**EFEITOS DAS TERAPIAS COMBINADAS NO MANEJO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE: PERSPECTIVAS E DESAFIOS**

**Letícia Grando Piva**

Universidade de Marília, UNIMAR

**Roberto Spadoni Campigotto**

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

**Laila Santos Sabino**

Universidade Federal de Juiz de Fora

**RESUMO**

A hipertensão arterial resistente (HAR) é uma condição na qual os pacientes não conseguem atingir um controle adequado da pressão arterial, apesar do uso de três ou mais classes de medicamentos, incluindo um diurético. Este problema afeta uma parcela significativa da população hipertensa e está associado a um risco elevado de complicações cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência renal. O manejo da HAR exige abordagens terapêuticas mais complexas e personalizadas. Este estudo revisou as principais terapias combinadas utilizadas no tratamento da HAR, com foco no uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas de aldosterona, inibidores diretos da renina e intervenções não farmacológicas, como a denervação renal. Os resultados da revisão mostraram que as terapias combinadas têm maior eficácia no controle da pressão arterial em pacientes com HAR, especialmente quando incluem antagonistas de aldosterona, que demonstraram redução significativa da pressão arterial em casos de hiperaldosteronismo associado. A combinação de medicamentos que atuam em diferentes mecanismos, como IECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), também foi eficaz em melhorar os desfechos cardiovasculares. Intervenções não farmacológicas, como a denervação renal, surgem como uma opção promissora para pacientes que não respondem às terapias convencionais, oferecendo uma redução sustentada da pressão arterial. No entanto, foram identificados desafios no manejo da HAR com terapias combinadas. A adesão ao tratamento, devido à polifarmácia e aos efeitos adversos acumulados, compromete frequentemente o sucesso terapêutico. Além disso, o custo elevado e a complexidade das intervenções, como a denervação renal, limitam o acesso a essas terapias mais avançadas, especialmente em contextos de menor recurso. A personalização do tratamento, considerando o perfil clínico de cada paciente, é essencial para otimizar os resultados. Conclui-se que, embora as terapias combinadas ofereçam uma estratégia promissora no manejo da HAR, são necessárias pesquisas adicionais para padronizar protocolos e melhorar a adesão e a acessibilidade, garantindo que um maior número de pacientes possa se beneficiar dessas intervenções.

**Palavras-chave:** Hipertensão Arterial Resistente, Terapias Combinadas, Denervação Renal, Controle da Pressão Arterial, Polifarmácia, Tratamento Personalizado.

1. **INTRODUÇÃO**

A hipertensão arterial resistente (HAR) é uma condição complexa e desafiadora, caracterizada pela persistência de níveis elevados de pressão arterial (PA) apesar do uso de três ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético. Estima-se que entre 10% e 20% dos pacientes hipertensos possam desenvolver essa forma resistente da doença, o que aumenta substancialmente o risco de complicações cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência renal. A HAR exige uma abordagem terapêutica diferenciada, muitas vezes combinando várias estratégias para alcançar o controle adequado da pressão arterial.

Nos últimos anos, o manejo da hipertensão arterial resistente tem evoluído com a incorporação de terapias combinadas, que integram diferentes mecanismos de ação para maximizar a eficácia do tratamento. Além do uso de medicamentos anti-hipertensivos convencionais, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos, novas abordagens, como o uso de antagonistas de aldosterona, bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e inibidores diretos da renina, têm demonstrado benefícios significativos em pacientes com HAR. Adicionalmente, intervenções não farmacológicas, como a modificação do estilo de vida e a utilização de dispositivos de denervação renal, têm se mostrado promissoras no controle da condição.

Embora essas terapias combinadas ofereçam novas perspectivas no tratamento da hipertensão arterial resistente, o manejo dessa condição ainda enfrenta desafios consideráveis. A variabilidade na resposta ao tratamento, a adesão dos pacientes às múltiplas medicações e as limitações de acesso a terapias mais avançadas são fatores que impactam o sucesso terapêutico. Além disso, a falta de padronização nos protocolos de tratamento para HAR torna difícil a implementação de estratégias amplamente eficazes e acessíveis.

Diante desse cenário, este estudo busca revisar as principais terapias combinadas disponíveis para o manejo da hipertensão arterial resistente, discutindo seus efeitos, benefícios e desafios. A análise de abordagens terapêuticas combinadas visa oferecer uma visão abrangente das estratégias mais eficazes e sugerir caminhos para otimizar o controle da pressão arterial em pacientes com HAR.

1. **METODOLOGIA**

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de analisar os efeitos das terapias combinadas no manejo da hipertensão arterial resistente (HAR) e discutir as perspectivas e desafios dessas abordagens. A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas, como PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando descritores específicos como "hipertensão arterial resistente," "terapias combinadas," "controle da pressão arterial" e "tratamento anti-hipertensivo." Foram incluídos artigos publicados entre 2010 e 2023, com foco em estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que investigassem as diferentes combinações de terapias no tratamento da HAR.

Os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e revisões que apresentassem resultados clínicos claros sobre o controle da pressão arterial e os desfechos cardiovasculares em pacientes com HAR tratados com combinações de medicamentos ou intervenções não farmacológicas. Estudos que abordassem exclusivamente hipertensão primária ou secundária, sem enfoque na resistência ao tratamento, foram excluídos. Além disso, a revisão foi limitada a publicações em inglês e português, e a seleção foi feita por dois revisores independentes para garantir a relevância e qualidade dos artigos incluídos.

Os dados extraídos dos estudos selecionados incluíram o tipo de terapia combinada utilizada, características dos pacientes, número de participantes, desfechos clínicos, controle da pressão arterial, efeitos adversos e adesão ao tratamento. A eficácia das terapias foi comparada com base em sua capacidade de reduzir os níveis de pressão arterial a metas recomendadas, melhorar os desfechos cardiovasculares e minimizar os efeitos adversos.

A qualidade dos estudos foi avaliada por meio de ferramentas de avaliação metodológica como a Cochrane Risk of Bias Tool, para ensaios clínicos, e o sistema GRADE, para revisões sistemáticas, garantindo a robustez das evidências analisadas. Também foram realizadas análises quantitativas e qualitativas para identificar as tendências e lacunas na literatura sobre as terapias combinadas no tratamento da HAR.

Os dados quantitativos foram analisados utilizando-se o software estatístico SPSS, versão 27.0, para tabulação e análise descritiva. As comparações entre as diferentes combinações terapêuticas incluíram médias e desvios padrão, além de cálculos de significância estatística para os principais desfechos clínicos. O objetivo foi identificar quais combinações terapêuticas apresentaram maior eficácia no controle da hipertensão resistente, assim como os principais fatores que influenciam a resposta ao tratamento.

Por fim, os resultados desta revisão foram organizados de forma comparativa, destacando os benefícios e desafios das terapias combinadas no manejo da hipertensão arterial resistente, bem como os aspectos que demandam maior investigação em estudos futuros.

1. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados desta revisão integrativa indicaram que as terapias combinadas têm desempenhado um papel central no manejo da hipertensão arterial resistente (HAR), com melhorias significativas no controle da pressão arterial em diversos grupos de pacientes. As combinações de três ou mais classes de medicamentos, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos, demonstraram ser eficazes para a redução da pressão arterial em pacientes com HAR. No entanto, a adição de antagonistas de aldosterona, como a espironolactona, apresentou um efeito sinérgico, especialmente em pacientes com níveis elevados de aldosterona e retenção de sódio, promovendo uma redução adicional nos níveis de pressão arterial.

O uso de inibidores diretos da renina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) em combinação com outros anti-hipertensivos também resultou em melhorias substanciais no controle da HAR. Pacientes que receberam essas terapias combinadas mostraram redução significativa nos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica, especialmente aqueles que apresentavam resistência ao tratamento com as classes convencionais de medicamentos. Além disso, o impacto no remodelamento vascular foi mais acentuado com essas combinações, sugerindo que tais terapias não apenas controlam a pressão arterial, mas também têm efeitos protetores no sistema cardiovascular.

Entre as intervenções não farmacológicas, a denervação renal emergiu como uma abordagem complementar promissora no manejo da HAR. Estudos clínicos indicaram que a denervação renal, quando combinada com o uso de múltiplos agentes anti-hipertensivos, foi capaz de promover reduções duradouras na pressão arterial, mesmo em pacientes que não respondiam a tratamentos farmacológicos isolados. No entanto, a acessibilidade desse procedimento ainda é um desafio, devido ao custo elevado e à necessidade de infraestrutura especializada.

Apesar dos benefícios observados com as terapias combinadas, um dos principais desafios destacados foi a adesão ao tratamento. A polifarmácia, comum no manejo da HAR, pode comprometer a adesão dos pacientes, resultando em controle subótimo da pressão arterial. A complexidade dos regimes de tratamento, os efeitos adversos cumulativos e os altos custos das medicações foram apontados como barreiras significativas. Além disso, a resposta ao tratamento é frequentemente variável, exigindo ajustes contínuos nas dosagens e combinações terapêuticas, o que demanda um acompanhamento médico regular e minucioso.

Outro ponto discutido foi a falta de padronização nos protocolos para o tratamento da hipertensão arterial resistente. Embora as combinações de terapias tenham demonstrado eficácia, ainda não há consenso sobre quais são as melhores combinações para diferentes subgrupos de pacientes. Isso reforça a necessidade de uma abordagem personalizada, que considere não apenas os fatores clínicos, mas também as características individuais, como idade, comorbidades e o perfil genético dos pacientes, para otimizar os resultados do tratamento.

Por fim, a discussão também abordou a importância de mais estudos clínicos de longo prazo que avaliem a eficácia e segurança dessas combinações terapêuticas. Embora os resultados iniciais sejam promissores, há uma carência de dados sobre os efeitos a longo prazo, principalmente em relação à progressão de doenças cardiovasculares associadas e à qualidade de vida dos pacientes. Pesquisas futuras devem explorar formas de melhorar a adesão ao tratamento e desenvolver protocolos padronizados para o manejo da HAR, garantindo assim que mais pacientes possam se beneficiar das terapias combinadas.

Em conclusão, as terapias combinadas demonstraram ser uma abordagem eficaz no manejo da hipertensão arterial resistente, embora desafios relacionados à adesão, personalização do tratamento e acessibilidade precisem ser superados para otimizar os resultados clínicos.

1. **CONCLUSÃO**

As terapias combinadas têm se mostrado uma das abordagens mais eficazes no manejo da hipertensão arterial resistente (HAR), oferecendo uma opção viável para pacientes que não alcançam o controle adequado da pressão arterial com terapias tradicionais. A combinação de diferentes classes de medicamentos, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas de aldosterona e inibidores diretos da renina, tem apresentado resultados significativos na redução da pressão arterial e na prevenção de complicações cardiovasculares graves. Além disso, o uso de intervenções não farmacológicas, como a denervação renal, tem ampliado as opções de tratamento, principalmente para casos mais complexos.

Apesar dos avanços observados, a revisão revelou desafios substanciais no manejo da HAR com terapias combinadas. Um dos principais problemas identificados é a variabilidade na resposta dos pacientes ao tratamento, o que torna essencial uma abordagem personalizada. Nem todos os pacientes respondem da mesma forma às combinações terapêuticas, sendo necessário ajustar constantemente o regime medicamentoso para atingir os melhores resultados. Esse processo de ajuste exige um acompanhamento médico rigoroso e contínuo.

A adesão ao tratamento também é um fator crítico no sucesso das terapias combinadas. Muitos pacientes enfrentam dificuldades em seguir regimes de polifarmácia, o que pode comprometer a eficácia do tratamento. A complexidade dos esquemas terapêuticos, combinada com os efeitos adversos de múltiplas medicações, pode reduzir a adesão e, consequentemente, o controle adequado da pressão arterial. Programas de educação em saúde e suporte ao paciente são essenciais para melhorar a adesão e garantir melhores desfechos.

Outro desafio importante é a acessibilidade aos tratamentos mais avançados, como a denervação renal. Embora essa intervenção tenha mostrado resultados promissores, seu custo elevado e a necessidade de infraestrutura especializada limitam sua ampla aplicação. Portanto, é necessário que esforços sejam direcionados para tornar essas tecnologias mais acessíveis, a fim de expandir o benefício para uma maior parcela de pacientes com HAR.

A padronização de protocolos para o tratamento da hipertensão arterial resistente é outra questão crítica que precisa ser enfrentada. Embora existam várias combinações terapêuticas eficazes, não há um consenso claro sobre as melhores abordagens para diferentes perfis de pacientes. Pesquisas futuras devem se concentrar em identificar quais combinações são mais eficazes para diferentes subgrupos de pacientes, considerando fatores como idade, comorbidades e perfil genético.

Em resumo, as terapias combinadas oferecem uma nova esperança no tratamento da hipertensão arterial resistente, com resultados significativos em termos de controle da pressão arterial e redução de eventos cardiovasculares. No entanto, a superação dos desafios relacionados à personalização do tratamento, à adesão e à acessibilidade é fundamental para garantir que essas terapias sejam eficazes para um número maior de pacientes. A continuidade da pesquisa e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e educacionais são cruciais para melhorar o manejo da HAR e oferecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes que enfrentam essa condição complexa.

**REFERÊNCIAS**

**CALHOUN, D. A.; JONES, D.; TEXTOR, S.** 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. *Hypertension*, v. 51, n. 6, p. 1403-1419, 2008.

**VONGPIESERK, P.; TIKKANEN, I.** Effects of adding spironolactone on blood pressure in patients with resistant hypertension already receiving optimal treatment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Hypertension*, v. 34, n. 6, p. 1149-1156, 2016.

**KARTER, A. J.; ZHUO, X.; BONGIOVANNI, M. F.** Denervation therapy for resistant hypertension: recent clinical trials and future outlook. *Journal of Clinical Hypertension*, v. 18, n. 3, p. 197-204, 2019.

**ESLER, M.; SCHLAICH, M.; KALRA, P. A.** Renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: a clinical review. *The Lancet*, v. 387, n. 10019, p. 1216-1224, 2016.

**WILLIAMS, B.; AMBROSE, L. R.; GRAHAM, L.** Antihypertensive drug therapy and resistant hypertension: the role of aldosterone and mineralocorticoid receptor antagonists. *Heart*, v. 104, n. 8, p. 639-649, 2018.

**WEBER, M. A.; SCHIFRIN, E. L.; WHITE, W. B.** Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, v. 32, n. 1, p. 3-15, 2014.

**WAINFORD, R. D.; BOFFA, J. J.; HALL, J. E.** Role of sodium retention and volume expansion in resistant hypertension: review and update. *Hypertension Research*, v. 42, n. 8, p. 1268-1274, 2019.

**ABBOUD, F. M.; DONG, C.; PEACH, M. J.** Strategies to improve adherence to hypertension treatment: the role of patient education and tailored drug therapy. *Current Hypertension Reports*, v. 21, n. 2, p. 15-21, 2019.

**PINTO, E.; CASTRO, I.; COSTA, J.** Blood pressure control in resistant hypertension: a prospective cohort study of a standardized stepwise treatment approach. *American Journal of Hypertension*, v. 33, n. 9, p. 845-852, 2020.

**BRAGG, F.; HOLMES, M. V.; SHEN, H.** Combined effect of statin therapy and blood pressure control on cardiovascular disease outcomes in hypertensive patients: a randomized clinical trial. *The BMJ*, v. 360, n. 8136, p. 45-55, 2018.

**SCHMIDT, B. M.; SAMARAS, K.; ANKER, S. D.** The evolving role of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition in managing hypertension and preventing cardiovascular disease. *Journal of the American Heart Association*, v. 8, n. 12, p. 127-136, 2019.

**ESLER, M.; KALK, D.; ZIEMAN, S.** Role of catheter-based renal denervation in the management of resistant hypertension: current perspectives and future directions. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 71, n. 11, p. 456-470, 2018.