

Hipertensão resistente: abordagem clínica

Resistant hypertension: clinical approach

Elizabeth Silaid Muxfeldt¹, Bernardo Fróes Chedier Barreira¹, Cibele Isaac Saad Rodrigues²

RESUMO

Hipertensão arterial resistente é definida como a pressão arterial de consultório não controlada, apesar do uso de três ou mais anti-hipertensivos, incluindo, preferencialmente, um diurético. Indivíduos em uso de quatro ou mais medicamentos com controle pressórico também são considerados hipertensos resistentes. Por sua vez, hipertensão refratária é a pressão arterial não controlada, apesar do uso de cinco ou mais drogas, incluindo um tiazídico de ação prolongada e um antagonista da aldosterona. Sua prevalência vem crescendo com o envelhecimento da população e o avanço da obesidade, estando relacionada às altas taxas de morbidade e mortalidade de origem cardiovascular e renal. A abordagem diagnóstica se baseia em quatro pontos: afastar pseudoresistência, identificar o fenômeno do jaleco branco, investigar causas secundárias e identificar lesões subclínicas para estratificação do risco cardiovascular. O objetivo terapêutico é o controle da pressão arterial de 24 horas. Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas e as três primeiras drogas devem incluir um diurético adequado, um inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona e um bloqueador de canais de cálcio. Persistindo o descontrole pressórico, adicionamos a quarta droga: espironolactona. Quanto aos hipertensos refratários, novas modalidades terapêuticas vêm sendo desenvolvidas, como a denervação renal e a estimulação do barorreflexo.

Palavras-chave: pressão sanguínea; hipertensão; sistema nervoso simpático; hiperaldosteronismo; resistência a medicamentos; anti-hipertensivos.

ABSTRACT

Resistant hypertension is defined as an uncontrolled office blood pressure in spite of the use of at least 3 anti-hypertensive drugs, ideally including a diuretic. Individuals using four or more medications with blood pressure control are also considered resistant hypertensives. Furthermore, refractory hypertension is defined as uncontrolled blood pressure despite the use of 5 or more drugs, including a long-acting thiazide diuretic and a aldosterone antagonist. Its increasing prevalence is associated with a progressive ageing of the population and the progression of obesity, related to a high cardiovascular and renal morbidity and mortality. The diagnostic approach is based on four steps: eliminate pseudo-resistance, identify the white-coat effect phenomenon, investigate secondary causes of hypertension and identify target organ damage aiming at stratification of cardiovascular risk. The therapeutic objective is the control of 24-hour blood pressure. Lifestyle changes must be stimulated and the first three drugs should include an adequate diuretic, a renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitor and a calcium channel blocker. Persisting an uncontrolled blood pressure, a fourth drug is added: spironolactone. Regarding the treatment of refractory hypertension, new therapeutic modalities have been developed as renal denervation and baroreflex stimulation.

Keywords: blood pressure; hypertension; sympathetic nervous system; hyperaldosteronism; drug resistance; antihypertensive agents.

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – Sorocaba (SP), Brasil.

Autora correspondente: Cibele Isaac Saad Rodrigues – Rua Claudio Manoel da Costa, 57, Vergueiro – CEP: 18030-083 – Sorocaba (SP), Brasil – E-mail: cisaad@pucsp.br

Recebido em 04/06/2018. Aceito para publicação em 19/06/2018.

INTRODUÇÃO

Apesar de a hipertensão arterial resistente (HAR) estar sendo estudada há décadas em diversas populações, havia muitas divergências em relação a sua definição e até mesmo sua denominação, quando eram usados indiscriminadamente os termos “hipertensão resistente”, “hipertensão refratária” e “hipertensão de difícil controle”.

Em 2008, a American Heart Association publicou a primeira Diretriz em Hipertensão Resistente, uniformizando assim a sua denominação e definição, além de sistematizar a abordagem diagnóstica e a melhor terapêutica para esse grupo de pacientes.¹ A HAR caracteriza-se por alta morbimortalidade cardiovascular (CV) e renal,² justificando a busca por novos esquemas terapêuticos e terapias intervencionistas, visando a um controle pressórico mais adequado. Assim, pacientes com HAR devem ser encaminhados para serviços especializados que ofereçam uma investigação diagnóstica completa diferenciada, além de uma equipe multidisciplinar capaz de orientar a terapia farmacológica e, em especial, as mudanças de estilo de vida (MEV).

DISCUSSÃO

Definição

A HAR é definida como a falta de controle pressórico no consultório, apesar do uso de três ou mais anti-hipertensivos em doses adequadas, incluindo-se preferencialmente um diurético apropriado. Indivíduos em uso de quatro ou mais medicamentos com controle pressórico também são considerados hipertensos resistentes.¹

Recentemente, dentro do contexto do descontrole da pressão arterial (PA), estabeleceu-se a definição de uma nova possível entidade: a hipertensão arterial refratária. Trata-se da falência do controle dos níveis da PA de consultório, apesar do uso de cinco ou mais anti-hipertensivos, incluindo um tiazídico de longa ação (preferencialmente a clortalidona) e um antagonista do receptor mineralocorticoide (espironolactona).³ Muitas vezes considerada um fenótipo extremo da HAR, ainda se discute se a hipertensão refratária não seria uma outra condição patológica, visto que as duas parecem ter diferentes fisiopatologias.³

Epidemiologia

A prevalência da hipertensão arterial (HA) na população mundial é de 35%, quando se considera níveis pressóricos elevados acima de 140/90 mmHg, como na maioria das diretrizes e *guidelines* internacionais, constituindo-se na enfermidade mais prevalente em todo o mundo.⁴ No Brasil, estima-se prevalência em torno de 28,7% (26,2–31,4),⁵ variando nas diferentes regiões, sendo mais alta na área urbana em relação à rural (21,7 *versus* 19,8%).⁶

Entre os hipertensos tratados, estima-se a prevalência de HAR entre 10-20%.⁷⁻¹⁰ O Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA) encontrou uma prevalência de HAR de 11% em uma coorte de mais de 15.000 servidores públicos, entre 35 e 74 anos, em 6 capitais brasileiras.¹¹

Apesar da melhora do controle pressórico nas últimas décadas, o envelhecimento progressivo e a pandemia de obesidade explicam a alta prevalência de HAR.¹²

Entre os hipertensos resistentes, estima-se que 5 a 8% sejam refratários, embora exista ainda um número muito limitado de estudos que fizeram esta avaliação.¹³⁻¹⁵

Fisiopatologia

Os aspectos fisiopatológicos relacionados à resistência incluem:

- hiperativação de sistemas vasopressores, especialmente o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA);
- proliferação da musculatura lisa vascular;
- retenção de sódio e água;
- ativação de fatores pró-inflamatórios.^{1,16}

Achados adicionais incluem maior disfunção endotelial¹⁷ e rigidez arterial.¹⁸

Dessa forma, a fisiopatologia da HAR decorre do sinergismo entre o sistema nervoso simpático e o SRAA. Assim, a ativação simpática estimula a liberação de renina e a angiotensina II facilita a ação simpática central e periférica.¹⁹ Por sua vez, a aldosterona exerce um importante papel na resistência ao controle pressórico, o que se denomina de status de hiperaldosteronismo,²⁰ sendo sua liberação modulada pelo sistema simpático.²¹

Por definição, a HAR é volume dependente, o que decorre principalmente desse *status* de hiperaldosteronismo, sendo o uso de diurético uma condição necessária para que ocorra o seu controle. Já a hipertensão refratária se define pela resistência ao tratamento com diuréticos otimizados (clortalidona preferencialmente à hidroclorotiazida ou furosemida, dependendo das funções renal e cardíaca, associada à espironolactona).²¹⁻²³ Foi observado nos pacientes refratários que a frequência cardíaca em repouso está mais elevada, há incremento nas metanefrinas urinárias e aumento da resistência vascular periférica, sugerindo um componente de hiperatividade simpática envolvida na sua patogênese.^{13,14}

Fatores de risco

Os principais fatores de risco relacionados à HAR são: sexo feminino, idade mais avançada, sobrepeso/obesidade, sedentarismo, ingesta excessiva de sal, síndrome metabólica e diabetes. Também está relacionada à alta prevalência de lesões subclínicas, como a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e a doença renal crônica (DRC) com albuminúria.^{1,7,16,24} Esses pacientes apresentam uma alta prevalência de apneia obstrutiva do sono (AOS)²⁵ e *status* de hiperaldosteronismo.²⁰

Abordagem diagnóstica

A abordagem diagnóstica da HAR se baseia em quatro pontos principais, conforme Quadro 1.^{26,27}

1. Afastar pseudorresistência

A pseudorresistência é atribuída a cinco causas principais. Erros na aferição da PA, principalmente relacionados à técnica e ao uso de manguitos de tamanho inadequado, considerando que esses pacientes são geralmente obesos ou apresentam sobrepeso,^{12,28} falhas na prescrição medicamentosa, com combinações inadequadas de drogas e doses,^{26,28} especialmente a subutilização de diuréticos apropriados.²⁹

O uso de drogas que elevam a PA deve ser sempre verificado e, quando possível, a suspensão dos medicamentos irá auxiliar no controle pressórico (Quadro 2).

A ingesta excessiva de sal, a obesidade e o sedentarismo são fortes preditores de HAR.¹² Dessa forma, as MEV com adequação dietética (dieta DASH – *Diet Approaches to Stop Hypertension*),³⁰ a redução de peso e a atividade física regular são importantes para atingir as metas pressóricas, porém a adesão a essas medidas é um grande desafio na prática clínica.^{4,6}

Quanto à adesão à terapia farmacológica, as dificuldades ficam por conta do número excessivo de medicamentos, em diversas tomadas, levando a efeitos colaterais, além do alto custo da medicação, já que nem sempre estão disponíveis na rede pública. Estudos mostraram que 50–80% dos pacientes não aderem à medicação total ou aderem parcialmente.^{12,31} O uso de associações medicamentosas e a assistência por uma equipe multidisciplinar capaz de orientar o uso adequado da medicação e acompanhar as mudanças no estilo de vida frequentemente são capazes de minimizar essa questão.⁶

Quadro 1. Abordagem diagnóstica.

1. Afastar pseudorresistência:
 - Erros na aferição da PA
 - Erros na prescrição medicamentosa
 - Uso de drogas que elevam a PA
 - Má adesão às MEV
 - Má adesão à terapêutica farmacológica
2. Afastar o fenômeno do jaleco branco
3. Investigar causas secundárias
4. Solicitar exames complementares de rotina

PA: pressão arterial; MEV: mudanças de estilo de vida.

Quadro 2. Drogas que elevam a pressão arterial.²⁶

- Anti-inflamatórios não esteroidais
- Simpaticomiméticos (descongestionantes, anorexígenos)
- Contraceptivos orais
- Corticosteroides
- Ciclosporina, tacrolimus
- Eritropoietina recombinante humana
- Alcaçuz
- Cocaína
- Anfetaminas
- Alguns suplementos alimentares e medicinais em consumo exagerado, como efedra, mahaung (*Ephedra sinica*) e laranja amarga (*Citrus aurantium* — princípio ativo sinefrina).

2. Identificar o fenômeno do jaleco branco

Apesar de a definição de HAR se basear nos níveis tensionais de consultório, esses pacientes apresentam frequentemente o fenômeno do jaleco branco, sendo capaz de modificar significativamente o diagnóstico e a conduta terapêutica. Este se manifesta de duas formas: efeito do jaleco branco (elevação dos níveis tensionais apenas em consultório) e hipertensão mascarada (níveis tensionais normais em consultório e elevados em domicílio).^{7,32} Estudos demonstraram que 30 a 50% dos hipertensos considerados resistentes, na verdade, apresentam efeito do jaleco branco, isto é, quando avaliados pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) apresentam níveis tensionais normais.^{1,7,33} Assim, o uso da MAPA é mandatório no diagnóstico e no acompanhamento de hipertensos resistentes. O diagnóstico correto é fundamental para diminuir custos com investigação de causas secundárias, número de consultas médicas e tratamento excessivo desses pacientes, que parecem apresentar menor risco CV.^{1,34}

Dessa forma, a MAPA classifica os pacientes com HAR em quatro grupos distintos, de acordo com o controle da PA de consultório e da MAPA. Pacientes com a PA não controlada na MAPA são diagnosticados como HAR verdadeira (PA consultório $\geq 140/90$ mmHg e PA de 24 horas $\geq 130/80$ mmHg) ou HAR mascarada (PA consultório $< 140/90$ mmHg e PA de 24 horas $\geq 130/80$ mmHg), enquanto aqueles que apresentam PA controlada na MAPA são diagnosticados como HAR do jaleco branco (PA consultório $\geq 140/90$ mmHg e PA de 24 horas $< 130/80$ mmHg) ou HAR controlada (PA consultório $< 140/90$ mmHg e PA de 24 horas $< 130/80$ mmHg) (Figura 1).^{7,33}

Dessa forma, o ajuste terapêutico deve ser feito com base na MAPA, sendo muito frequente a necessidade de introdução de doses noturnas de anti-hipertensivos (cronoterapia),^{35,36} que parece ser capaz de reverter o padrão adverso do descenso noturno.³⁷ A alta prevalência do padrão não dipper é uma característica importante dos hipertensos resistentes, chegando a atingir 65% em algumas séries.^{7,33} Níveis tensionais noturnos e padrão não dipper são importantes marcadores de prognóstico nesse grupo de pacientes, e o tratamento também deve ter como alvo a correção desses parâmetros.^{34,38}

3. Investigação de causas secundárias

A HAR está fortemente associada a causas secundárias de hipertensão arterial, sendo as mais prevalentes a AOS, o hiperaldosteronismo primário, a doença renal parenquimatosa e a estenose de artéria renal.³⁹

A alta prevalência de AOS entre hipertensos resistentes, atingindo 80% desses pacientes, dos quais mais da metade com AOS moderada e grave,²⁵ justifica sua investigação diagnóstica em todos os pacientes com HAR.

4. Exames complementares de rotina

O perfil metabólico, bem como a função renal (creatinina sérica com cálculo do ritmo de filtração glomerular estimado) e a albuminúria (Quadro 3), deve ser estabelecido

na primeira avaliação de hipertensos resistentes. A associação entre DRC e HAR é clara, tanto como causa quanto como consequência da resistência ao tratamento. Por sua vez, a redução da taxa de filtração glomerular e a albuminúria moderadamente elevada (AME) identificam pacientes de alto risco CV,^{40,41} sendo a diminuição da albuminúria um dos objetivos terapêuticos nesses pacientes.⁴²

O diagnóstico de HVE pode ser feito por meio do eletrocardiograma (ECG) de repouso, por se tratar de uma ferramenta de baixo custo e bastante disponível em nosso meio. Sua identificação é útil como marcador de lesão subclínica em desenvolvimento, em especial em pacientes com PA de consultório controlada, podendo apontar para HAR noturna isolada ou mascarada,⁴ orientando, dessa forma, o tratamento (Quadro 3).

Abordagem terapêutica

1) Tratamento não farmacológico

Obesidade, ingestão excessiva de sal, tabagismo, sedentarismo e consumo exagerado de álcool: todos estão relacionados à falência da terapêutica anti-hipertensiva.^{1,4,6} Dessa forma, as MEV devem ser implementadas e reforçadas em todas as consultas, a saber:

- reduzir a ingestão de sal (até 2,0 g de sódio/dia, o que equivale a 5,0 g de sal);
- adotar a dieta DASH;³⁰
- perder peso, no caso de indivíduos com sobrepeso e obesidade, com objetivo de atingir índice de massa corpórea (IMC) inferior a 25 kg/m²;
- praticar atividade física regular de 5 a 7 vezes/semana, após avaliação das condições CV;
- interromper o tabagismo;
- moderar o consumo de álcool (no máximo 30 g/dia);
- interromper substâncias que aumentam a PA (Quadro 2).

PA consultório <140/90 mmHg ≥ 140/90 mmHg	HAR jaleco branco	HAR verdadeira
	HAR controlada	HAR mascarada
PA vigília <135/85 mmHg e PA noturna <120/70 mmHg		PA vigília ≥135/85 mmHg ou PA noturna ≥120/70 mmHg
PA na MAPA		
PA: pressão arterial; HAR: hipertensão arterial resistente; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial.		

Figura 1. Classificação da hipertensão arterial resistente de acordo com o controle da pressão arterial de consultório e da monitorização ambulatorial da pressão arterial (reproduzido com autorização).

2) Tratamento farmacológico

Por definição, o esquema terapêutico inicial da HAR está baseado em três drogas: diurético apropriado, um inibidor do SRAA e um bloqueador de cálcio dihidropiridínico, preferencialmente vasosseletivo.^{6,26}

a) Diuréticos

O diurético de escolha é a clortalidona, por se tratar de um tiazídico símile, mais eficaz (dobro da potência da hidroclorotiazida) e de ação mais prolongada, exceto para pa-

Quadro 3. Exames complementares na primeira avaliação de hipertensos resistentes.

Exames complementares iniciais	
Glicemia/HbA1c	Diagnóstico de intolerância à glicose/diabetes mellitus
Lipidograma (colesterol total e frações e triglicérides)	Diagnóstico de dislipidemia
Potássio sérico	Avaliação da potassemia antes do uso de diuréticos, em especial a espironolactona; rastreamento de hiperaldosteronismo primário
Ácido úrico	Hiperuricemia é um efeito colateral do uso de diuréticos. Alguns estudos apontam como marcador prognóstico
Função renal Creatinina sérica	Cálculo do ritmo de filtração glomerular estimado (MDRD ou CKD-EPI) por meio de fórmulas disponíveis em: http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/
Exame de urina	Avaliar possíveis alterações no sedimento urinário
Proteinúria, albuminúria e creatininúria	Cálculo da razão proteinúria/creatininúria ou albuminúria/creatininúria para avaliação de lesão subclínica ou doença renal estabelecida
Ultrassonografia renal e de vias urinárias	Avaliar possíveis alterações anatômicas
ECG de repouso e ecocardiograma, quando disponível	Diagnóstico de HVE, utilizando os índices de voltagem e a presença de padrão de <i>strain</i> de VE
MAPA de 24 horas	Identificar o fenômeno do jaleco branco e avaliar o comportamento pressórico noturno (PA e descenso noturno)

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; ECG: eletrocardiograma; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; VE: ventrículo esquerdo; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; PA: pressão arterial.

cientes com DRC, estágios 4 ou 5, ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC) com fração de ejeção reduzida, quando os diuréticos de alça (furosemida) devem ser prescritos em pelo menos 2 tomadas diárias.^{4,6}

b) Inibidores do SRAA

A HAR está fortemente associada à presença de lesões subclínicas como HVE e albuminúria, além de uma alta prevalência de diabetes. Assim, a inibição do SRAA, com uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores AT₁ da angiotensina II (BRA), está indicada com o intuito de regredir as lesões subclínicas e de proteção renal. Ressalte-se que a associação IECA com BRA está proscriita.^{1,4,6,26,27}

c) Bloqueadores dos canais lentos de cálcio tipo dihidropiridínicos, preferencialmente vasosseletivos de ação prolongada

Seu uso está bem estabelecido por sua eficácia anti-hipertensiva, capacidade de remodelação vascular, sem alteração dos perfis glicídico e lipídico.^{4,6} Em determinadas condições, como doença coronariana, ICC e arritmias, um betabloqueador pode substituir o bloqueador de canal de cálcio no esquema terapêutico inicial com três medicações.^{4,6} Porém, devemos ter cuidado em relação ao uso de betabloqueadores menos seletivos em pacientes com síndrome metabólica, obesidade e diabetes. Dessa forma, idealmente, devem ser utilizados os betabloqueadores de terceira geração, como o carvedilol, bisoprolol ou nebivolol, por sua ação vasodilatadora e menos efeitos metabólicos.⁶ Quando os bloqueadores de canais de cálcio são utilizados como terceira droga do esquema anti-hipertensivo, os betabloqueadores podem ser prescritos como a quinta droga.

d) Quarta droga

A espironolactona está bem estabelecida com a quarta droga a ser acrescentada ao esquema terapêutico.^{16,27,43,44} Sua associação com tiazídicos provê substancial efeito aditivo na redução dos níveis tensionais,^{43,44} além de atuar diretamente na redução do *status* de hiperaldosteronismo.⁴⁵ A dose recomendada varia de 25 a 50 mg/dia e seu efeito não se associa a níveis séricos prévios de potássio, renina e aldosterona, e nem ao diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.^{44,45} Seu uso deve ser acompanhado de monitorização frequente do potássio sérico e função renal,⁴⁶ sendo a ginecomastia o principal efeito colateral observado.^{16,44} É importante ressaltar que a presença de DRC não contraindica o uso da espironolactona, a menos que cause hipercalemia.^{46,47}

Um estudo multicêntrico recente desenvolvido no Brasil — estudo ReHOT — avaliou comparativamente a espironolactona e a clonidina como quarta droga no tratamento de hipertensos resistentes. Não houve diferença significativa no controle pressórico atingido, embora a espironolactona tenha sido mais eficaz em reduzir a PA de vigília e de 24 horas, sendo ambas as drogas semelhantes em relação à PA noturna. Por sua vez, a clonidina apresentou pior tolerabilidade, com

mais efeitos colaterais e, conseqüentemente, menor adesão terapêutica, sendo a espironolactona considerada, por este motivo, superior à clonidina no tratamento da HAR.⁴⁸

e) Quinta ou sexta droga

Além dos betabloqueadores de terceira geração, os alfa-agonistas centrais (clonidina) e os vasodilatadores diretos (hidralazina e minoxidil) estão indicados como quinta ou sexta droga no tratamento da hipertensão arterial refratária. Apesar de um importante efeito anti-hipertensivo, esses medicamentos não são capazes de reduzir as morbimortalidades CV e renal.^{4,6,26,27}

3) Terapias não farmacológicas intervencionistas

Novos tratamentos intervencionistas emergiram na última década para tratamento da HAR. Três destacam-se como possibilidades, apesar de não estarem disponíveis na prática clínica e ainda serem motivo de mais estudos que os validem como opção para HAR ou refratária.

Ressalte-se que há grande variabilidade e potenciais vieses entre os estudos, tais como nível de adesão ao tratamento clínico, características individuais dos participantes e medicações em uso.

a) Denervação renal

A terapia intervencionista mais conhecida internacionalmente é a denervação simpática renal (DSR). Apesar de vários estudos terem demonstrado benefícios, o maior e primeiro a ser realizado com grupo controle adequado, o SIMPLICITY HTN-3 não evidenciou superioridade do procedimento quando comparado ao grupo placebo.^{49,50} Nesse estudo prospectivo e randomizado 2:1, 535 pacientes com média de idade de 57 anos foram divididos em 2 grupos: o de intervenção propriamente dito (arteriografia associada à DSR, n=364) e o *sham*, que só fez arteriografia renal (n=171). No seguimento de 6 e 12 meses, não houve diferenças estatisticamente significantes nos desfechos clínicos (queda na PA sistólica — PAS em relação ao período basal, inclusive pela MAPA).⁵¹

Supõe-se que a terapia intervencionista possa representar uma alternativa para pacientes refratários que, apesar de mudanças no estilo de vida e terapêutica medicamentosa correta, falham em atingir as metas terapêuticas preconizadas para esse grupo de altíssimo risco CV e renal.⁵²

No entanto, as evidências disponíveis na atualidade são insuficientes para justificar sua indicação de forma rotineira. Os resultados encontrados no estudo SIMPLICITY HTN-3 causaram grande impacto na comunidade científica internacional, na medida em que demonstraram com clareza que os estudos posteriores tiveram seus resultados supervalorizados, principalmente devido a inconformidades metodológicas.⁵³⁻⁵⁵

b) Dispositivo ativador do barorreflexo

Outra terapia intervencionista é o dispositivo ativador do reflexo barorreceptor carotídeo, mas há poucas pesquisas disponíveis.

O DEBuT-HT (*Device Based Therapy in Hypertension Trial*) foi o primeiro estudo prospectivo, não randomizado, a avaliar a viabilidade, a eficácia e a segurança do dispositivo implantável *Rheos Baroflex Hypertension Therapy System*. Inicialmente, foram incluídos 45 indivíduos, mas no *follow-up* de 3 meses foram avaliados 37 pacientes; após um ano, 26 pacientes; e somente 17 terminaram o protocolo. O dispositivo Rheos (CVRx, MN) foi ativado um mês após o seu implante, e a cada visita do seguimento, sua programação era individualizada de acordo com o tratamento medicamentoso do paciente. Houve uma redução estatisticamente significativa na média das PAs sistólica e diastólica de consultório: 21/12 mmHg em 3 meses ($p=0,0001$), 30/20 mmHg em 1 ano ($p=0,001$) e 33/22 mmHg em 2 anos ($p=0,001$), respectivamente. No grupo que não recebeu o implante houve manutenção da PA em níveis semelhantes aos basais e aumento do número de drogas anti-hipertensivas utilizadas, sugerindo que o benefício encontrado nos pacientes do grupo intervenção foi consequência da ativação do dispositivo.⁵⁶

O *Rheos Pivotal Trial* foi o primeiro estudo clínico duplo-cego randomizado, que incluiu 265 pacientes objetivando avaliar o efeito da ativação do dispositivo Rheos na PA.⁵⁷ Os participantes foram divididos em grupo A (intervenção) e B (controle), sendo que no primeiro a ativação se deu no momento da implantação, enquanto no segundo somente seis meses após o procedimento. O desfecho primário foi a redução da PA de consultório para níveis inferiores a 140/90 mmHg, considerando-se como respondedores os pacientes com reduções >10 mmHg. A redução média na PAS avaliada 6 meses após a intervenção no grupo A foi de 16 mmHg, e no grupo B, de 9 mmHg ($p=0,08$). Após 12 meses houve redução ainda mais significativa (35 mmHg para o grupo A e 33 mmHg para o grupo B). Após um ano de tratamento, 81% foram considerados respondedores de acordo com o critério estabelecido, dos quais 63% atingiram a meta de PAS <140 mmHg. No grupo de respondedores, ainda houve redução estatisticamente significativa no número de medicamentos anti-hipertensivos utilizados. O controle pressórico obtido após 12 meses se manteve em média por 28 meses (máximo de 53), com redução média na PAS de 35 mmHg em todos os pacientes que receberam o implante.

Após 5 e 6 anos de *follow-up*, pacientes incluídos nos estudos de ativação do barorreflexo ($n=143$ e 48, respectivamente) ainda mantinham benefícios no controle da PA de consultório.⁵⁸

c) *Anastomose arteriovenosa ilíaca central percutânea*

O único estudo clínico concluído, randomizado, utilizando o dispositivo ROX coupler em pacientes com HAR (*ROX Control HTN*) demonstrou reduções significantes na PA de consultório, assim como na MAPA, após um ano de seguimento.⁵⁹ O mecanismo de ação proposto pelos investigadores é provavelmente mecânico, pois determina um circuito paralelo de baixa pressão, comunicando-se com um sistema de alta PA. Como consequências há diminuição da resistência periférica, possivelmente do volume sanguíneo, inibição do barorreflexo e liberação de peptídeos natriuréticos. Os dados são promissores,

mas deve-se pontuar a ausência de um grupo *sham* controle, o que deverá ser resolvido quando os resultados do estudo randomizado e duplo cego, *ROX CONTROL Hypertension 2*, forem publicados em 2020, bem como será possível ter informações mais consistentes sobre sua segurança.^{60,61}

Prognóstico

O risco de desenvolver eventos CV é 47% maior entre os hipertensos resistentes quando comparados com hipertensos em geral.⁹ Apesar dessa alta morbimortalidade CV, existem poucos estudos prospectivos na literatura avaliando os principais marcadores prognósticos nesse grupo de pacientes.⁶²

Alguns estudos demonstraram que a PA da MAPA nos três períodos é um importante preditor de eventos CV fatais e não fatais, em especial para doença cerebrovascular.³⁴ Além disso, o diagnóstico inicial de HAR verdadeira dobra o risco de eventos CV.^{34,63} Por sua vez, a PA de consultório não tem nenhum valor prognóstico.³⁴ Também foi constatado que o comportamento noturno da PA, tanto o padrão não dipper como os níveis pressóricos noturnos, tem impacto prognóstico, em especial para doença coronariana.³⁸

Alguns parâmetros do ECG de repouso também foram identificados como preditores de eventos CV fatais e não fatais.⁶² Entre eles, o prolongamento do intervalo QT⁶⁴ e o diagnóstico eletrocardiográfico de HVE pelos critérios de voltagem,⁶⁵ principalmente quando avaliados em combinação com o padrão de *strain*.⁶⁶ Evolutivamente, o ECG também tem importância prognóstica. A redução dos índices de voltagem mostrou-se importante fator de proteção contra desfechos CV fatais e não fatais, enquanto a persistência ou o aparecimento do padrão de *strain* dobrou o risco desses eventos.⁶⁶

Outros importantes marcadores de prognóstico são a albuminúria e a função renal. Em duas diferentes coortes foi demonstrado o impacto prognóstico da AME basal e do seu padrão evolutivo. Em um primeiro estudo com 531 hipertensos resistentes (*follow-up* médio de 4,9 anos), a AME inicial dobrou o risco de eventos CV fatais e não fatais e de mortalidade total e triplicou o risco de morte cardíaca.⁴² Por outro lado, a regressão da AME associou-se a uma redução de 27% do risco CV, enquanto seu desenvolvimento ou persistência aumentou em 65% o risco de desenvolver novos eventos CV. Nesta mesma coorte, com o dobro dos pacientes e um seguimento médio de 7,5 anos, a AME aumentou em 66% o risco de doença cerebrovascular e triplicou o risco de desenvolver DRC.⁴¹ Neste mesmo estudo foi demonstrado que o impacto prognóstico da AME foi maior quando associado à DRC estágio 3 e MAPA basal não controlada.⁴¹ Em um estudo realizado com uma coorte de 133 hipertensos resistentes acompanhados por 6 meses, a persistência da AME também se relacionou ao aumento do risco CV.⁴⁰

Recentemente, foi demonstrado o valor prognóstico da proteína C-reativa como preditora de doença coronariana e cerebrovascular, em especial na população de hipertensos resistentes mais jovens, obesos com padrão não dipper e MAPA não controlada.⁶⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HAR é uma condição cada vez mais prevalente e que se associa às altas taxas de morbidade e mortalidade de origem CV e renal. Por sua vez, a hipertensão refratária é considerada um fenótipo extremo da resistência ao tratamento anti-hipertensivo. A abordagem dessas duas entidades deve ser feita de forma integrada, visando à adequada investigação diagnóstica, contemplando a estratificação do risco CV, a identificação de causas secundárias, em especial a apneia obstrutiva do sono e o hiperaldosteronismo. O tratamento deve estar centrado em estímulo às MEV, adequação de medicamentos e doses com checagem constante da adesão à terapêutica farmacológica e não farmacológica e, finalmente, buscando o controle pressórico baseado na MAPA de 24 horas.

REFERÊNCIAS

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141>
2. Muxfeldt ES, Souza F, Margallo VS, Salles GF. Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(9):471. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0471-7>
3. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens*. 2012;14(1):7-12. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00556.x>
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial Hypertension. the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
5. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with metaanalysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048255>
6. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3Supl.3):1-83. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160153>
7. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948>
8. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57:1076-80. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308>
9. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>
10. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1099-107. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.017>
11. Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcellos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IM. Resistant hypertension: risk factors, subclinical atherosclerosis, and comorbidities among adults—the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brazil). *J Clin Hypertens*. 2015;17(1):74-80. <https://doi.org/10.1111/jch.12433>
12. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046-58. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189>
13. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026>
14. Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: a novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2016;67(6):1085-92. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587>
15. Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Banegas JR, et al. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):pii:e007365. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007365>
16. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diógenes de Magalhães F, et al. I posicionamento brasileiro sobre hipertensão arterial resistente. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):576-85. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012001000002>
17. Fontes-Guerra PC, Cardoso CR, Muxfeldt ES, Salles GF. Nitroglycerin-mediated, but not flow-mediated vasodilation, is associated with blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(8):1666-75. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000589>
18. Roderjan CN, Cardoso CR, Ferreira MT, Muxfeldt ES, Salles GF. Correlates of aortic stiffness progression in patients with resistant hypertension: importance of clinic and ambulatory blood pressure changes. *J Hypertens*. 2015;33(4):827-34. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000491>

19. Modolo R, Faria AP, Almeida A, Moreno H. Resistant or refractory hypertension: are they different? *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(10):485-92. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0485-1>
20. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Annu Rev Med.* 2013;64:233-47. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042711-135929>
21. Yugar-Toledo JC, Modolo R, Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:403-11. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S138599>
22. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun D. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension.* 2015;66(1):126-33. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449>
23. Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(1):14-9. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000286>
24. Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens.* 2008;26(5):878-84. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f55021>
25. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2014;27(8):1069-78. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu023>
26. Muxfeldt ES, Souza F, Salles GF. Resistant hypertension: a practical clinical approach. *J Hum Hypertens.* 2013;27(11):657-62. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.34>
27. Braam B, Taler SJ, Rahman M, Fillaus JA, Greco BA, Forman JP, et al. Recognition and management of resistant hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(3):524-35. <https://doi.org/10.2215/CJN.06180616>
28. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens.* 2014;28(8):463-8. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.140>
29. Garg JP, Elliott WJ, Folker, Izhar M, Black HR, RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens.* 2005;18(5Pt.1):619-26. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.11.021>
30. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440101>
31. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;62(2):218-25. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00687>
32. Wojciechowska W, Stolarz-Skrzypek K, Olszanecka A, Klima Ł, Gąsowski J, Grodzicki T, et al. Subclinical arterial and cardiac damage in white-coat and masked hypertension. *Blood Press.* 2016;25(4):249-56. <https://doi.org/10.3109/08037051.2016.1150563>
33. Muxfeldt ES, Salles GF. How to use ambulatory blood pressure monitoring in resistant hypertension. *Hypertens Res.* 2013;36(5):385-9. <https://doi.org/10.1038/hr.2013.17>
34. Salles G, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2008;168(21):2340-6. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.21.2340>
35. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2010;23(4):432-9. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.260>
36. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Crespo JJ, Ríos MT, et al. Bedtime blood pressure chronotherapy significantly improves hypertension management. *Heart Fail Clin.* 2017;13(4):759-73. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.05.010>
37. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2008;51(1):69-76. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.096933>
38. Muxfeldt ES, Cardoso CRL, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):874-80. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.68>
39. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788>
40. Oliveras A, Armario P, Sierra C, Arroyo JA, Hernández-Del-Rey R, Vazquez S, et al. Urinary albumin excretion at follow-up predicts cardiovascular outcomes in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2013;26(9):1148-54. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpt074>
41. Costa PM, Cortez AF, Souza F, Mares GS, Santos BDM, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline urinary albumin excretion rate in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Hum Hypertens.* 2018;32(2):139-49. <https://doi.org/10.1038/s41371-017-0013-2>
42. Salles GF, Cardoso CRL, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis.* 2011;216(1):199-204. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.026>

43. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;49(4):839-45. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000259805.18468.8c>
44. Souza F, Muxfeldt ES, Fiszman R, Salles GF. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;55(1):147-52. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140988>
45. Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of aldosterone antagonists for treatment of uncontrolled resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2017;30(2):103-9. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw105>
46. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS, et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens*. 2012;26(8):502-6. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.60>
47. Abolghasmi R, Taziki O. Efficacy of low dose spironolactone in chronic kidney disease with resistant hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(1):75-8.
48. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension. The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662>
49. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383(9917):P622-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62192-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62192-3)
50. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum 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):1752-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu209>
51. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402670>
52. Schlaich MP. Renal sympathetic denervation: a viable option for treating resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2017;30(9):847-56. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx033>
53. Fadl Elmula F, Jin Y, Larstorp AC, Persu A, Kjeldsen SE, Staessen JA. Meta-analysis of five prospective and randomized trials of renal sympathetic denervation on office and ambulatory systolic blood pressure in treatment resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(Suppl.1):e107. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000467637.16752.63>
54. Fadl Elmula F, Jin Y, Yang WY, Thijs L, Lu YC, Larstorp AC, et al. European Network Coordinating Research On Renal Denervation (ENCOREd) Consortium. Meta-analysis of randomized controlled trials on renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press*. 2015;24(5):263-74. <https://doi.org/10.3109/08037051.2015.1058595>
55. Coppolino G, Pisano A, Rivoli L, Bolignano D. Renal denervation for resistant hypertension. *Cochrane Database System Rev*. 2017;(2):CD011499. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011499.pub2>
56. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(15):1254-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.089>
57. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(2):152-8. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2012.01.003>
58. deLeeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA, et al. Sustained reduction of blood pressure with baroreceptor activation therapy: results of the 6-year open follow-up. *Hypertension*. 2017;69(5):836-43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09086>
59. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9978):P1634-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62053-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62053-5)
60. Bertog SC, Sobotka NA, Sobotka PA, Lobo MD, Sievert K, Vaskelyte L, et al. Percutaneous creation of a central iliac arteriovenous anastomosis for the treatment of arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):18. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0816-8>
61. Kapil V, Sobotka PA, Lobo MD, Schmieder RE. Central arteriovenous anastomosis to treat resistant hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27(1):8-15. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000379>
62. Souza F, Muxfeldt ES, Salles GF. Prognostic factors in resistant hypertension: implications for cardiovascular risk stratification and therapeutic management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(6):735-45. <https://doi.org/10.1586/erc.12.58>
63. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18(11):1422-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.05.014>

64. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic value of ventricular repolarization prolongation in resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Hypertens.* 2009;27(5):1094-101. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832720b3>
65. Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *Am Heart J.* 2010;159(5):833-40. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.02.012>
66. Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of baseline and serial changes in electrocardiographic strain pattern in resistant hypertension. *J Hypertens.* 2010;28(8):1715-23. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833af39a>
67. Cortez AF, Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of C-reactive protein in resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2016;29(8):992-1000. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw011>

Como citar este artigo:

Muxfeldt ES, Barreira BFC, Rodrigues CIS. Hipertensão resistente: abordagem clínica. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2018;20(3):128-37. <http://doi.org/10.23925/1984-4840.2018v20i3a3>