti-hipertensivos também podem ser considerados candidatos ao procedimento (Schmieder RE et al., 2021).

No que tange à sua aplicabilidade clínica, a *European Society of Cardiology* (ESC) revisou sua diretriz sobre hipertensão arterial sistêmica (HAS), classificando a DSRP como uma intervenção de Classe II no tratamento adjunto à terapia medicamentosa para a HAS resistente. A opção do paciente pela terapia e a realização do procedimento em centros especializados foram classificadas como Classe I, reforçando a necessidade de uma abordagem cuidadosa na seleção dos pacientes (McEvoy et al., 2024). A Diretriz Brasileira de Hipertensão 2025, também revisou a sua recomendação para DSRP tornado esta estratégia como uma opção nos pacientes com HAR e HARR que mantenha ausência de controle pressórico após terapia medicamentosa otimizada (Brandão et al., 2025).

## Discussão

Historicamente, a HAR e HARR, têm sido reconhecidas como condições de elevada gravidade, associadas a desfechos cardiovasculares adversos e alta morbimortalidade. Essa severidade deve-se, em grande parte, à complexa fisiopatologia da doença, que envolve a hiperatividade dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e nervoso simpático, levando a alterações hemodinâmicas e estruturais que dificultam o controle pressórico mesmo com terapêutica otimizada.

Além dos desafios intrínsecos à patologia, a baixa resposta ao tratamento pode ser atribuída, em parte, à insuficiente adesão dos pacientes à terapia. Essa adesão comprometida muitas vezes está relacionada a uma relação médico-paciente não ideal, onde a falta de comunicação clara e de envolvimento do paciente em seu próprio cuidado contribui para a inércia terapêutica e para a persistência da hipertensão. A educação continuada e uma abordagem multidisciplinar são, portanto, fundamentais para superar essas barreiras.

No campo das terapias intervencionistas, a denervação simpática renal (DSRP) surgiu como uma alternativa promissora, baseada no princípio de modular diretamente a hiperatividade simpática. Os



primeiros estudos, como o *Symplicity HTN-1* (Shah, 2014) e *HTN-2* (*Symplicity HTN-2 Investigators*, 2010), evidenciaram reduções significativas na pressão arterial, criando expectativas quanto ao potencial dessa intervenção. Entretanto, o impacto negativo do estudo *Symplicity HTN-3* (Bhatt *et al.*, 2014) abalou essa confiança, ao não demonstrar benefícios estatisticamente significativos em comparação com o grupo *sham*. Essa reviravolta foi atribuída a fatores metodológicos e técnicos, como a insuficiência dos pontos de ablação e a interferência de regimes farmacológicos intensos no grupo controle, o que resultou em uma queda no nível de evidência para a DSRP e gerou grande ceticismo na comunidade médica.

Contudo, os avanços tecnológicos recentes têm contribuído para resgatar a confiança na DSRP. O desenvolvimento de novos dispositivos, como os cateteres quadripolares e os emissores de ultrassom, aliado a protocolos de estudo mais rigorosos – com controle mais acurado da adesão medicamentosa – tem permitido a realização de ensaios clínicos que apresentam resultados promissores, como os estudos *SPYRAL* (Townsend *et al.*, 2017; Kandzari *et al.*, 2018) e *RADIANCE* (Fengler *et al.*, 2019; Kirtane *et al.*, 2023). Esses estudos indicam que, quando aplicada de forma criteriosa e com técnicas aprimoradas, a DSRP pode promover reduções sustentadas da pressão arterial, demonstrando seu potencial benefício clínico.

É importante ressaltar que os benefícios da DSRP devem ser interpretados no contexto de uma abordagem terapêutica abrangente, onde o procedimento intervencionista atua como um elemento complementar às estratégias farmacológicas e não-farmacológicas. A principal vantagem reside no potencial redução dos riscos cardiovasculares, quando a DSRP é associada a uma terapia global otimizada, contribuindo para a diminuição da carga medicamentosa e para a melhoria do prognóstico dos pacientes com hipertensão resistente.

Por fim, para aprimorar ainda mais as evidências e as recomendações referentes à DSRP, é imprescindível investir em estudos de longo prazo que avaliem não apenas a eficácia na redução da pressão arterial, mas também os desfechos clínicos e a segurança do procedimento. A padronização dos protocolos técnicos, a melhoria na seleção dos candidatos e o fortalecimento da relação médico-paciente são caminhos essenciais para consolidar a DSRP como uma ferramenta efetiva e segura no arsenal terapêutico contra a hipertensão resistente.

## Conclusão

A hipertensão arterial resistente e a refratária representam um desafio clínico significativo, associando-se a maior risco cardiovascular e requerendo abordagens terapêuticas escalonadas. A otimização da farmacoterapia, com destaque para a espironolactona, e a adoção de mudanças no estilo de vida são fundamentais no manejo desses pacientes. A denervação simpática renal (DSRP) surge como uma alternativa promissora para casos refratários, especialmente na presença de hiperatividade simpática acentuada. Apesar dos progressos, desafios persistem, como a seleção ideal dos candidatos, a variabilidade na resposta ao tratamento e o acesso ao procedimento.

O desenvolvimento de novas terapias farmacológicas, incluindo inibidores da aldosterona sintase e RNA interferente, poderá ampliar as opções terapêuticas no futuro. A hipertensão resistente exige uma abordagem multidisciplinar, unindo estratégias farmacológicas, intervencionistas e medidas comportamentais para melhorar o controle pressórico e reduzir desfechos cardiovasculares. O avanço das pesquisas definirá o papel definitivo da DSRP e das novas terapias emergentes no manejo dessa condição.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse potencial com relação à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

## Referências

- AGARWAL, R.; *et al.* Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. **European Heart Journal**, v. 42, n. 2, p. 152-161, 2021. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33099609/>. Acesso em: 05 abr. 2025.
- BHATT, D. L. *et al.*; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 15, p. 1393-1401, 2014. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24678939/>. Acesso em: 05 abr. 2025.
- BIOLETTI, F. *et al.* Primary Aldosteronism and Resistant Hypertension: A Pathophysiological Insight. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 4803, 2022. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/4803>. Acesso em: 05 abr. 2025.
- BLUMENTHAL, J. A. *et al.* Effects of Lifestyle Modification on Patients With Resistant Hypertension: Results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial. **Circulation**, v. 144, n. 15, p. 1212-1226, 2021. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34565172/>. Acesso em: 05 abr. 2025.
- BO HM, M. *et al.*; SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. **Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1444-1451, 2020. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234534/>. Acesso em: 05 abr. 2025.
- BRANDÃO, A. A. *et al.* Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial – 2025. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 122, n. 9, p. e20250624, 2025.
- BURNIER, M.; BREDE, Y.; LOWY, A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of aliskiren, irbesartan and ramipril. **International Journal of Clinical Practice**, v. 65, n. 2, p. 127-133, 2011. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208354/>. Acesso em: 05 abr. 2025.
- CAREY, R. 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. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30354828/>. Acesso em: 05 abr. 2025.
- COELHO, J. C. *et al.* Adherence to antihypertensive drug treatment in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Cien Saude Colet.**, v. 29, n. 8, p. e19282022, 2024. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39140552/>. Acesso em: 05 abr. 2025.
- FEITOSA, A. D. M. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório – 2023. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 121, n. 4, p. e20240113, 2024. Disponível em: <http://abccardiologia.org/article/diretrizes-brasileiras-de-medidas-da-pressao-arterial-dentro-e-fora-do-consultorio-2023/>. Acesso em: 05 dez. 2023.
- FENGLER, K. *et al.* A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIO SOUND-HTN). **Circulation**, v. 139, n. 5, p. 590-600, 2019. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586691/>. Acesso em: 10 set. 2024.
- FISCHER, M. A. *et al.* Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. **American Journal of Medicine**, v. 124, n. 11, p. 1081.e9-1081.e22, 2011. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22017787/>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- GOODMAN, C. T. D.; KITCHEN, G. B. Measuring arterial blood pressure. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 24, n. 12, p. 785-789, 2023. Disponível em: [http://www.anaesthesiajournal.co.uk/article/S1472-0299\(23\)00215-1/abstract](http://www.anaesthesiajournal.co.uk/article/S1472-0299(23)00215-1/abstract). Acesso em: 05 abr. 2025.
- JARDIM, T. V. *et al.* First Brazilian Hypertension Registry. **American Heart Journal**, v. 205, p. 154–157, 2018.
- JONES, D. W. *et al.* 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults: a report of the ACC/AHA Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 82, n. 10, p. e212-e316, 2025. Disponível em: <http://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000249>. Acesso em: 15 out. 2025.

KANDZARI, D. E. *et al.*; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. 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**, v. 391, n. 10137, p. 2346-2355, 2018. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803589/>. Acesso em: 30 maio 2024.

KANDZARI, D. E. *et al.* Confounding factors in renal denervation trials: revisiting old and identifying new challenges in trial design of device therapies for hypertension. **Hypertension**, v. 76, n. 5, p. 1410-1417, 2020. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32981360/>. Acesso em: 30 maio 2024.

KANDZARI, D. E. *et al.* First-in-human evaluation of multielectrode renal denervation. **JACC**, v. 75, n. 10, p. 1040-1051, 2020.

KIRTANE, A. J. *et al.* RADIANCE Investigators and Collaborators. Patient-level pooled analysis of ultrasound renal denervation in the sham-controlled RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO, and RADIANCE-HTN TRIO trials. **JAMA Cardiology**, v. 8, n. 5, p. 464-473, 2023. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36853627/>. Acesso em: 30 maio 2024.

KRIEGER, E. 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, 2018. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463627/>. Acesso em: 05 dez. 2023.

KRIEGER, E. M. *et al.* Hypertension in Brazil: insights from prevalence studies. **Lancet Global Health**, v. 6, n. 1, p. e80-e88, 2018.

LOPES, R. D. *et al.* The first Brazilian registry of hypertension. **American Heart Journal**, v. 205, p. 154-157, 2018. Disponível em: <http://scholars.duke.edu/publication/1353456>. Acesso em: 05 dez. 2023.

MAHFOUD, F. *et al.* Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. **European Heart Journal**, v. 40, n. 42, p. 3474-3482, 2019. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907413/>. Acesso em: 05 dez. 2023.

MANCIA, G. *et al.* 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). **Journal of Hypertension**, v. 41, n. 12, p. 1874-2071, 2023. Disponível em: <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>. Acesso em: 20 jan. 2025.

MATANES, M. *et al.* Renal denervation: mechanisms, devices, and clinical evidence. **Current Hypertension Reports**, v. 24, p. 125-135, 2022.

McEVOY, J. W. *et al.* ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. **European Heart Journal**, v. 45, supl. 1, p. 1-148, 2024.

NEAL, B. *et al.* Salt reduction and hypertension outcomes: updated review. **Hypertension**, v. 77, n. 6, p. 1563-1575, 2021.

PARADI, G. C. *et al.* Emerging pharmacologic therapies for resistant hypertension. **Nature Reviews Cardiology**, v. 21, n. 3, p. 189-203, 2024.

PEREIRA, M.; LUNET, N.; AZEVEDO, A. Barriers to hypertension control in primary care. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 1, p. 163-170, 2009.

QVARNSTRÖM, M. *et al.* Adherence and persistence to antihypertensive drug treatment. **Journal of Human Hypertension**, v. 27, p. 109-114, 2013.

SANEEI, P. *et al.* Adherence to the DASH diet and blood pressure. **Nutrition**, v. 30, n. 9, p. 983-989, 2014.

SARFO, F. S. *et al.* Therapeutic inertia and uncontrolled hypertension in Sub-Saharan Africa. **Hypertension**, v. 75, n. 6, p. 1420-1430, 2020.

SCHMIEDER RE. *et al.* European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. **Journal of Hypertension**. 2021;39(9):1733-1741. doi:10.1097/HJH.0000000000002933

SHAH, M. Symplicity HTN-1: early experience with renal denervation. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 16, n.

5, p. 366–371, 2014.

SYMPICITY HTN-2 INVESTIGATORS. Renal sympathetic denervation in treatment-resistant hypertension (Symplicity HTN-2). **Lancet**, v. 376, n. 9756, p. 1903–1909, 2010.

THOMOPOULOS, C.; PARATI, G.; ZANCHETTI, A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence: 7. Baseline and achieved blood pressure values. **Journal of Hypertension**, v. 32, p. 2296–2304, 2014.

TOWNSEND, R. R. et al. SPYRAL HTN-OFF MED trial: trial design and baseline characteristics. **Hypertension**, v. 69, n. 5, p. 837–845, 2017.

TSUJIMOTO, T. et al. Effects of spironolactone in HFpEF. **European Journal of Heart Failure**, v. 22, p. 1295–1303, 2020.

TIAN, J. et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in resistant hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 41, n. 2, p. 221–230, 2023.

WILLIAMS, B. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol or doxazosin for resistant hypertension. **Lancet**, v. 386, p. 205–213, 2015.

WILLIAMS, B. et al. Role of amiloride in resistant hypertension: insights from PATHWAY-2. **Hypertension**, v. 71, n. 1, p. 113–121, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Global Report on Hypertension: The race against a silent killer*. Geneva: WHO, 2023.

YUGAR-TOLEDO, J. C. et al. Resistant hypertension: update and perspectives. **Current Hypertension Reports**, v. 22, p. 1–12, 2020.

ZHOU, B. et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and control, 1990–2019. *The Lancet*, v. 398, n. 10304, p. 957–980, 2021.