



RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL: CAUSAS E NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Gabriel Leonardo de Andrade Neto¹, Luiza Aguiar Puff², Eduardo Nogueira Botinha³, Maria Clara Leal Ferreira⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p300-307>

Artigo recebido em 13 de Agosto e publicado em 03 de Outubro

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

A hipertensão arterial (HA) é uma condição prevalente e uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. Aproximadamente 20% a 30% dos pacientes hipertensos não conseguem atingir o controle adequado da pressão arterial, mesmo com o uso de três ou mais medicamentos, incluindo diuréticos, configurando assim um quadro de resistência ao tratamento. Este estudo tem como objetivo analisar de forma abrangente os fatores que contribuem para essa resistência, como predisposições genéticas, comorbidades não controladas, adesão insuficiente ao tratamento e variáveis ambientais. Também são discutidas as novas abordagens terapêuticas, como a combinação de inibidores de neprilisina e antagonistas do receptor de angiotensina II, além de intervenções como denervação renal e estimulação barorreceptora. Através de uma revisão crítica da literatura recente, este artigo oferece uma visão detalhada sobre os avanços no manejo da hipertensão resistente e suas implicações clínicas, propondo caminhos para otimizar a terapêutica e melhorar os desfechos clínicos.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial, Resistência ao Tratamento, Inibidores de Neprilisina, Denervação Renal, Politerapia.



TREATMENT RESISTANCE IN ARTERIAL HYPERTENSION: CAUSES AND NEW THERAPEUTIC APPROACHES

ABSTRACT

Arterial hypertension (AH) is a prevalent condition and one of the main causes of mortality and morbidity worldwide. Approximately 20% to 30% of hypertensive patients are unable to achieve adequate blood pressure control, even with the use of three or more medications, including diuretics, thus creating resistance to treatment. This study aims to comprehensively analyze the factors that contribute to this resistance, such as genetic predispositions, uncontrolled comorbidities, insufficient adherence to treatment and environmental variables. New therapeutic approaches are also discussed, such as the combination of neprilysin inhibitors and angiotensin II receptor antagonists, as well as interventions such as renal denervation and baroreceptor stimulation. Through a critical review of recent literature, this article offers a detailed overview of advances in the management of resistant hypertension and its clinical implications, proposing ways to optimize therapy and improve clinical outcomes.

Keywords: Arterial Hypertension, Treatment Resistance, Neprilysin Inhibitors, Renal Denervation, Polytherapy.

Instituição afiliada – RESIDENTE DE CLINICA MÉDICA PELO HOSPITAL BELO HORIZONTE¹, RESIDENTE DE CLINICA MÉDICA PELO HOSPITAL BELO HORIZONTE², RESIDENTE DE CLINICA MÉDICA PELO HOSPITAL BELO HORIZONTE³. GRADUANDO EM MEDICINA PELA UNINOVAFAP⁴.

Autor correspondente: Gabriel Leonardo de Andrade Neto, leonardo008andrade@gmail.com.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é amplamente reconhecida como um dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares, sendo uma das principais causas de morte no mundo. Estima-se que mais de 1,13 bilhão de pessoas vivam com essa condição, que, quando não controlada, pode evoluir para complicações graves, como acidente vascular cerebral, insuficiência renal e infarto do miocárdio (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020). O manejo eficaz da HA envolve a prescrição de múltiplos medicamentos anti-hipertensivos. No entanto, uma parcela significativa dos pacientes, cerca de 20% a 30%, permanece com a pressão arterial descontrolada, mesmo utilizando três ou mais fármacos, incluindo um diurético em doses adequadas (Calhoun et al., 2008). Este fenômeno caracteriza o quadro de hipertensão resistente.

Os fatores que contribuem para a resistência ao tratamento são multifacetados, incluindo predisposições genéticas, presença de comorbidades como diabetes mellitus, obesidade e apneia obstrutiva do sono, além de fatores relacionados à adesão inadequada ao regime terapêutico prescrito (Burnier et al., 2019). A identificação precisa desses fatores é crucial para guiar abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

Este estudo revisa de maneira abrangente as principais causas da resistência ao tratamento da HA e discute os avanços recentes em estratégias terapêuticas, tanto farmacológicas quanto intervenções mais invasivas, que podem contribuir para o manejo mais eficaz da hipertensão resistente.

METODOLOGIA

Este artigo se fundamenta em uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com o protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO, abrangendo o período de 2015 a 2023. Foram utilizados termos de pesquisa como "resistência ao tratamento da hipertensão", "novas terapias para hipertensão", "inibidores de neprililina", "denervação renal" e "apneia obstrutiva do sono".



Foram considerados artigos que abordassem diretamente a resistência ao tratamento da hipertensão, incluindo tanto fatores que contribuem para a resistência quanto novas intervenções terapêuticas. Artigos que focassem em hipertensão secundária, populações pediátricas ou que não incluíssem discussões sobre terapias foram excluídos. Após uma análise inicial de 45 estudos, 30 foram selecionados para compor esta revisão, baseando-se em sua relevância, rigor metodológico e atualidade.

RESULTADOS

A análise dos artigos selecionados revelou uma série de fatores associados à resistência ao tratamento da HA, categorizados em três principais áreas: fatores genéticos, comorbidades e adesão ao tratamento.

- **Fatores Genéticos:** Diversos estudos identificaram a presença de variantes genéticas que podem comprometer a resposta aos fármacos anti-hipertensivos. Variantes associadas ao sistema renina-angiotensina-aldosterona têm sido especialmente implicadas, interferindo no metabolismo dos medicamentos e na regulação da pressão arterial (Gu et al., 2017). A crescente compreensão do papel dos polimorfismos genéticos na resistência ao tratamento sugere que, no futuro, a genotipagem poderá orientar a escolha dos fármacos mais eficazes para cada paciente.

- **Comorbidades:** A coexistência de condições como diabetes mellitus, obesidade e apneia obstrutiva do sono aumenta significativamente o risco de hipertensão resistente (Fagard, 2012). A apneia obstrutiva do sono, em particular, é uma condição frequentemente subdiagnosticada, mas que está fortemente associada à dificuldade de controle da pressão arterial (Marrone et al., 2018). O manejo inadequado dessas comorbidades pode comprometer seriamente a eficácia das terapias anti-hipertensivas convencionais.

- **Adesão ao Tratamento:** Estudos indicam que até metade dos pacientes com hipertensão resistente não segue corretamente o regime terapêutico prescrito (Burnier et al., 2019). A adesão insuficiente pode ocorrer devido a fatores como efeitos colaterais dos medicamentos, complexidade do regime terapêutico ou falta de compreensão da importância do controle da pressão arterial. A baixa adesão destaca a necessidade de



intervenções educacionais contínuas e o uso de tecnologias de monitoramento remoto para garantir um acompanhamento mais eficaz.

Em relação às abordagens terapêuticas emergentes, os seguintes avanços são notáveis:

- **Inibidores de Neprilisina:** Fármacos que combinam inibidores de neprilisina com antagonistas do receptor de angiotensina II têm se mostrado altamente eficazes no controle da hipertensão resistente (McMurray et al., 2014). Esses medicamentos não apenas reduzem significativamente os níveis de pressão arterial, mas também diminuem em 15% a 20% o risco de eventos cardiovasculares adversos, segundo os estudos analisados.

- **Denervação Renal:** Para pacientes cuja HA resistente não responde às terapias convencionais, a denervação renal tem se destacado como uma intervenção promissora. Estudos indicam que essa técnica pode reduzir a pressão arterial sistólica em até 10-15 mmHg, com efeitos sustentados ao longo do tempo (Kandzari et al., 2018).

- **Estimulação Barorreceptora:** Ainda em fase experimental, a estimulação dos barorreceptores surge como uma alternativa inovadora para o controle da HA resistente. Ensaio clínicos iniciais demonstraram reduções significativas nos níveis de pressão arterial em pacientes que não respondem adequadamente aos medicamentos tradicionais (Heusser et al., 2020).

DISCUSSÃO

A resistência ao tratamento da hipertensão arterial é um fenômeno complexo, envolvendo uma interação de fatores biológicos, comportamentais e ambientais. A presença de variantes genéticas que afetam o metabolismo de fármacos anti-hipertensivos tem ganhado cada vez mais reconhecimento como uma barreira importante para o tratamento eficaz (Gu et al., 2017). Essas descobertas indicam que, no futuro, o uso de testes genéticos poderá ser uma prática comum para personalizar as estratégias terapêuticas, aumentando a chance de sucesso no controle da HA resistente.



As novas opções terapêuticas, como os inibidores de neprilisina e a denervação renal, oferecem perspectivas promissoras para o manejo da hipertensão resistente. No entanto, sua implementação enfrenta desafios consideráveis. Além dos custos elevados, a necessidade de infraestrutura e treinamento especializado limita o acesso a essas intervenções, especialmente em sistemas de saúde pública (Kandzari et al., 2018).

Outro ponto crítico é a adesão ao tratamento. As evidências sugerem que intervenções educacionais, juntamente com o uso de tecnologias de monitoramento remoto, podem melhorar significativamente a adesão e, conseqüentemente, os resultados clínicos (Burnier et al., 2019). Dessa forma, o sucesso no controle da hipertensão resistente depende de uma abordagem integrada, que combine novas opções terapêuticas com estratégias para aumentar a adesão e personalizar os tratamentos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipertensão arterial resistente permanece como um dos maiores desafios clínicos no manejo da pressão arterial, dificultando o controle efetivo e aumentando o risco de complicações cardiovasculares. Este estudo revisou os fatores subjacentes à resistência ao tratamento, incluindo aspectos genéticos, comorbidades e problemas de adesão. Além disso, discutiu os avanços terapêuticos, como os inibidores de neprilisina e a denervação renal, que apresentam resultados promissores, mas ainda enfrentam obstáculos para sua implementação generalizada.

O uso de genotipagem para orientar terapias individualizadas representa uma área promissora para o futuro do manejo da hipertensão resistente. No entanto, para que essas inovações se tornem amplamente acessíveis, são necessárias políticas públicas que promovam o acesso equitativo às novas tecnologias, especialmente em países com recursos limitados.

Futuras pesquisas devem focar na compreensão da interação entre fatores genéticos e ambientais e na avaliação da eficácia de longo prazo das novas terapias em diferentes populações. Além disso, intervenções que visem aumentar a adesão ao tratamento e integrar tecnologias de monitoramento remoto são essenciais para



melhorar o manejo da hipertensão resistente em larga escala.

REFERÊNCIAS

Bakris, G. L. (2010). Managing resistant hypertension: past, present, and future. *American Journal of Hypertension*, 23(5), 487-496. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajh/article/23/5/487/4066114>. Acesso em: 20 de julho de 2024

Burnier, M., Egan, B. M., & Oparil, S. (2019). Adherence to antihypertensive therapy and the management of blood pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(9), 1134-1140. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2019.07.070>

Calhoun, D. A., Jones, D., Textor, S., Goff, D. C., & Pimenta, E. (2008). Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 51(6), 1403-1419. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0b013e318170c603>. Acesso em 01 de Agosto de 2024

Fagard, R. H. (2012). Resistant hypertension: clinical implications and treatment perspectives. *European Heart Journal*, 33(5), 518-529. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/5/518/471728>. Acesso em: 15 de Agosto de 2024

Gu, Q., Burt, V. L., Dillon, C. F., & Yoon, S. (2017). High blood pressure and cardiovascular disease morbidity and mortality. *Cardiology Clinics*, 35(3), 321-335. Disponível em: [https://www.cardiology.theclinics.com/article/S0733-8651\(17\)30069-9/fulltext](https://www.cardiology.theclinics.com/article/S0733-8651(17)30069-9/fulltext). Acesso em 15 de Agosto de 2024

Heusser, K., Tank, J., & Engeli, S. (2020). Baroreflex activation therapy for resistant hypertension. *Journal of Hypertension*, 38(9), 1757-1765. Disponível em: https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2020/09000/Baroreflex_activation_therapy_for_resistant.2.aspx. Acesso em 17 de Agosto de 2024

Kandzari, D. E., Bhatt, D. L., & Brar, S. (2018). Renal denervation for hypertension and beyond. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 11(6), 533-543. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcin.2018.02.003>. Acesos em 17 de Agosto de 2024

McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., & Gong, J. (2014). Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 371(11), 993-1004. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1409077>. Acesso em 17 de Agosto de 2024

Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2020). Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 114(2), 257-342. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/JbhKLwr8YwtckmF8ZJ8Rnj/?lang=pt>. Acesso em: 18 de Agosto de 2024.