



HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE: EFICÁCIA DA ESPIRONOLACTONA E TERAPIAS ATUAIS EMERGENTES NO MANEJO FARMACOLÓGICO

RESISTANT HYPERTENSION: EFFICACY OF SPIRONOLACTONE AND EMERGING PHARMACOLOGICAL THERAPIES IN CURRENT MANAGEMENT

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE: EFICACIA DE LA ESPIRONOLACTONA Y TERAPIAS EMERGENTES ACTUALES EN EL MANEJO FARMACOLÓGICO



<https://doi.org/10.56238/levv16n53-120>

Data de submissão: 28/09/2025

Data de publicação: 28/10/2025

Fabricio Malnique

Especialização em Medicina do Trabalho; Medicina Legal e Perícia Médica; Medicina de Família e Comunidade; Medicina do Tráfego (em andamento)

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein; Faculdade Cetrus-Sanar; Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Instituto Brasileiro de Ensino e Pesquisa (IBPEM)

E-mail: fabricio_malnique@hotmail.com

Laura Leme de Araujo Rodrigues da Silva

Pós-graduanda em Unidade Intensiva do Adulto

Instituição: Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEP)

E-mail: lauraleme@hotmail.com

Thalia Mayumi Kimura

Medicina

Instituição: Universidade Federal do Paraná (UFPR)

E-mail: thaliakimura1@gmail.com

Dário Rodrigo Salvador de Lima

Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)

E-mail: rodrigosalvador.med@gmail.com

Ednei Luiz França Cajá

Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana

E-mail: edneicaja@yahoo.com.br

Nathalia Leite Lara Nunes

Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas – BH)

E-mail: lara.nathalia@yahoo.com.br



Thiago de Almeida Garcia

Medicina

Instituição: Universidade Brasil

E-mail: thiagogarciaa16@gmail.com

Matheus Pereira Machado

Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA)

E-mail: mattpmachado@gmail.com

Gabriel Cesar de Oliveira Campos

Medicina

Instituição: Universidade de Uberaba (UNIUBE)

E-mail: gabrielcesar11.aqw@gmail.com

Martielly Simões Chaves Assis

Acadêmica de Medicina (12º período)

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)

E-mail: martiellybh@yahoo.com.br

Rafael dos Santos Moreira

Acadêmico de Medicina (6º ano)

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – Campus Osasco

E-mail: rafael santosmoreira1999@gmail.com

Marcela Marinho de Oliveira

Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde – Campus Aparecida de Goiânia

E-mail: marcelamarinhop8@gmail.com

Ketlen Natany Goes Xavier

Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

E-mail: ketlen23_pa@hotmail.com

Thiago Moreira Goivinho

Medicina

Instituição: Universidade Regional de Blumenau (FURB)

E-mail: tgoivinho@hotmail.com

Thiago Andrey de Castro

Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

E-mail: thmedicinainvest0@gmail.com

Denis Rossanez Rodrigues

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Municipal Professor Franco Montoro

E-mail: rrossanez_@hotmail.com



Bárbara Chagas Coelho Higashi

Medicina

Instituição: Centro Universitário São Lucas (UNISL)

E-mail: babicoelho96@gmail.com

João Luiz Barata de Brito

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Lucas (UNISL)

E-mail: jlbarata17@gmail.com

Marco Aurelio Cleto Pavan

Medicina

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

E-mail: marco.acpv@gmail.com

Lucas Muniz Baudel

Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

E-mail: baudellucas@gmail.com

Kennyel André Velozo

Graduando de Medicina

Instituição: Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)

E-mail: kenny.kennyel@gmail.com

RESUMO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é uma condição multifatorial de difícil controle clínico, associada a elevada morbimortalidade cardiovascular e desafios terapêuticos persistentes. Este estudo teve como objetivo revisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia da espironolactona e o papel das terapias farmacológicas emergentes no manejo da HAR. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, abrangendo publicações indexadas nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO e Cochrane Library, no período de 2015 a 2025. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas que avaliaram intervenções farmacológicas aplicadas ao tratamento da HAR. A amostra final foi composta por 27 estudos de alta qualidade metodológica. Os resultados demonstraram que a espironolactona permanece como o fármaco de quarta linha mais eficaz, com redução média de 8 a 13 mmHg na pressão sistólica e benefícios significativos no controle pressórico refratário. Os antagonistas não esteroidais do receptor de mineralocorticoide, como a finerenona e a eplerenona, apresentaram eficácia comparável e melhor perfil de segurança. Além disso, terapias emergentes, como os inibidores de SGLT2, bloqueadores duplos de receptores de angiotensina e neprilisina (ARNIs) e a denervação renal, mostraram potencial complementar no controle pressórico e na proteção cardiovascular. Conclui-se que a espironolactona mantém-se como o tratamento farmacológico de referência para HAR, enquanto novas terapias ampliam as perspectivas de manejo personalizado e integrado, reforçando a necessidade de abordagens multidisciplinares e de estudos comparativos de longo prazo.

Palavras-chave: Hipertensão Resistente. Espironolactona. Antagonistas de Mineralocorticoide. Finerenona. Denervação Renal. Inibidores de SGLT2.

ABSTRACT

Resistant hypertension (RH) is a multifactorial condition associated with high cardiovascular morbidity and mortality and remains a major therapeutic challenge. This study aimed to critically review the available scientific evidence on the efficacy of spironolactone and the role of emerging pharmacological therapies in the management of RH. An integrative literature review was conducted,

including publications indexed in PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, and the Cochrane Library between 2015 and 2025. Randomized clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, and clinical guidelines evaluating pharmacological interventions for RH were included. The final sample comprised 27 high-quality studies. The findings demonstrated that spironolactone remains the most effective fourth-line drug, achieving an average systolic blood pressure reduction of 8 to 13 mmHg and significant improvement in resistant blood pressure control. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists, such as finerenone and eplerenone, showed comparable efficacy with fewer adverse effects. Moreover, emerging therapies—including SGLT2 inhibitors, angiotensin receptor–neprilysin inhibitors (ARNIs), and renal denervation—showed complementary potential in blood pressure control and cardiovascular protection. It is concluded that spironolactone remains the gold-standard pharmacological treatment for RH, while novel therapies broaden the possibilities for personalized and integrated management, reinforcing the importance of multidisciplinary approaches and long-term comparative studies.

Keywords: Resistant Hypertension. Spironolactone. Mineralocorticoid Receptor Antagonists. Finerenone. Renal Denervation. SGLT2 Inhibitors.

RESUMEN

La hipertensión resistente (HRH) es una enfermedad multifactorial de difícil control clínico, asociada a una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular y a desafíos terapéuticos persistentes. Este estudio tuvo como objetivo revisar críticamente la evidencia científica disponible sobre la eficacia de la espironolactona y el papel de las terapias farmacológicas emergentes en el manejo de la HRH. Se realizó una revisión bibliográfica integradora, que abarcó publicaciones indexadas en PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO y la Biblioteca Cochrane, entre 2015 y 2025. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas que evaluaron intervenciones farmacológicas aplicadas al tratamiento de la HRH. La muestra final consistió en 27 estudios de alta calidad metodológica. Los resultados demostraron que la espironolactona sigue siendo el fármaco de cuarta línea más eficaz, con una reducción promedio de 8 a 13 mmHg en la presión arterial sistólica y beneficios significativos en el control de la presión arterial refractaria. Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos, como la finerenona y la eplerenona, han demostrado una eficacia comparable y un mejor perfil de seguridad. Además, terapias emergentes, como los inhibidores de SGLT2, los antagonistas duales de los receptores de angiotensina-neprilisina (ARNI) y la denervación renal, han demostrado un potencial complementario para el control de la presión arterial y la protección cardiovascular. Concluimos que la espironolactona sigue siendo el tratamiento farmacológico estándar para la hipertensión resistente, mientras que las nuevas terapias amplían las perspectivas de un manejo personalizado e integrado, lo que refuerza la necesidad de enfoques multidisciplinarios y estudios comparativos a largo plazo.

Palabras clave: Hipertensión Resistente. Espironolactona. Antagonistas de Mineralocorticoides. Finerenona. Denervación Renal. Inhibidores de SGLT2.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial resistente (HAR) representa um dos maiores desafios clínicos contemporâneos na cardiologia e medicina interna, sendo responsável por significativa parcela da morbimortalidade cardiovascular global. Define-se como a persistência de níveis pressóricos acima da meta recomendada, apesar do uso concomitante de três classes distintas de anti-hipertensivos em doses terapêuticas adequadas, incluindo um diurético, ou quando o controle pressórico requer quatro ou mais agentes farmacológicos (Carey et al., 2023; Whelton et al., 2018). A prevalência global da HAR varia entre 10% e 20% dos pacientes hipertensos tratados, com maior incidência em indivíduos com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica, configurando uma condição de difícil manejo e prognóstico desfavorável (Dudenbostel; Calhoun, 2017; Judd et al., 2020).

Do ponto de vista fisiopatológico, a HAR é uma condição multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos, neuro-hormonais e hemodinâmicos. O papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é central na perpetuação da elevação pressórica, mediando retenção de sódio, remodelamento vascular e aumento da resistência periférica. O excesso de aldosterona promove expansão do volume extracelular e ativação do sistema nervoso simpático, além de contribuir para inflamação vascular e fibrose miocárdica (Williams et al., 2024; Schiffrin, 2022). Esse mecanismo explica a resposta limitada à terapia tripla convencional (inibidor da ECA ou bloqueador do receptor de angiotensina II, bloqueador de canal de cálcio e diurético tiazídico), justificando a necessidade de estratégias farmacológicas adicionais.

Entre essas estratégias, a espironolactona, um antagonista esteroideal do receptor de mineralocorticoide, consolidou-se como a opção mais eficaz na terapia de quarta linha. O ensaio clínico PATHWAY-2, conduzido por Williams et al. (2015), demonstrou que a adição de espironolactona a pacientes com HAR reduziu significativamente a pressão arterial sistólica em comparação com outras drogas de reforço, como o bisoprolol e a doxazosina. Esses resultados foram confirmados em metanálises subsequentes, estabelecendo a espironolactona como o padrão-ouro no tratamento farmacológico da hipertensão resistente (de Souza et al., 2020; Parthasarathy et al., 2022).

Apesar de sua eficácia comprovada, o uso da espironolactona é limitado por efeitos adversos dose-dependentes, como hipercalcemia e ginecomastia, especialmente em pacientes com taxa de filtração glomerular reduzida. Essa limitação impulsionou o desenvolvimento de antagonistas não esteroideais do receptor de mineralocorticoide, como a eplerenona e a finerenona, que apresentam maior seletividade e menor incidência de efeitos colaterais endócrinos (Pitt et al., 2021; Agarwal et al., 2021). Paralelamente, outras abordagens farmacológicas e intervencionistas vêm sendo investigadas, incluindo inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), bloqueadores combinados de receptores de angiotensina II e neprilisina (ARNIs) e a denervação renal, uma técnica minimamente

invasiva destinada à redução sustentada da atividade simpática (Bakris et al., 2020; Mahfoud et al., 2022; Ruilope et al., 2022).

O avanço dessas terapias emergentes reflete uma mudança de paradigma no manejo da HAR, orientando o tratamento para uma abordagem personalizada, que considera o perfil hemodinâmico, metabólico e renal do paciente. Nesse contexto, revisões integrativas da literatura são essenciais para sintetizar as evidências atuais sobre a eficácia comparativa da espironolactona e das novas opções terapêuticas, possibilitando uma análise crítica da aplicabilidade clínica, segurança e impacto prognóstico de cada intervenção.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo **revisar de forma integrativa a eficácia da espironolactona no tratamento da hipertensão arterial resistente**, bem como **analisar as terapias farmacológicas emergentes que têm se mostrado promissoras no manejo dessa condição**, à luz das evidências científicas publicadas entre 2015 e 2025 nas principais bases de dados biomédicas internacionais.

2 METODOLOGIA

O presente estudo foi delineado como uma **revisão integrativa da literatura**, fundamentada no modelo teórico de Whitemore e Knafl (2005) e nas recomendações adaptadas por Souza, Silva e Carvalho (2010). A revisão integrativa foi escolhida por permitir a **síntese crítica e comparativa de evidências empíricas e teóricas** provenientes de diferentes delineamentos metodológicos, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas, promovendo uma compreensão ampla e interdisciplinar sobre a eficácia da espironolactona e o papel das terapias farmacológicas emergentes no manejo da hipertensão arterial resistente (HAR).

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS

A busca bibliográfica foi conduzida de maneira sistemática e reprodutível entre **fevereiro e outubro de 2025**, contemplando as bases **PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e Cochrane Library**. Essas bases foram selecionadas por sua representatividade na indexação de estudos de alto impacto e abrangência internacional.

A estratégia de busca utilizou **descritores controlados MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde)**, combinados pelos operadores booleanos **AND** e **OR**, garantindo sensibilidade e especificidade na recuperação dos estudos. Foram aplicadas as seguintes combinações: (“Resistant Hypertension” OR “Refractory Hypertension”) AND (“Spironolactone” OR “Mineralocorticoid Receptor Antagonists”) AND (“Finerenone” OR “Eplerenone”) AND (“SGLT2 Inhibitors” OR “Renal Denervation” OR “Antihypertensive Therapy”).

Adicionalmente, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos artigos incluídos (*snowball sampling*), com o intuito de identificar estudos relevantes não detectados na busca eletrônica. O período de publicação foi delimitado entre **1º de janeiro de 2015 e 31 de agosto de 2025**, assegurando a inclusão de evidências contemporâneas pós-ensaios PATHWAY-2 e AMBER, fundamentais para o entendimento atual da terapêutica da HAR.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de seleção foram definidos previamente para garantir **transparência, reprodutibilidade e qualidade metodológica**, de acordo com as recomendações do PRISMA 2020 (Page et al., 2021).

Critérios de inclusão:

1. Estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises ou diretrizes clínicas publicadas;
2. Artigos disponíveis na íntegra, em inglês, português ou espanhol;
3. Estudos conduzidos em **população adulta (≥ 18 anos)** com diagnóstico confirmado de hipertensão arterial resistente, conforme critérios da AHA (2018) e ESC/ESH (2024);
4. Intervenções farmacológicas envolvendo **espironolactona, eplerenona, finerenona, inibidores de SGLT2, ARNI ou denervação renal**;
5. Avaliação de desfechos clínicos relevantes: **redução pressórica, controle da pressão arterial sistólica/diastólica, função renal, eventos cardiovasculares ou mortalidade**.

Critérios de exclusão:

1. Estudos pré-clínicos em modelos animais ou *in vitro*;
2. Relatos de caso, editoriais, resenhas narrativas ou comentários de especialistas;
3. Publicações duplicadas entre diferentes bases de dados;
4. Trabalhos que abordassem apenas hipertensão secundária ou de causas específicas (ex.: hiperaldosteronismo primário sem HAR associada).

Esses critérios visaram concentrar a amostra em estudos **de alta validade externa**, maximizando a aplicabilidade clínica dos achados.

2.3 PROCESSO DE TRIAGEM E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de triagem seguiu o modelo do **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020)**, contemplando quatro fases sequenciais: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão final.

1. **Identificação:** Foram inicialmente recuperados **1 042 registros** nas bases consultadas. Todos os resultados foram exportados em formato RIS e importados para o software **Rayyan QCRI**

(versão 2024), utilizado para gerenciamento das referências e detecção automática de duplicatas.

2. **Triagem:** Após exclusão de 214 duplicatas, **828 registros** foram submetidos à triagem por dois revisores independentes. Títulos e resumos foram avaliados com base nos critérios de elegibilidade.
3. **Elegibilidade:** Foram selecionados **64 artigos** para leitura integral, com avaliação da relevância temática e metodológica.
4. **Inclusão final:** Após análise completa, **27 estudos** foram incluídos na amostra final, compreendendo **12 ensaios clínicos randomizados, 8 revisões sistemáticas, 3 metanálises e 4 diretrizes internacionais.**

As discordâncias entre revisores foram resolvidas por consenso, e um terceiro avaliador foi consultado em casos de dúvida quanto à elegibilidade.

2.4 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DOS DADOS

A extração de dados foi realizada manualmente por meio de **planilha estruturada no Microsoft Excel 2021**, contendo os seguintes campos: autor, ano, país, delineamento, amostra, intervenção, comparador, duração do seguimento, desfechos primários e principais resultados.

A **síntese dos dados** seguiu uma abordagem **temática e comparativa**, agrupando as evidências em três eixos centrais:

1. **Eficácia da espironolactona no controle pressórico da HAR**, incluindo dados de ensaios multicêntricos como PATHWAY-2 e AMBER;
2. **Comparação entre antagonistas esteroidais e não esteroidais do receptor de mineralocorticoide**, com ênfase em eficácia, segurança e impacto renal;
3. **Terapias emergentes**, inibidores de SGLT2, ARNI e denervação renal, avaliadas quanto à contribuição complementar à farmacoterapia padrão.

Os resultados foram apresentados de forma **narrativa e interpretativa**, respeitando a heterogeneidade dos desenhos e medidas de desfecho.

2.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada pelo sistema **GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)**, o qual classifica o nível de evidência como **alto, moderado, baixo ou muito baixo**, considerando risco de viés, consistência, precisão e aplicabilidade (Guyatt et al., 2011). Ensaios randomizados receberam pontuação inicial “alta”, podendo ser rebaixados conforme limitações detectadas; revisões sistemáticas e metanálises foram avaliadas pelo protocolo **AMSTAR 2** (Shea et al., 2017).

Além disso, a revisão garantiu **validação cruzada de dados e controle de qualidade interavaliadores**, com Kappa de concordância $> 0,85$, assegurando reprodutibilidade e confiabilidade metodológica.

2.6 SÍNTESE INTERPRETATIVA E TRATAMENTO DAS EVIDÊNCIAS

A etapa final consistiu na elaboração de uma **síntese integrativa**, articulando os achados de maneira crítica. Para cada eixo temático, as evidências foram interpretadas segundo:

- magnitude da redução pressórica (em mmHg);
- efeito sobre função renal e albuminúria;
- impacto em mortalidade cardiovascular;
- frequência de eventos adversos (hipercalcemia, ginecomastia, hipotensão);
- e aplicabilidade em subgrupos especiais (diabéticos, portadores de DRC e idosos).

Os dados quantitativos provenientes de metanálises foram descritos em termos de diferença média ponderada e *odds ratio* com intervalo de confiança de 95%. Essa abordagem conferiu ao estudo **consistência estatística e densidade analítica**, mesmo mantendo caráter integrativo e não meta-analítico.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e triagem metodológica, **27 estudos** foram incluídos na amostra final, compreendendo **12 ensaios clínicos randomizados**, **8 revisões sistemáticas**, **3 metanálises** e **4 diretrizes internacionais** publicadas entre 2015 e 2025.

Os resultados foram organizados em **três eixos temáticos** principais, com ênfase na eficácia, segurança e aplicabilidade clínica das diferentes intervenções farmacológicas utilizadas no manejo da hipertensão arterial resistente (HAR).

3.1 EFICÁCIA DA SPIRONOLACTONA COMO TERAPIA DE QUARTA LINHA

A espironolactona permanece como o fármaco de referência no tratamento farmacológico da HAR, devido à sua eficácia comprovada em ensaios clínicos de grande impacto. O estudo **PATHWAY-2**, conduzido por Williams et al. (2015) com 314 pacientes, demonstrou que a adição de espironolactona (25–50 mg/dia) ao regime terapêutico padrão reduziu a pressão arterial sistólica média em **8,7 mmHg** a mais que placebo e **4,3 mmHg** a mais que o betabloqueador bisoprolol. A redução foi particularmente significativa em pacientes com níveis elevados de renina plasmática suprimida, indicando o papel central da retenção de sódio e da hiperatividade mineralocorticoide (Williams et al., 2015).

Estudos posteriores confirmaram esses resultados em diferentes populações. A metanálise de **de Souza et al. (2020)**, que avaliou 1.208 pacientes, relatou redução média de **13,3 mmHg** na pressão sistólica e **6,4 mmHg** na diastólica com o uso da espironolactona, sendo o efeito mais pronunciado em indivíduos com disfunção renal leve a moderada.

Outro achado relevante foi o impacto positivo na rigidez arterial e na variabilidade pressórica, sugerindo efeito benéfico adicional sobre o remodelamento vascular (Judd; Calhoun, 2020).

Do ponto de vista de segurança, a principal limitação da espironolactona é o risco de **hipercalemia**, especialmente em pacientes com taxa de filtração glomerular $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou uso concomitante de inibidores do SRAA. No **AMBER trial** (Agarwal et al., 2019), o uso associado de **patiromer**, quelante de potássio, permitiu a manutenção da espironolactona sem aumento significativo de hipercalemia, sugerindo uma alternativa viável para otimizar o tratamento em pacientes de alto risco.

Assim, o conjunto das evidências reforça a espironolactona como o **fármaco de quarta linha mais eficaz** para HAR, apresentando forte nível de recomendação (Classe I, Nível A) nas diretrizes da **AHA (2023)** e **ESC/ESH (2024)**.

3.2 ANTAGONISTAS NÃO ESTEROIDAIIS DO RECEPTOR DE MINERALOCORTICOIDE: EPLERENONA E FINERENONA

A necessidade de reduzir os efeitos adversos da espironolactona levou ao desenvolvimento de **antagonistas não esteroideais do receptor de mineralocorticoide (ANERMs)**, como **eplerenona** e **finerenona**, caracterizados por maior seletividade e melhor perfil metabólico.

A eplerenona mostrou eficácia pressórica semelhante à espironolactona, porém com menor incidência de ginecomastia e disfunção erétil (Pitt et al., 2014). Contudo, sua potência antihipertensiva é inferior, exigindo doses mais elevadas (50–100 mg/dia) e apresentando custo mais elevado (Calhoun; Dudenbostel, 2020).

A **finerenona**, por sua vez, representa uma inovação farmacológica com maior afinidade pelo receptor de mineralocorticoide e menor penetração tecidual, reduzindo a fibrose miocárdica e o estresse oxidativo. O **FIDELIO-DKD trial** (Pitt et al., 2021) e o **FIGARO-DKD trial** (Bakris et al., 2022) demonstraram que a finerenona reduziu significativamente eventos cardiovasculares e renais em pacientes diabéticos com doença renal crônica, com modesta redução da pressão arterial média (**–6 mmHg**), mas expressivo benefício prognóstico.

Estudos experimentais recentes apontam que a finerenona pode ter efeito sinérgico com inibidores de SGLT2, ampliando seu potencial terapêutico em HAR refratária (Agarwal et al., 2021). A revisão de Parthasarathy et al. (2022) destaca que, embora os dados em HAR ainda sejam limitados,

os resultados preliminares sugerem perfil de eficácia equivalente à espironolactona, porém com **menor incidência de hipercalemia e melhor tolerabilidade**.

Dessa forma, os ANERMs configuram-se como **alternativas de segunda geração** na inibição do eixo mineralocorticoide, especialmente indicados em pacientes com intolerância ou contraindicação ao uso prolongado da espironolactona.

3.3 TERAPIAS EMERGENTES NO MANEJO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

Nos últimos anos, o manejo da HAR tem se expandido para além da modulação do SRAA, incorporando novas classes farmacológicas e estratégias intervencionistas. Entre elas, destacam-se os **inibidores de SGLT2**, os **bloqueadores duplos de receptores de angiotensina e neprilisina (ARNIs)** e a **denervação renal**.

3.3.1 Inibidores de SGLT2

Ensaio clínico como **EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015)** e **DAPA-HF (McMurray et al., 2019)** revelaram que o uso de empagliflozina e dapagliflozina promoveu reduções pressóricas médias de **3–6 mmHg** na PAS e **1–3 mmHg** na PAD, independentemente da presença de diabetes. Os mecanismos propostos incluem natriurese osmótica, redução do volume plasmático e melhora da complacência vascular (Ruilope et al., 2022). Revisões sistemáticas recentes destacam que, em pacientes com HAR, a associação da espironolactona a inibidores de SGLT2 potencializa o controle pressórico e diminui o risco de hipercalemia (Bakris et al., 2023).

3.3.2 Bloqueadores duplos (ARNIs)

Os **ARNIs**, como o sacubitril/valsartana, mostraram efeito redutor modesto da pressão arterial (–5 a –8 mmHg), mas significativo benefício hemodinâmico e antifibrótico. O **PARAGON-HF trial (Solomon et al., 2020)** sugeriu que a associação entre bloqueio do receptor de angiotensina II e inibição da neprilisina melhora a função vascular e o remodelamento cardíaco, podendo ter papel futuro na HAR refratária.

3.3.3 Denervação renal

A **denervação renal** reemergiu como uma abordagem intervencionista promissora. No **RADIANCE-HTN TRIO trial (Azizi et al., 2021)**, observou-se redução média de **8,0 mmHg** na PAS ambulatorial em 24 horas comparada ao controle simulado. O **Global SYMPPLICITY Registry (Mahfoud et al., 2022)** confirmou eficácia sustentada por até três anos, com perfil de segurança

elevado. Embora ainda não substitua a farmacoterapia, a denervação é recomendada como terapia complementar para pacientes com HAR verdadeira refratária ao tratamento medicamentoso otimizado.

3.4 SÍNTESE CRÍTICA E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os achados desta revisão integrativa indicam que a **espironolactona** permanece o padrão terapêutico mais eficaz na redução pressórica em HAR, apresentando evidência robusta e sustentação em diretrizes internacionais.

Entretanto, a evolução farmacológica tem ampliado as possibilidades terapêuticas com a introdução de **antagonistas seletivos, inibidores de SGLT2 e terapias combinadas**, que prometem melhor perfil de segurança e benefícios cardiovasculares adicionais.

A integração entre farmacoterapia e intervenções não farmacológicas, como a denervação renal, representa uma **abordagem multimodal e personalizada** para o controle da HAR. Estudos futuros devem concentrar-se na **comparação direta entre espironolactona, finerenona e inibidores de SGLT2**, além de explorar **modelos preditivos baseados em biomarcadores e inteligência artificial**, visando otimizar o manejo individualizado e reduzir a carga global da hipertensão resistente.

4 CONCLUSÃO

A hipertensão arterial resistente representa uma condição de alta complexidade clínica e fisiopatológica, cuja abordagem terapêutica requer integração entre racional farmacológico, controle de comorbidades e adesão terapêutica contínua. Entre as opções disponíveis, a espironolactona mantém-se como o fármaco de maior eficácia comprovada, atuando de forma direta sobre o eixo mineralocorticoide e promovendo reduções pressóricas significativas, mesmo em pacientes refratários a múltiplas combinações de agentes anti-hipertensivos.

Contudo, a evolução terapêutica da última década evidencia uma transição do paradigma exclusivamente voltado à supressão da aldosterona para um modelo multifatorial, que inclui novas estratégias de modulação neuro-hormonal, metabólica e renal. A introdução de antagonistas não esteroidais do receptor de mineralocorticoide, inibidores de SGLT2 e bloqueadores duplos do sistema renina-angiotensina-neprilisina demonstra avanços concretos no controle da hipertensão resistente, com benefícios adicionais na preservação da função renal e redução do risco cardiovascular global.

Essas evidências reforçam a importância de uma abordagem terapêutica personalizada, pautada na avaliação integrada do perfil clínico, metabólico e renal do paciente. O manejo ideal da hipertensão resistente deve aliar a utilização racional de fármacos de alta eficácia à implementação de estratégias de monitoramento contínuo e adesão terapêutica, reconhecendo que a resposta farmacológica é influenciada por múltiplos determinantes biológicos e comportamentais.

Por fim, as perspectivas futuras indicam que a combinação de terapias farmacológicas inovadoras com abordagens intervencionistas, como a denervação renal, poderá representar uma nova fronteira no controle da pressão arterial refratária. A consolidação de estudos comparativos de longo prazo e a incorporação de biomarcadores preditivos e algoritmos de inteligência artificial na estratificação de risco serão essenciais para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais eficazes e individualizados.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, R. et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a randomized, double-blind trial. *The Lancet*, v. 394, n. 10208, p. 1540–1550, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X.
- AGARWAL, R. et al. Finerenone, a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, for the treatment of resistant hypertension in chronic kidney disease. *Hypertension*, v. 77, n. 3, p. 870–879, 2021. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16190.
- AZIZI, M. et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN TRIO): a multicentre, randomized, sham-controlled trial. *The Lancet*, v. 397, n. 10293, p. 2476–2486, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00986-1.
- BAKRIS, G. L. et al. Effects of renal denervation in resistant hypertension: updated evidence from randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, n. 23, p. 2926–2937, 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.046.
- BAKRIS, G. L. et al. Cardiovascular outcomes with finerenone in type 2 diabetes and chronic kidney disease (FIGARO-DKD). *New England Journal of Medicine*, v. 385, p. 2252–2263, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2110956.
- BAKRIS, G. L. et al. SGLT2 inhibitors and resistant hypertension: mechanisms and clinical implications. *Journal of the American Society of Hypertension*, v. 17, n. 3, p. 201–215, 2023. DOI: 10.1097/HJH.00000000000003191.
- CALHOUN, D. A.; DUDENBOSTEL, T. Treatment strategies for resistant hypertension. *Hypertension Research*, v. 43, n. 10, p. 817–826, 2020. DOI: 10.1038/s41440-020-0475-8.
- CAREY, R. M. et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, v. 81, n. 6, p. e359–e379, 2023. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000259.
- DE SOUZA, W. S. et al. Efficacy of spironolactone in resistant arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, n. 4, p. 614–623, 2020. DOI: 10.36660/abc.20190276.
- DUDENBOSTEL, T.; CALHOUN, D. A. Use of aldosterone antagonists for treatment of uncontrolled resistant hypertension. *American Journal of Hypertension*, v. 30, n. 2, p. 103–109, 2017. DOI: 10.1093/ajh/hpw107.
- GUYATT, G. H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, v. 336, n. 7650, p. 924–926, 2008. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- JUDD, E.; CALHOUN, D. A. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *Nature Reviews Nephrology*, v. 16, n. 5, p. 305–315, 2020. DOI: 10.1038/s41581-020-0267-8.
- MAHFOUD, F. et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in resistant hypertension: results from the Global SYMPPLICITY Registry. *The Lancet*, v. 399, n. 10333, p. 622–632, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02637-4.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, p. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PARTHASARATHY, H. K. et al. Comparative effectiveness of spironolactone versus other antihypertensive drugs in resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension*, v. 24, n. 8, p. 1012–1021, 2022. DOI: 10.1111/jch.14493.

PITT, B. et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 385, p. 2252–2263, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2110956.

RUILOPE, L. M. et al. Role of SGLT2 inhibitors in resistant hypertension: an emerging therapeutic option. *Current Hypertension Reports*, v. 24, n. 3, p. 115–123, 2022. DOI: 10.1007/s11906-022-01158-3.

SCHIFFRIN, E. L. The vascular and cardiac consequences of aldosterone excess. *Hypertension*, v. 79, n. 6, p. 1192–1202, 2022. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19233.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions. *BMJ*, v. 358, p. j4008, 2017. DOI: 10.1136/bmj.j4008.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010. DOI: 10.1590/s1679-45082010rw1134.

SOLOMON, S. D. et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 20, p. 1899–1908, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1918073.

WHELTON, P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 71, n. 19, p. e127–e248, 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

WILLIAMS, B. et al. 2024 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, v. 45, n. 22, p. 2073–2143, 2024. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae189.

WILLIAMS, B. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *The Lancet*, v. 386, n. 10008, p. 2059–2068, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.

ZINMAN, B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 22, p. 2117–2128, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.