

I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente

First Brazilian Position on Resistant Hypertension

Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia pelos autores

Definição e epidemiologia

Definição

A Hipertensão Arterial Resistente (HAR) é definida quando a Pressão Arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético, ou quando em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos, mesmo com a PA controlada¹.

HAR verdadeira deve ser diferenciada da pseudoresistência, que ocorre em razão de não adesão ao tratamento, medidas inadequadas da PA, uso de doses ou esquemas terapêuticos não apropriados, ou presença do efeito do avental branco².

Controle da hipertensão arterial no Brasil e no mundo

A Hipertensão Arterial (HA) atinge em média 30% da população adulta, cerca de 1,2 bilhão no mundo³. No Brasil, 14 estudos populacionais (1994-2009), revelaram baixos níveis de controle da PA (19,6%)⁴.

O fato de o controle da HA ter duplicado nos Estados Unidos entre 1988-2008 (27,3% vs. 53,5%)⁵, e quintuplicado no Canadá entre 1992-2009 (13,2% vs. 64,6%)⁶, reflete importantes avanços na sua detecção e tratamento nesses países.

Incidência e prevalência de HAR

Daugherty e cols. demonstraram a incidência de 1,9% de HAR em seguimento por 18 meses de hipertensos que iniciaram o tratamento. Esse estudo envolveu uma grande *coorte* com diversidade étnica e levou em consideração a adesão ao tratamento, excluindo, dessa forma, a pseudoresistência⁷.

Embora a exata prevalência de HAR ainda não esteja estabelecida, estima-se que essa condição atinja 12-15%

Palavras-chave

Hipertensão / fisiopatologia; hipertensão / dietoterapia; pressão arterial, anti-hipertensivos / administração & dosagem; anti-hipertensivos / uso terapêutico; fatores de risco.

Correspondência: Weimar Sebba Barroso de Souza •

Rua 70, nº 250, apto. 1801, Ed. Lyon, Jardim Goiás. CEP 74810-350,

Goiânia, GO - Brasil

E-mail: wsebba@uol.com.br

Artigo recebido em 04/06/12; revisado em 04/06/12; aceito em 05/06/12.

dos hipertensos⁸. A análise dos dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) no período de 2003 a 2008 mostrou que 12,8% dos hipertensos em uso de anti-hipertensivos nos Estados Unidos foram certificados como HAR⁹. Egan e cols.¹⁰ destacaram que esses percentuais têm aumentado nos Estados Unidos.

Fatores relacionados à HAR

Tanto a hipertensão sistólica quanto a diastólica podem ser resistentes, sendo a primeira mais prevalente¹. Fatores causais incluem maior sensibilidade a sal, hipervolemia (decorrente de maior ingestão de sódio, nefropatia crônica ou inadequada terapêutica diurética), substâncias exógenas (anti-inflamatórios não hormonais, corticosteroides, contraceptivos orais, simpatomiméticos, quimioterápicos, antidepressivos, imunodepressores, descongestionantes nasais, anorexígenos, álcool e cocaína) e causas secundárias de hipertensão (com ênfase no aldosteronismo primário, apneia obstrutiva do sono, nefropatia crônica e estenose de artéria renal)^{11,12}.

São características predominantes nos pacientes com HAR: idade mais avançada, afrodescendentes, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda, diabetes melito, nefropatia crônica, síndrome metabólica, aumento da ingestão de sal e menor atividade física. Ressalte-se que o efeito do avental branco está presente em cerca de 30% dos pacientes com HAR^{1,13}.

Aspectos prognósticos

A HAR é uma entidade de difícil controle clínico associada a alto risco cardiovascular. A maioria dos estudos epidemiológicos que avaliaram o prognóstico da HAR apresenta limitações como falta de uniformidade na definição e informação dos fármacos em uso, incluindo casos de pseudo-hipertensão, além de tempo de seguimento insuficiente e não inclusão de jovens^{1,14}.

O prognóstico está associado especialmente aos seguintes fatores: exposição prolongada a níveis pressóricos elevados, aumento dos níveis pressóricos, danos em órgãos-alvo e excesso de mineralocorticoides (aldosterona), e consumo elevado de sódio¹⁵⁻¹⁷. Inúmeros estudos demonstram que a aldosterona é um marcador importante da gravidade da doença cardiovascular¹⁸.

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) é um importante marcador de prognóstico, especialmente a pressão noturna e a pressão de pulso de 24 horas^{14,19,20}.

Fluxograma de avaliação

A primeira etapa na investigação da hipertensão arterial resistente é a exclusão das causas de pseudoresistência, tais como técnica inadequada de aferição da PA, baixa adesão ao tratamento, pseudo-hipertensão e o efeito do avental branco¹ (Figura 1). A MAPA é o exame de eleição para confirmação do inadequado controle pressórico, porém, caso não disponível, a Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA) ou Automedida da Pressão Arterial (AMPA) pode colaborar^{13,21}.

Lesões em órgãos-alvo e comorbidades associadas devem ser investigadas pela realização de exames especializados, pois influenciam na estratificação de risco cardiovascular, e são marcadores de prognóstico^{22,23}.

Dentre as causas de pseudoresistência, a má adesão é o grande desafio. Inércia terapêutica, prescrição de doses insuficientes ou medicações não sinérgicas e má relação médico-paciente devem ser observadas, bem como a procura por agentes que possam interferir no controle pressórico. Caso a meta a ser atingida não seja alcançada em seis meses, a internação por curto período deve ser considerada²⁴.

Aproximadamente 30% a 50% dos pacientes subestimam sua ingestão de sódio. O impacto de sua restrição em resistentes está bem demonstrado e a dosagem da excreção

urinária de sódio em 24 horas deve ser realizada como controle¹⁶. O diagnóstico de hipertensão secundária deve ser exaustivamente buscado nos casos de hipertensão resistente.

Medida da pressão arterial

O uso de técnica acurada para a medida da PA é essencial para o diagnóstico preciso da HAR. O paciente deve estar sentado, em ambiente calmo, por cinco minutos antes da medida, com as costas apoiadas e o braço no nível do coração. Devem-se utilizar manguitos adequados à circunferência do braço (proporção largura/comprimento de 1:2, largura da bolsa de borracha do manguito correspondendo a 40% e comprimento a 80% da circunferência do braço, respectivamente)²⁵. Um mínimo de três leituras devem ser feitas em intervalos de pelo menos um minuto, e a média das duas últimas medições deve ser utilizada, caso a diferença seja inferior ou igual a 4 mmHg entre estas últimas. A PA deve ser medida em ambos os braços e o braço com as pressões mais elevadas deve ser usado para fazer medidas futuras. Caso a diferença entre os braços seja superior a 15 mmHg para a PA sistólica e/ou 10 mmHg para a PA diastólica, deve-se investigar doença vascular aterosclerótica²⁶. Medidas da PA nas posições supina e ereta devem ser realizadas nas avaliações de seguimento para avaliação de hipotensão ortostática.

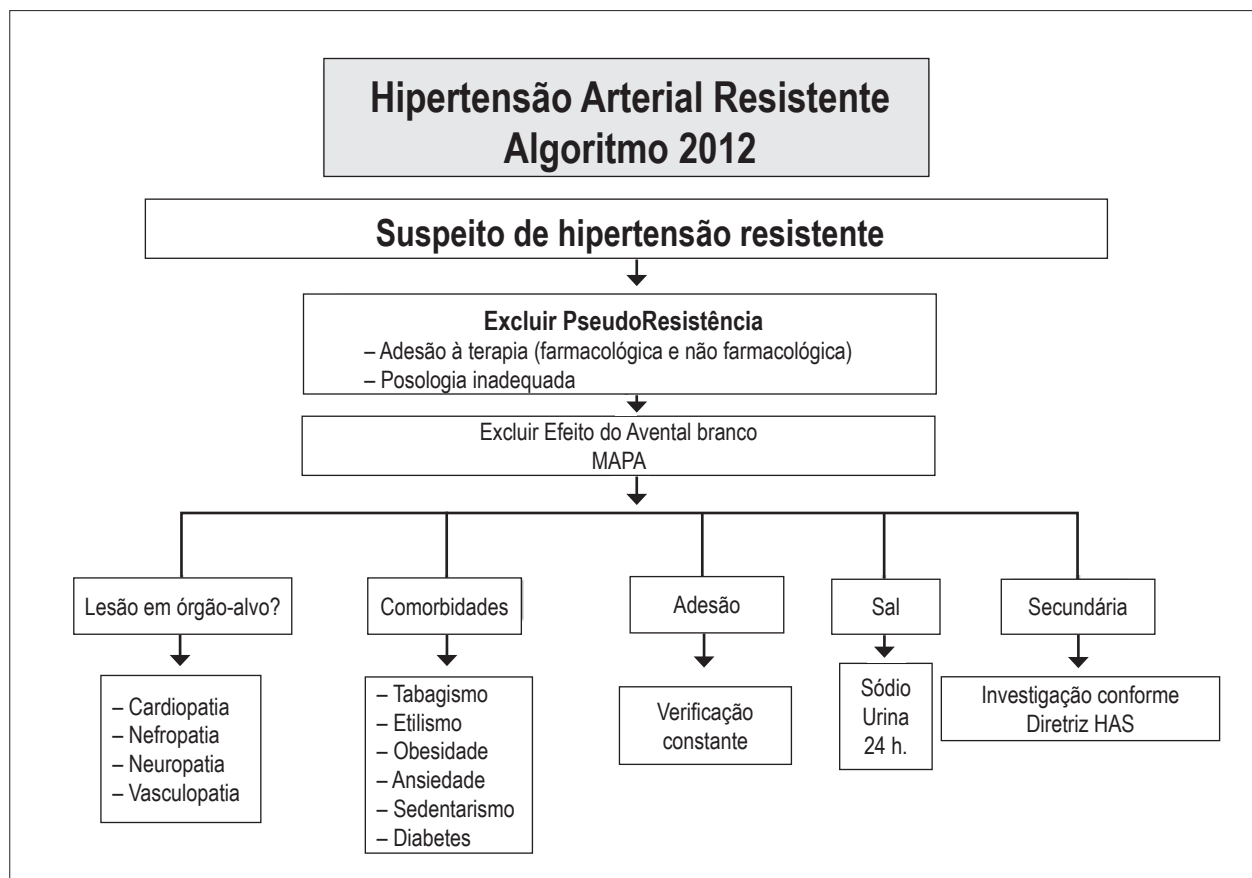


Fig. 1 – Fluxograma de avaliação da hipertensão arterial resistente

MAPA

A MAPA é uma ferramenta importante no diagnóstico de uma das principais causas de pseudorresistência, em que indivíduos supostamente fora da meta pressórica no consultório possuem MAPA normal. Essa diferença entre a medida da PA no consultório e a MAPA na vigília é denominada efeito do avental branco. Níveis pressóricos muito elevados podem ser uma limitação ao exame, por causa do desconforto do paciente. Nessas situações são alternativas a MRPA e a AMPA.

MRPA

A MRPA é o registro da pressão arterial por método indireto, com três medidas pela manhã e três à noite, por cinco dias⁴. Suas indicações são basicamente as mesmas da MAPA; porém, em pacientes com a PA muito elevada, a MRPA pode ser mais bem tolerada. Também é capaz de identificar o efeito do avental branco, e assim afastar ou confirmar a HAR.

AMPA

Trata-se da medida realizada geralmente no domicílio por pacientes ou familiares. A principal vantagem da AMPA é a possibilidade de obter uma estimativa mais real da PA, tendo em vista que os valores são obtidos no ambiente onde os pacientes vivem, desde que sejam utilizados equipamentos validados e calibrados. Na Tabela 1 encontra-se a relação dos valores da pressão considerados normais para a hipertensão e efeito do avental branco nas medidas de consultório, MAPA, MRPA e AMPA.

Lesões em órgãos-alvo**Alterações vasculares e cerebrais**

As alterações vasculares podem estar presentes nas fases iniciais da doença hipertensiva. A HAR se associa com grau mais acentuado de disfunção vascular, avaliada por vasodilatação dependente do endotélio e biomarcadores séricos, podendo justificar a ausência de descenso noturno e maior pressão de pulso durante a MAPA^{27,28}. Existe íntima relação entre altos níveis de PA, disfunção endotelial e maior rigidez vascular em hipertensos resistentes, demonstrado por redução na vasodilatação mediada pelo fluxo e velocidade de onda de pulso elevada. Nessa população também são observados maiores níveis de aldosterona^{29,30}.

O sistema nervoso pode ser afetado precocemente na HAR, e é o órgão que melhor se beneficia com o controle

adequado da PA. As alterações vasculares são universais e os vasos cerebrais são comprometidos relativamente cedo no processo hipertensivo. As anormalidades microvasculares na retina são um espelho do que está ocorrendo no cérebro. Por meio da análise retiniana podemos encontrar microaneurismas, hemorragias, exudatos duros e moles, cruzamentos arteriovenosos patológicos e espessamento arterial.

As estenoses de carótidas, aterosclerose intracranial e do arco aórtico, além da lesão cardíaca, podem ser responsáveis por fenômenos isquêmicos ou tromboembólicos. A hipertensão não controlada, com o tempo, pode levar aos pequenos aneurismas cerebrais que podem romper, levando a hemorragias subaracnoideas ou intracerebrais de grande magnitude³¹. Os infartos lacunares são pequenos, em geral inferiores a 2,0 cm de diâmetro, resultantes de obstruções de pequenos vasos perfurantes, podendo ser responsáveis por demência progressiva.

Alterações cardíacas

A principal lesão no coração dos pacientes com HAR é a Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE). No Brasil, a prevalência de HVE diagnosticada por ecocardiograma em indivíduos com HAR é de 83,3%³². Nesses pacientes, alterações eletrocardiográficas com inversão de onda T e depressão do segmento ST nas derivações V₅ e V₆ levam a um pior prognóstico^{33,34}. HVE é um importante fator de risco independente para a morbidade e mortalidade cardiovascular, acrescentando risco 1,5 vez maior para os indivíduos portadores dessa lesão³⁵. Predispõe ao aparecimento de insuficiência cardíaca, taquiarritmias ventriculares, acidente vascular encefálico isquêmico ou embólico e fibrilação atrial. Na HVE ocorre diminuição da reserva coronariana, endurecimento arterial e disfunção endotelial, ocorrendo significativa isquemia miocárdica. Esses indivíduos, por apresentarem disfunção endotelial macrovascular e microvascular, devem ter valorizado os sintomas de dor torácica mesmo quando a cinecoronariografia não apresenta evidência de doença coronariana relevante³⁶.

Alterações renais

As lesões renais ocorrem precocemente e são comuns, com alterações hemodinâmicas secundárias à perda de massa glomerular, mas que determinam hipertrofia e hiperfiltração dos néfrons residuais normais.

Anefroesclerose hipertensiva nominada “benigna” se caracteriza por arteriosclerose e arteriolosclerose, hialinose, lesões túbulo-intersticiais e a glomerulosclerose segmentar

Tabela 1 - Valores da PA em mmHg no consultório, MAPA, MRPA e AMPA que caracterizam valores de normalidade e o efeito avental branco

	Consultório	MAPA vigília (média)	MRPA	AMPA
Normotensão	< 140/90	≤ 130/85	≤ 130/85	≤ 130/85
Hipertensão	≥ 140/90	> 130/85	> 130/85	> 130/85
Efeito do avental branco	Diferença entre a medida da PA no consultório a medida da MAPA na vigília (ou na MRPA)			

focal e global³⁷. Por outro lado, a hiperplasia miointimal e necrose fibrinoide são descritas como comemorativas da lesão provocada pela hipertensão maligna³⁷.

Vários são os fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da nefrosclerose hipertensiva: Idade superior a 50 anos, sexo masculino, predisposição genética e étnica (afrodescendentes), duração e gravidade da HA, baixo nível socioeconômico, intensidade da proteinúria, grau de disfunção renal, dislipidemia; além de outros agressores: fumo, excesso de sal e proteínas na dieta, uso de anti-inflamatórios não hormonais, antibióticos e de outros agentes nefrotóxicos³⁸.

Fenótipo do hipertenso resistente

A idade avançada é um dos principais fatores relacionados à dificuldade de se atingir as metas para a PA sistólica. Paralelamente a essa observação, o estudo de Framingham encontrou correlação entre dificuldade de controle da PA e presença de níveis basais elevados de pressão sistólica³⁹. A HVE e a obesidade são também fortes preditores de insucesso no controle da HA, sendo este último mais associado à dificuldade de controle da pressão arterial diastólica. As altas taxas de ingestão de sódio¹⁸, doença renal crônica (ritmo de filtração glomerular ≤ 60 mL/min), diabetes, afrodescendentes, completam o quadro de características clínicas associadas à dificuldade de controle da PA¹. Outras condições vêm sendo associadas, tais como: a) presença de lesões silenciosas e precoces em órgãos-alvo como a microalbuminúria^{23,40,41}, a HVE^{42,43}, a síndrome da apneia obstrutiva do sono⁴⁴⁻⁴⁶ e a síndrome metabólica⁴⁷. Embora para as duas últimas condições, relações entre causa e efeito com a HAR ainda não estejam totalmente definidas, alguns estudos têm apontado mecanismos comuns entre obesidade, síndrome metabólica, diabetes, distúrbios do sono e atividade inflamatória em hipertensos, de uma forma geral^{48,49}. É comum a associação entre o teste de *screening* positivo para hipercortisolismo com diabetes, idade avançada e padrão *non-dipper* em uma população de hipertensos resistentes⁵⁰. Além disso, pacientes com HAR com diabetes tipo 2 apresentam maior grau de disfunção autonômica associada a níveis mais elevados de índice de massa corporal e níveis plasmático reduzidos de adiponectina⁵¹. A presença de níveis plasmáticos elevados de aldosterona tem sido apontada como relevante para o insucesso do controle da PA⁵².

Hipertensão secundária

Não há dados que indiquem a real prevalência de causas secundárias entre indivíduos com hipertensão resistente. Entretanto, é notadamente maior a probabilidade de ocorrência de causas secundárias entre portadores de hipertensão grave e/ou de difícil controle. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), Aldosteronismo Primário (AP), Doença Parenquimatosa Renal crônica (DPR), Hipertensão Renovascular (HRV), Feocromocitoma (FEO), Síndrome de Cushing (SC), Coarctação de Aorta (CoA), distúrbios da tireoide e uso de alguns fármacos que alteram a pressão

arterial, drogas ilícitas e abuso de álcool são as formas secundárias mais comuns de hipertensão resistente. A SAOS é altamente prevalente e, em nosso meio, foi encontrada em 64% dos pacientes com hipertensão resistente⁵³. Foi observada uma prevalência de 20% de AP na população de hipertensos resistentes⁵⁴. HRV aterosclerótica está presente em 12,5% dos pacientes hipertensos resistentes com idade acima de 50 anos⁵⁵. O FEO se associa a quadro clínico de hipertensão arterial paroxística (30% dos casos) ou resistente com ou sem paroxismos em 50% a 60% dos casos⁵⁶. A possibilidade de uma causa secundária constitui um dos pontos fundamentais da avaliação do hipertenso. Na HAR, entretanto, deve-se dar maior ênfase à pesquisa de causas secundárias, assim como à propedêutica específica em casos suspeitos. A Tabela 2 mostra as principais causas de hipertensão secundária, a sintomatologia sugestiva e os principais métodos diagnósticos para a pesquisa dessas condições.

Medidas não farmacológicas

O uso de medidas não farmacológicas é de grande importância no tratamento da HAR¹. Apesar do pequeno número de estudos avaliando a eficácia dessas medidas, elas já se mostraram eficazes no tratamento de pacientes hipertensos em geral e seu benefício parece ser maior em hipertensos graves do que naqueles com hipertensão leve/moderada. Dessa forma, pacientes com HAR devem ser orientados quanto à importância da redução de sal na dieta, perda de peso, prática de exercícios físicos regulares e moderação no consumo de álcool^{1,4}.

Restrição de sal: a ingestão elevada de sódio na dieta comprovadamente contribui para a resistência à terapia anti-hipertensiva. Pacientes idosos, afrodescendentes ou com função renal diminuída são especialmente mais sensíveis ao sal. Apesar de a dieta hipossódica reduzir moderadamente (3,7-7,0/0,9-2,5 mmHg) a PA em pacientes hipertensos em geral⁵⁷⁻⁶⁰, aqueles com HAR são particularmente sal-sensíveis. Um estudo que comparou os efeitos da dieta hipossódica em hipertensos resistentes mostrou que uma dieta contendo aproximadamente 2,5 g de sal/dia é capaz de reduzir a PA em até 23,0/9,0 mmHg. Este estudo demonstra que a redução no consumo de sal (3,0-4,0 g de sal/dia) é imprescindível no manejo de pacientes com HAR. É importante ressaltar a dificuldade de se alcançar a redução do sal na dieta para os valores recomendados⁶¹.

Álcool: existe relação direta entre a quantidade de álcool consumida e os níveis pressóricos, de tal forma que o consumo excessivo de álcool contribui de forma importante para a dificuldade no controle da PA⁶². Homens que consomem quantidade excessiva de álcool (≥ 4 doses/dia) têm 50% mais chance de apresentar PA fora da meta⁶³. Aguilera e cols.⁶⁴ avaliaram o efeito da abstinência de álcool sobre a PA em bebedores inveterados, e verificaram uma redução média de 7,2 e 6,6 mmHg, respectivamente na PA sistólica e diastólica de 24 horas⁶⁴. No mesmo estudo, a prevalência de hipertensão entre os participantes diminuiu de 42% para 12%. Recomenda-se moderação no consumo de álcool (≤ 20 g de etanol ou 2 doses por dia) ou abstinência total para os bebedores inveterados.

Tabela 2 – Principais causas de hipertensão secundária, sintomas e sinais, exames de rastreamento inicial e de confirmação diagnóstica

Causa	Achados clínicos sugestivos	Exames de rastreamento	Propedêutica avançada
SAOS	Roncos, episódios de apneia no sono, sonolência diurna, obesidade, pescoço curto	Questionário de Berlim, escala de sonolência de Epworth	Polissonografia (índice de apneia-hipopneia > 5 eventos/hora)
Aldosteronismo Primário	Hipocalcemia espontânea ou induzida por diuréticos, parestesias	Relação aldosterona/ renina > 30 (Renina < 1 e Aldo > 12)	Tomografia computadorizada (nódulo ou hiperplasia), teste com fludrocortisona, teste de infusão salina, dosagem de aldosterona em veias adrenais por cateterização
Doença Renal Crônica	Edema facial, hálito urêmico, anemia, presença de diabetes ou história familiar de nefropatia	Creatininemia, ritmo de filtração glomerular estimado por fórmulas (<60 mL/min), microalbuminúria, proteinúria,	Ultrassom renal (sinais de nefropatia parenquimatosa)
Hipertensão renovascular	Sopro abdominal, elevação > 30% de creatinina com uso de IECA, BRA ou IDR; hipertensão em jovens ou idosos	Doppler de artérias renais (pico velocidade \geq 150 cm/s; relação velocidade renal/aorta \geq 3), angiogramografia/ angioressonância de artérias renais	Arteriografia renal (lesão acima de 60% / gradiente translesional > 20 mmHg)
Síndrome de Cushing	Fácies de lua, giba, estrias violáceas, obesidade central, hirsutismo	Cortisol urinário de 24 horas, teste de supressão de cortisol plasmático após baixa dose de dexametasona (<i>overnight</i>), cortisol salivar noturno	Tomografia computadorizada de adrenais e/ou ressonância magnética de hipófise
Feocromocitoma	Cefaleia, palpitações, sudorese, taquicardia, hipotensão ortostática, síncope	Metanefrinas plasmáticas, metanefrinas urinárias, catecolaminas plasmáticas	Ressonância magnética de adrenais, cintilografia com MIBG, PET scan
Coarctação da aorta	Redução de pulsos em pernas, diferença de pressão maior que 20 mmHg entre braços e pernas, sopro em dorso.	Angiorressonância magnética da aorta, ecocardiograma	Aortografia
Hipertireoidismo e hipotireoidismo	Taqui/bradicardia ou, aumento da sensibilidade ao calor/frio, mixedema, diarreia ou constipação, alterações menstruais	TSH, T4 livre	Ultrassom de tireoide
Substâncias que podem elevar a elevação da pressão arterial			
Investigar uso de: analgésicos não narcóticos, anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, agentes simpaticomiméticos (descongestionantes, anorexígenos, cocaína), estimulantes (metilfenidato, dexmetilfenidato, dextroamfetamina, anfetamina, metanfetamina, modafinil), álcool, contraceptivos orais, ciclosporina, eritropoína, alcaçuz, ervas (ephedra, mahuang)			

SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono; IECA: inibidor de enzima de conversão; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; IDR: inibidor direto da renina; TSH: hormônio tireostimulante.

Diminuição do peso: a obesidade está associada com a estimulação do sistema nervoso simpático, retenção de sal e apneia obstrutiva do sono^{1,4}. Dessa forma, associa-se à elevação dos níveis pressóricos e à resistência ao tratamento anti-hipertensivo, e a diminuição do peso reduz a PA de forma significativa. Pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) \geq 30 kg/m² têm chance 50% maior de apresentar PA não controlada do que aqueles com IMC normal (< 25 kg/m²)⁶⁵. Um estudo transversal com 45.125 pacientes revelou que, quando comparados àqueles com IMC normal, pacientes com IMC > 40 kg/m² apresentavam risco três vezes maior de requerer o uso de três anti-hipertensivos e cinco vezes maior de necessitar de quatro fármacos para controle adequado da PA⁶⁶. Assim, a perda de peso deve ser sempre buscada em indivíduos com HAR que apresentem sobrepeso ou obesidade.

Atividade física: os dados disponíveis apontam para um claro efeito benéfico da prática regular de atividade física na redução da PA^{1,67}. A prática de exercícios físicos aeróbicos

tem efeito direto na redução da pressão arterial e melhora o perfil metabólico. Exercícios resistidos também parecem exercer efeito benéfico sobre a pressão arterial, devendo complementar as atividades aeróbicas^{4,67}. Dessa forma, pacientes hipertensos resistentes devem ser encorajados a realizar atividade física leve a moderada após avaliação médica. A sessão de treinamento não deve ser iniciada se as pressões arteriais sistólica e diastólica estiverem acima de 160 e/ou 105 mmHg, respectivamente.

Tratamento medicamentoso

O objetivo do tratamento medicamentoso da HAR é a redução do risco cardiovascular. Para isso preconiza-se atingir a meta pressórica da PA de consultório de 130/80 mmHg, na MAPA 24h 125/75 (ideal), podendo ser tolerável 130/80 mmHg e MRPA 130/80 mmHg^{13,19}.

A verificação do esquema anti-hipertensivo em relação

às combinações medicamentosas e sua posologia, para a otimização adequada, corrigindo sub-doses ou falta de adesão, bem como a investigação da utilização de outras classes de fármacos que possam interferir na eficácia anti-hipertensiva, deve sempre ser observada para a confirmação diagnóstica da HAR¹.

O racional na escolha de um esquema de fármacos anti-hipertensivos é o bloqueio de todos os possíveis mecanismos envolvidos na elevação pressórica. A combinação de um fármaco que bloqueie o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), podendo ser utilizado um Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) ou Bloqueador do Receptor AT1 da Angiotensina II (BRA), associado a um Antagonista dos Canais de Cálcio (ACC) dihidropiridínico de ação prolongada e um diurético tiazídico, costuma ser bastante eficaz e com boa tolerância clínica. Essa é considerada a melhor combinação tripla, a mais eficaz e sinérgica na busca da meta pressórica preconizada^{68,69}. A utilização de um inibidor da renina como fármaco que bloqueie o SRAA tem menor evidência na proteção cardiovascular.

A expansão volumétrica parece ser o mecanismo fisiopatológico mais frequente nessa população. Diuréticos tiazídicos de ação prolongada são recomendados. A clortalidona, por ter uma potência anti-hipertensiva maior que a hidroclorotiazida, e uma meia-vida plasmática estimada entre 45 e 60 horas, é preferencialmente recomendada para os portadores de HAR com função renal preservada¹. Os diuréticos de alça estarão indicados se o *clearance* de creatinina for inferior a 30 mL/min. Pela sua curta duração de ação, entre 3 e 6 horas, se recomenda sua utilização em duas tomadas diárias.

Várias classes de fármacos anti-hipertensivos concorrem à posição de quarto fármaco, sem que até o momento tenha sido realizado qualquer estudo comparativo entre eles que demonstre superioridade, tanto em potência anti-hipertensiva quanto em proteção cardiovascular. A adição de bloqueadores dos receptores mineralocorticoides ao tratamento medicamentoso convencional é a estratégia de quarto fármaco com maior evidência e reduz a PA de forma significativa em pacientes com HAR. Em um subestudo do ASCOT, os participantes que terminaram o estudo e não tiveram a PA controlada com três agentes anti-hipertensivos receberam espironolactona (média 25 mg) como quarto medicamento. Após seguimento médio de 1,3 ano, a PA sistólica e a diastólica reduziram 21,9 e 9,5 mmHg, respectivamente. A redução pressórica com a espironolactona ocorre independentemente da relação aldosterona/atividade plasmática da renina⁷⁰.

A escolha de medicamentos adicionais à combinação quádrupla é empírica e deve ser individualizada^{4,71} (Figura 2). A internação não é recomendada para a investigação da HA secundária ou otimização terapêutica, porém é uma estratégia que pode ser utilizada quando disponível, se após seis meses de otimização terapêutica não se tenha a meta pressórica preconizada, sendo uma alternativa de verificação da adesão e restrição de sódio.

Embora não tenhamos evidência da redução do risco cardiovascular, a cronoterapia é uma estratégia coadjuvante em pacientes em uso de três fármacos e que estejam com a PA fora de controle antes da associação de um quarto agente, pode-se utilizar a administração de um ACC no período noturno⁷². Com essa estratégia

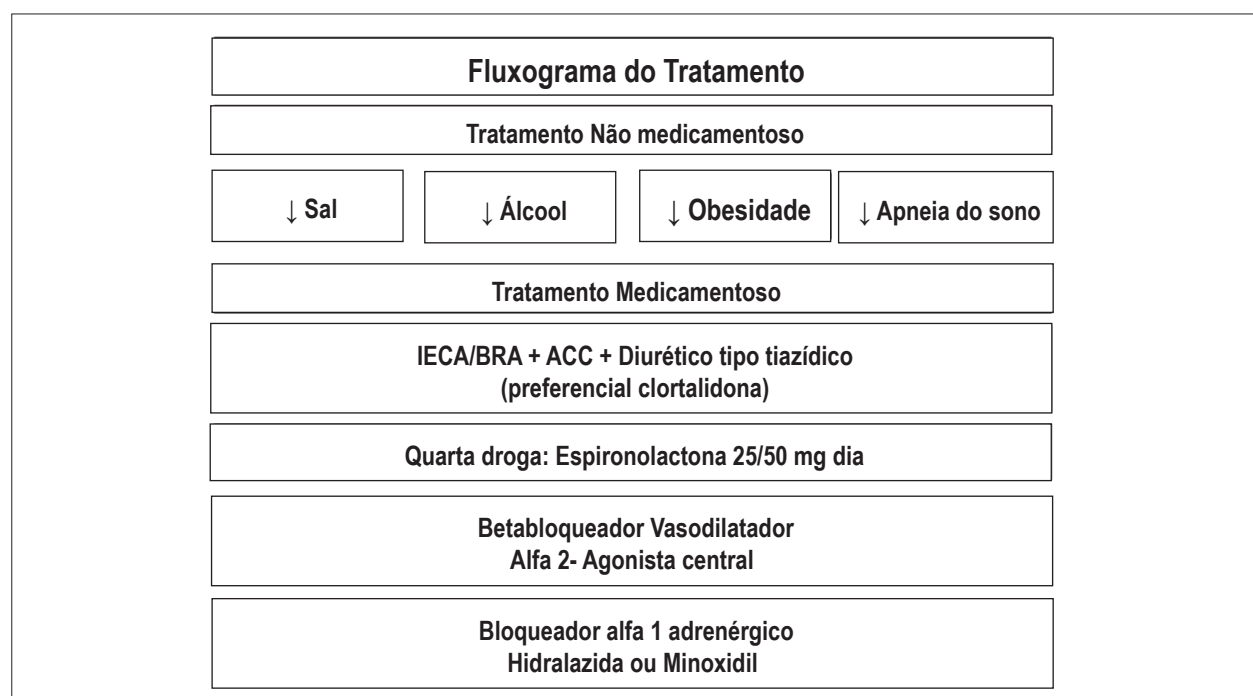


Fig. 2 – Fluxograma do tratamento da HAR.

foi demonstrado eficácia na implementação da redução pressórica e do descenso do sono.

A adesão pode ser implementada com a simplificação do esquema terapêutico pela utilização de combinações medicamentosas fixas. Mesmo que a meta pressórica não seja atingida, devemos perseguir o valor pressórico mais próximo possível do objetivo preconizado.

Novos tratamentos

A falta de evidências sobre a melhor terapêutica na HAR levou ao desenvolvimento de novos tratamentos que estão sendo testados, prioritariamente, em pacientes com má resposta ao tratamento inicial farmacológico.

Estimulação direta do seio carotídeo

O aumento do tônus simpático e a diminuição do tônus parassimpático elevam a resistência vascular periférica, a retenção de sódio, reduzem o fluxo renal e o metabolismo da glicose, além de contribuírem negativamente para o remodelamento miocárdico⁷³. A estimulação crônica de barorreceptores pode exercer efeito benéfico sobre a pressão arterial.

The RheosBaroreflexActivationTherapy System é um dispositivo programável tipo marca-passo implantado cirurgicamente e constituído por um gerador de impulsos. O ensaio clínico RheosPivotalTrial não detectou benefícios significativos com esse sistema e são aguardados novos estudos que mostrem o benefício do dispositivo⁷⁴.

Denervação simpática renal

Os nervos simpáticos renais contribuem para o aparecimento e manutenção da hipertensão, e a atividade simpática renal está exacerbada em hipertensos. A ablação simpática endovascular renal foi avaliada em série de casos de pacientes com HAR. Em dois anos, verificou-se uma redução de 32 mmHg e 14 mmHg nas PAS e PAD, respectivamente, com taxa de complicações muito baixa⁷⁵. No estudo Symplicity-2, em seis meses a diferença na queda pressórica entre os grupos foi de 33 mmHg e 11 mmHg nas PAS e PAD, respectivamente. No grupo de intervenção, 84% dos pacientes tiveram uma redução de pelo menos 10 mmHg, enquanto no grupo controle, essa proporção foi de 35%. Não foram descritas complicações maiores relacionadas ao procedimento. Esses achados mostram que a ablação endovascular da artéria renal é um procedimento promissor no contexto de HAR, porém ainda faltam estudos que mostrem a possibilidade de reprodução dos resultados e a melhor divulgação da técnica.

Uso de pressão positiva contínua (CPAP)

Os efeitos da CPAP na HAR foram testados em ensaio clínico com 75 pacientes que tiveram a sua condição de HAR confirmada por MAPA e que apresentavam índice apneia-hipopneia (AIH) $\geq 15/h$ ⁷⁶. Após três meses de seguimento,

apenas a PAD 24h reduziu significativamente no grupo tratado com CPAP ($4,9 \pm 6,4$ mmHg vs. $0,1 \pm 7,3$ mmHg no controle). O efeito anti-hipertensivo foi mais acentuado naqueles que toleraram mais que 5,8 h diárias de CPAP. O conjunto das evidências sobre o efeito anti-hipertensivo da CPAP e os resultados desse ensaio realizado em HAR indicam que essa opção pode ser tentada como tratamento auxiliar em pacientes com IAH maior que 15/h e, especialmente, naqueles que toleram a sua utilização em períodos maiores que 5 h/dia.

Lista completa dos autores:

Alexandre Alessi (Universidade Federal do Paraná), Andrea Araújo Brandão (Universidade do Estado do Rio de Janeiro), Antonio Coca (School of Medicine, University of Barcelona, Spain), Antonio Cordeiro (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia), Armando da Rocha Nogueira (Universidade Federal do Rio de Janeiro), Audes Feitosa (Hospital Dom Helder Câmara), Celso Amodeo (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia), Cibele Rodrigues (Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – PUC/SP), David Calhoun (University of Alabama, Birmingham, USA), Eduardo Barbosa (Liga de Combate à Hipertensão de Porto Alegre), Eduardo Pimenta (Endocrine Hypertension Research Centre, University of Queensland, Australia), Elizabeth Muxfeldt (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro), Fernanda Consolin-Colombo (INCOR), Gil Salles (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro), Guido Rosito (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre), Heitor Moreno Jr. (Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas), Jose Fernando Vilela Martin (Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto), Juan Carlos Yugar (Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto), Luiz Bortolotto (INCOR), Luís Cesar Nazário Scala (Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso), Márcio de Souza (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia), Marco Antonio Mota Gomes (Faculdade de Medicina de Alagoas-UNCISAL), Marcus Bolivar Malachias (Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais), Miguel Gus (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), Oswaldo Passarelli Jr. (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia), Paulo César Veiga Jardim (Universidade Federal de Goiás), Paulo Roberto Toscano (Universidade do Estado do Pará), Ramiro Sanchez (Fundación Favaloro, Universidad “Dr René G Favaloro”, Buenos Aires, Argentina), Roberto D. Miranda (Universidade Federal de São Paulo), Rui Póvoa (Universidade Federal de São Paulo), Weimar Kunz Sebba Barroso (Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Goiás)

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- 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. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
- Sander GE, Giles TD. Resistant hypertension: concepts and approach to management. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(5):347-55.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22(1):11-9.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303(20):2043-50.
- McAlister FA, Wilkins K, Joffres M, Leenen FH, Fodor G, Gee M, et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ*. 2011;183(9):1007-13.
- 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.
- Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence and prognosis. *Circulation*. 2012;125(13):1594-6.
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57(6):1076-80.
- 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.
- Pimenta E, Calhoun DA. Treatment of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2010;28(11):2194-5.
- Pimenta E. Update on diagnosis and treatment of resistant hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(4):215-27.
- 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.
- 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.
- Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens*. 2004;22(11):2217-26.
- Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Aban I, Oparil S, et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008;51(2):339-44.
- Pimenta E, Gordon RD, Ahmed AH, Cowley D, Leano R, Marwick TH, et al. Cardiac dimensions are largely determined by dietary salt in patients with primary aldosteronism: results of a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2813-20.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
- Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2340-6.
- Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension*. 2010;56(5):824-30.
- White WB. Ambulatory blood pressure monitoring as an investigative tool for characterizing resistant hypertension and its rational treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(1 Suppl1):25-30.
- Cittadino M, Goncalves de Sousa M, Ugar-Toledo JC, Rocha JC, Tanus-Santos JE, Moreno H Jr. Biochemical endothelial markers and cardiovascular remodeling in refractory arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2003;25(1):25-33.
- Salles GF, Cardoso CR, Pereira VS, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of a reduced glomerular filtration rate and interaction with microalbuminuria in resistant hypertension: a cohort study. *J Hypertens*. 2011;29(10):2014-23.
- Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162(4):413-20.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations of blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):697-716.
- Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JLL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9819):905-14.
- de la Sierra A, Larrousse M, Oliveras A, Armario P, Hernández-Del Rey R, Poch E, et al. Abnormalities of vascular function in resistant hypertension. *Blood Press*. 2012;21(2):104-9.
- Muxfeldt ES, Fiszman R, Castelpoggi CH, SallesGF. Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: which correlates better with arterial stiffness in resistant hypertension? *Hypertens Res*. 2008;31(4):607-13.
- Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens*. 2011;25(9):532-8.
- Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press*. 2012;21(1):31-8.
- Sierra C, López-Soto A, Coca A. Connecting cerebral white matter lesions and hypertensive target organ damage. *J Aging Res*. 2011;2011:438978.
- Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit*. 2003;8(5):181-5.
- Salles C, Cardoso C, Nogueira AR, Bloch K, Muxfeldt E. Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2006;48(3):437-42.
- Salles GF, Cardoso CRL, 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.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322(22):1561-6.
- Lonnabaken MT, Rieck AE, Gerdtts E. Contrast stress echocardiography in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:33.

37. Kashgarian M. Hypertensive disease and kidney structure. In: Laragh JH, Brenner BM. (eds). *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 433-43.
38. Toto RB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int*. 2003;64(6):2331-41.
39. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393-404.
40. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(11):2063-70.
41. Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):199-204.
42. Salles GF, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;50(4):723-8.
43. 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.
44. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62.
45. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135-9.
46. 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.
47. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(5):401-9.
48. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):776-83.
49. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr*. 2009;4(2):89-95.
50. Martins LC, Conceição FL, Muxfeldt ES, Salles GF. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(5):967-73.
51. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Consolin-Colombo F, Figueiredo MJ, et al. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:24.
52. Ubaid-Girioli S, Adriana de Souza L, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Ferreira-Melo S, Coelho OR, et al. Aldosterone excessor escape: treating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(5):245-52.
53. 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.
54. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40(6):892-6.
55. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derck FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(14):1007-14.
56. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):92-102.
57. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III--Analysis of data from trials of salt reduction. *BMJ*. 1991;302(6780):819-24.
58. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1996;275(20):1590-7.
59. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens*. 2002;16(11):761-70.
60. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(2 Suppl):643S-651S.
61. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
62. Wildman RP, Gu D, Muntner P, Huang G, Chen J, Duan X, et al. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. *J Hypertens*. 2005;23(4):737-43.
63. de Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, Larabi L, Lauwers-Cancès V, Maître A, et al. Socioeconomic inequalities in hypertension prevalence and care: the IHPAF Study. *Hypertension*. 2002;39(6):1119-25.
64. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999;33(2):653-7.
65. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36(4):594-9.
66. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):904-10.
67. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2011;58(5):950-8.
68. Bortolotto LA, Malachias MVB, Passarelli Jr O, Póvoa R. Combinações de fármacos anti-hipertensivos na prática clínica. São Paulo: Segmento Farma; 2010. p. 89-100.
69. Mancia G, Laurent S, Rosei-Agabiti E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al.; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
70. 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.
71. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1749-57.
72. 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.

-
73. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens.* 2010;23(10):1052-60.
 74. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7):765-73.
 75. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57(5):911-7.
 76. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens.* 2010;28(10):2161-8.