

HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE (HAR)

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION (RAH)

Heitor Moreno Júnior¹, Rui Manoel dos Santos Póvoa², Juan Carlos Yugar-Toledo^{1,3}

RESUMO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida quando a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três anti-hipertensivos de diferentes classes, incluindo um bloqueador do sistema renina-angiotensina (inibidor da enzima conversora da angiotensina [IECA] ou bloqueador do receptor de angiotensina [BRA]), um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) de ação prolongada e um diurético tiazídico (DT) de longa ação em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão. Nesta definição está incluído o subgrupo de pacientes hipertensos resistentes, cuja PA é controlada com quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos, chamada de HAR controlada (HAR-C). A classificação da doença em HAR-C e HAR não controlada (HAR-NC), incluindo a HAR refratária (HAR-Ref), um fenótipo extremo de HAR-NC em uso de cinco ou mais anti-hipertensivos, é uma proposta que ganha espaço na literatura. Diante da suspeita clínica de HAR, é necessário verificar a confirmação diagnóstica, e a primeira etapa na investigação é a exclusão das causas de pseudoresistência, tais como falta de adesão ao tratamento (farmacológico e não farmacológico), posologia inadequada, técnica imprópria de aferição da PA e efeito do avental branco. O MAPA e o monitoramento residencial da pressão arterial (MRPA) são os exames para confirmação do controle inadequado da PA. Uma vez afastada a pseudoresistência, confirma-se a existência da HAR e inicia-se uma investigação diagnóstica com exames específicos, conforme a orientação das Diretrizes de Hipertensão em relação ao comprometimento de lesões em órgãos-alvo e hipertensão secundária. A ocorrência de comorbidades associadas deve ser detectada com exames especializados de acordo com a suspeita clínica. O objetivo do tratamento medicamentoso na HAR é detectar as causas do não controle e encontrar a melhor combinação de fármacos, visando o alcance das metas pressóricas com menor ocorrência de efeitos adversos e maior adesão. Em geral, busca-se otimizar o tratamento tríplice com os fármacos preferenciais, que são: IECA ou BRA, BCC di-hidropiridínico e DT.

Descritores: Hipertensão Arterial; Hipertensão do Avental Branco; Hiperaldosteronismo; Feocromocitoma; Hipertensão Renovascular; Doença Renal Crônica.

ABSTRACT

Resistant hypertension (RHTN) is defined as blood pressure (BP) persistently above the recommended target values despite the use of three antihypertensive agents of different classes, including one blocker of the renin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitor [ACEI] or angiotensin receptor blocker [ARB]), one long-acting calcium channel blocker (CCB), and one long-acting thiazide diuretic (TD) at maximum recommended and tolerated doses, administered with appropriate frequency and doses and with proven adherence. The definition above includes a subgroup of patients with RHTN whose BP is controlled with four or more antihypertensive medications, known as controlled RHTN (C-RHTN). On clinical suspicion of RHTN, diagnostic confirmation is required, and the first step in the investigation is the exclusion of causes of pseudo-resistance, such as lack of treatment adherence (pharmacological and non-pharmacological), inadequate dosing, improper BP measurement technique, and white-coat effect. Lack of BP control should be confirmed by ABPM and home blood pressure monitoring (HBPM). Secondary hypertension (SecH) is defined as increased BP due to an identifiable cause. Patients with RH should be investigated for the most prevalent causes of "non-endocrine" and "endocrine" SecH after exclusion of use of medications that may interfere with BP values: anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, nasal decongestants, appetite suppressants, antidepressants, immunosuppressants, erythropoietin, contraceptives, and illicit drugs. The objective of pharmacological treatment in RHTN is to identify the causes of lack of control and find the best combination of drugs, aiming at achieving the target BP with few adverse effects and greater adherence. In general, triple treatment optimization is attempted with preferred drugs, namely, ACEIs or ARBs, dihydropyridine CCBs, and TDs.

Keywords: Hypertension Arterial; White Coat Hypertension; Hyperaldosteronism; Pheochromocytoma; Hypertension Renovascular; Renal Insufficiency, Chronic.

1. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. UNICAMP. Campinas, SP, Brasil.

2. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. FAMERP. São José do Rio Preto, SP, Brasil.

DEFINIÇÃO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida quando a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três anti-hipertensivos de diferentes classes, incluindo um bloqueador do sistema renina-angiotensina (inibidor da enzima conversora ou bloqueador do receptor AT1), um bloqueador dos canais de cálcio de ação prolongada e um diurético tiazídico de longa ação em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão.^{1,2}

Nesta definição está incluído o subgrupo de pacientes hipertensos resistentes, cuja PA está controlada com quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos chamada de “hipertensão resistente controlada” (HAR-C).^{3,4}

A divisão da hipertensão resistente em hipertensão resistente controlada (HAR-C) e não controlada (HAR-NC),⁵ incluindo a hipertensão refratária (HAR-Ref), um fenótipo extremo de HAR não controlada em uso de cinco ou mais anti-hipertensivos^{3,6,7} é uma proposta que ganha espaço na literatura.⁷ (Figura 1)

EPIDEMIOLOGIA

A real prevalência de HAR não é conhecida. A meta-análise de Achelrod e cols. avaliando populações de hipertensos tratados encontrou uma prevalência de 13,72% (IC 95% = 11,19% -16,24%) de pacientes com HAR de acordo com 20 estudos observacionais e 16,32% (IC95% = 10,68% - 21,95%) e quatro ensaios clínicos randomizados.⁸ Sarafidis e cols. em revisão sistemática afirmam que a prevalência de HAR verdadeira na população hipertensa, após excluir a pseudoresistência, é de, aproximadamente, 12-15%.⁹ No Brasil, um estudo multicêntrico utilizando a MAPA (ReHOT study) mostrou uma prevalência de HAR de 11.7%.¹⁰

FATORES RELACIONADOS A HAR

A HAR é mais prevalente em idosos, obesos, afrodescendentes e no sexo masculino.

	Número de anti-hipertensivos	
Hipertensão resistente controlada	N	Hipertensão resistente não controlada
	6	
	5	
	4	
	3	Hipertensão resistente
	2	
	1	
< 140/90	Pressão arterial mmHg	> 140/90
Normotensão		Hipertensão

Figura 1. Classificação hipertensão arterial resistente.

Vários fatores influenciam o diagnóstico de HAR: 1) técnica inadequada de aferição da PA, efeito do avental branco;^{1,9} 2) maior sensibilidade ao sal, expansão volêmica (DRC), uso de fármacos anti-inflamatórios não hormonais, esteroides anabolizantes, contraceptivos orais, simpaticomiméticos (descongestionantes nasais, inibidores do apetite, cocaína), quimioterápicos, antidepressivos, eritropoietina, imunodepressores e álcool;^{1,9} 3) causas secundárias de hipertensão;⁹ 4) prescrição inadequada de fármacos ou em doses insuficientes, inércia médica e baixa adesão à mudança de estilo de vida e à terapia medicamentosa.^{11,12}

PROGNÓSTICO

A HAR está relacionada a uma alta morbimortalidade cardiovascular (CV), apresentando um risco 47% maior de desenvolver desfechos combinados, morte, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou doença renal crônica quando comparados aos hipertensos controlados observados em um período de 3,8 anos de acompanhamento.¹³

O estudo de Sim e cols.,¹⁴ com 470.386 hipertensos dos quais 60.327 HAR subdivididos em HAR controlado (23.104) e HAR não controlado (37.223), demonstrou que pacientes HAR apresentam risco 32% maior de desenvolver DRC, 24% de evento isquêmico miocárdico, 46% de insuficiência cardíaca, 14% de AVC e 6% de morte súbita, quando comparados a hipertensos não resistentes. Estudos prospectivos utilizando MAPA sugerem risco duas vezes maior para eventos CV em comparação a hipertensos responsivos ao tratamento.^{15,16}

LESÕES EM ÓRGÃOS ALVO

A HAR, controlada ou não, associa-se à maior prevalência de lesão de órgãos-alvo (LOA).¹⁷⁻¹⁹ A investigação de LOA na HAR é fundamental para complementar a estratificação de risco e estabelecer o prognóstico.¹⁸

O comprometimento vascular ocorre por aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial, remodelamento vascular, hipertrofia de células musculares lisas, alterações na distribuição de colágeno/elastina, inflamação vascular e maior expressão de mediadores inflamatórios e metaloproteinases de reparação de matriz.^{19,20}

Na microcirculação, a disfunção endotelial promove vasoconstrição, remodelamento eutrófico (aumento da relação M/L sem modificação externa), diminuição da reserva vasodilatadora e rarefação vascular, esta última avaliada por capilaroscopia *in vivo*.²¹ Nas grandes artérias, o remodelamento parietal leva ao aumento de rigidez arterial.^{20,22,23}

A rigidez arterial é estimada pela velocidade da onda de pulso carótida-femoral (VOPc-f) e pelo cálculo do índice de incremento (*augmentation index AI*) por tonometria de aplanção.^{24,25} O comprometimento macrovascular é caracterizado por doença aterosclerótica carotídea, cerebral, coronariana e periférica.²⁶

Alterações cardíacas como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) e isquemia miocárdica acompanham pacientes com HAR.^{27,28} Cerca de um terço dos pacientes com HAR têm

diagnóstico de DAC. Contudo, mesmo na ausência de DAC manifesta, até 28% dos pacientes com HAR apresentam isquemia miocárdica,²⁹ a qual pode resultar de redução na reserva coronária e aumento no consumo de oxigênio miocárdico, especialmente nos portadores de HVE, e de aumento na rigidez arterial.³⁰

A associação entre HAR e doença renal crônica (DRC) está bem estabelecida podendo ser causa ou consequência. O substrato anatomopatológico é a nefrosclerose hipertensiva, decorrente de alterações hemodinâmicas (hiperfiltração e hipertrofia glomerular) que culminam em glomerulosclerose. Albuminúria e redução do ritmo de filtração glomerular estimulado (RFGe) e a diminuição da albuminúria, que pode ser alvo terapêutico na HAR.^{30,31}

FLUXOGRAMA DE AVALIAÇÃO DE HAR

A avaliação de pacientes com suspeita de HAR deve ser dirigida para confirmação de HAR verdadeira, verificação das causas que contribuem para pseudoresistência (falha na adesão ao tratamento, técnica inadequada de aferição da PA, efeito do avental branco), exclusão das causas secundárias de hipertensão arterial, avaliação das comorbidades e detecção das lesões em órgãos alvo obedecendo às orientações do Posicionamento Brasileiro sobre HAR¹ são apresentadas na Figura 2.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é o exame indicado para a confirmação do controle inadequado da PA,³² porém, caso não disponível, a monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) pode ser utilizada. Afastada a pseudoresistência, deve ser iniciada a investigação das lesões em órgãos-alvo e hipertensão secundária obedecendo a orientação das Diretrizes.³³ A ingestão de sódio deve sempre ser verificada. A quantificação da excreção de sódio em urina de 24h é recomendada.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Não existem evidências sobre o efeito da perda de peso induzida por dieta em hipertensos resistentes, mas esta recomendação atende ao bom senso e às evidências disponíveis nos demais subgrupos. Sobre o efeito da cirurgia bariátrica em relação a PA neste subgrupo de hipertensos, a literatura é escassa. Recente estudo aleatorizado demonstrou redução de, ao menos, 30% no número de anti-hipertensivos em 84% dos pacientes operados em comparação a 12,4% do grupo tratado clinicamente.³⁴

RESTRIÇÃO DE SAL

Uma dieta com restrição de sódio está bem comprovada em diminuir a PA,³⁵ particularmente em idosos, afrodescendentes e naqueles com filtração glomerular diminuída.³⁶ No entanto, ocorrem variações individuais, relacionadas à sensibilidade ao sódio, diferente resposta de retenção volêmica, disfunção endotelial, ativação simpática, supressão do eixo renina-angiotensina, ativação de receptores mineralocorticóides e modulação das células imunológicas.^{37,38} A sensibilidade ao sódio e a sobrecarga volêmica respondem pelo principal mecanismo fisiopatológico da HAR.³⁹ As recomendações da *American Heart Association* (AHA) sugerem que a ingestão diária ideal de sódio seja de 1,5 g/dia, particularmente entre as populações de alto risco.³⁶

INGESTÃO DE ÁLCOOL

Há relação direta entre consumo de álcool e níveis pressóricos.⁴⁰ Recente metanálise de 36 estudos com 2865 participantes revelou que a redução de 50% na ingestão diária de álcool entre os consumidores de, aproximadamente, 72 g de álcool promoveu queda de 5,50 mmHg na PAS (IC 95% 6,70 a 4,30) e de 3,97 mmHg (IC 95% 4,70 a 3,25)

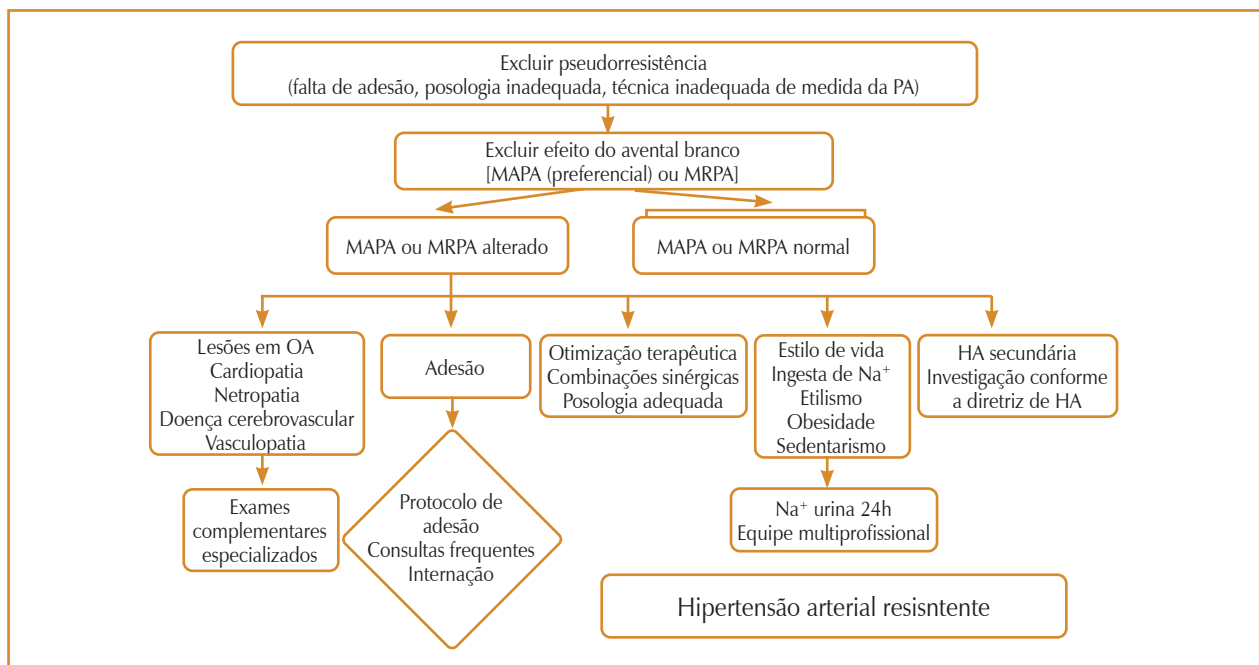


Figura 2. Fluxograma da avaliação da hipertensão arterial resistente.

na PAD.⁴¹ Não há estudos publicados sobre ingestão alcoólica em hipertensos resistentes, mas com base nas informações disponíveis, recomenda-se a restrição do consumo diário de álcool inferior a 24g ou até sua cessação.

ATIVIDADE FÍSICA

Numerosos ensaios clínicos demonstram que o exercício reduz a PA de forma efetiva. Apesar de avaliada apenas em pequenos grupos de hipertensos resistentes, a atividade física, provavelmente, é tão ou mais benéfica nestes, do que em não resistentes,^{42,43} e também atenua a ativação neuro-humoral.⁴⁴ Além disso, a melhor capacidade cardiorrespiratória obtida com atividade física parece reduzir a mortalidade de hipertensos resistentes.⁴⁵ Portanto, deve ser incentivada a realização de atividade física regular de moderada intensidade sob supervisão adequada em hipertensos resistentes.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERTENSÃO RESISTENTE (HAR)

O tratamento anti-hipertensivo tríplice deve incluir fármacos com ações sinérgicas, um inibidor de enzima de conversão (IECA) ou bloqueador do receptor AT 1 da angiotensina (BRA), um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) diidropiridínico e um diurético tiazídico (DT).^{2,33,46} Os IECA ou BRAs, por serem mais bem tolerados, devem ser elevados às doses máximas na HAR. Deve ser utilizado um DT de longa ação e maior potência, como a clortalidona (12,5 a 50 mg) em lugar da hidroclorotiazida, administrada em dose única pela manhã.⁴⁷⁻⁴⁹ A indapamida constitui uma segunda opção de DT na HAR.³⁵ A furosemida deve ser utilizada em casos de doença renal crônica (DRC) com RFGe igual ou inferior a 30 ml/min.^{1,33} A intolerância aos BCCs, por efeitos colaterais, muitas vezes é uma das causas de resistência ao tratamento. Nestes casos, pode ser tentada a utilização de BCCs não diidropiridínicos, como diltiazem e verapamil.³³ Na impossibilidade de uso de um BCC, pode ser considerada a introdução de um betabloqueador (BB), preferencialmente com ação vasodilatadora, como nebivolol ou carvedilol.

O não alcance da meta pressórica com o esquema tríplice exige a utilização de um quarto fármaco, a opção preferencial atual é a espironolactona, de 25 a 50 mg ao dia.^{10,48,49} Em casos de intolerância à espironolactona (ginecomastia em homens), pode ser tentada a utilização de 12,5 mg ao dia. Como não há

disponibilidade de eplerenone em nosso meio, caso persista a intolerância à espironolactona, mesmo em baixas doses, deverá ser avaliada a sua substituição por um simpático central, preferencialmente a clonidina, de 0,100 a 0,200 mg, duas vezes ao dia,⁴⁸ ou um diurético poupador de potássio, preferencialmente a amilorida (só disponível em nosso meio de forma isolada em formulações magistrais), de 10 a 20 mg,⁵⁰ ou um betabloqueador, preferencialmente com ação vasodilatadora, se não tiver sido ainda empregado.⁴⁷ Todas as classes de anti-hipertensivos podem ser utilizadas em associações sinérgicas quando necessário, de acordo com o fluxograma de orientações das Diretrizes e posicionamentos.³³ (Figura 3)

Tratamento não medicamentoso			
↓ Sal (<2,5 g/dia)	Redução peso	Apneia obstrutiva do sono	↓ Álcool
Tratamento medicamentoso otimizado			
IECA/BRA	BCC diidropiridínico	Diurético tiazídico (Clortalidona preferencialmente)	
Quarto fármaco: espironolactona 25/50 mg ao dia			
Betabloqueador vasodilatador Alfa 2 agonista central			
Bloqueador alfa-1 adrenérgico Hidralazina - Minoxidil			

Figura 3. Fluxograma de orientações no tratamento da HAR.

NOVOS TRATAMENTOS

Intervenções que promovem estimulação dos barorreceptores carotídeos têm sido usadas para o tratamento de pacientes com HAR não responsivos a tratamento clínico.⁵¹⁻⁵³ A denervação simpática renal (DSR) por cateter de ablação pode ser utilizado para diminuir a atividade eferente renal com consequente aumento do fluxo sanguíneo renal, diminuição da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da retenção de água. Associa-se a esse efeito, redução da ação simpática sobre coração e vasos.⁵⁴ Finalmente, a confecção de uma fístula arteriovenosa (FAV) pode promover diminuição de PA por mecanismos relacionados à redução na resistência periférica total, volume sanguíneo, inibição de barorreflexo e liberação de peptídeos natriuréticos.⁵⁵ Esses procedimentos estão em estudo e a indicação permanece restrita a centros de referência treinados para essa finalidade.

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.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53-e90.
- Moreno H Jr, Coca A. Resistant and refractory hypertension: reflections on pathophysiology and terminology. *Blood Press*. 2012;21(4):209-10.
- Modolo R, de Faria AP, Almeida A, Moreno H. Resistant or refractory hypertension: are they different? *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(10):485.
- 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.
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2016;67(6):1085-92.
- Yugar-Toledo JC, Brunelli V, Vilela-Martin JF, Fattori A, Moreno H. Controlled Versus Uncontrolled Resistant Hypertension: Are They in the Same Bag? *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):26.
- Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):355-61.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1749-57.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy

- for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4): 681-690.
11. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1099-107.
 12. Cai A, Calhoun DA. Resistant Hypertension: An Update of Experimental and Clinical Findings. *Hypertension*. 2017;70(1):5-9.
 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.
 14. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88(3): 622-32.
 15. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169(9): 874-80.
 16. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tsiachris D, et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens*. 2014;32(2):415-22.
 17. 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.
 18. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*. 2012;30(6):1211-6.
 19. Barbaro NR, de Araújo TM, Tanus-Santos JE, Anhô GF, Fontana V, Moreno H. Vascular Damage in Resistant Hypertension: TNF-Alpha Inhibition Effects on Endothelial Cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:631594.
 20. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Pressure*. 2015;24(1):7-13.
 21. Rizzoni D, Agabiti Rosei C, De Ciuceis C, Semeraro F, Rizzoni M, Docchio F. New Methods to Study the Microcirculation. *Am J Hypertens*. 2018; 31(3):265-73
 22. Cecelja M, Chowienczyk P. Molecular Mechanisms of Arterial Stiffening. *Pulse (Basel)*. 2016;4(1):43-8.
 23. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):253-58.
 24. Balduino Mendes AB, Giollo-Junior LT, de Andrade DO, Gregório ML, Yugar-Toledo JC, Vilela Martin JF. How to Investigate the Vascular Changes in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(2):139-47.
 25. Virdis A. Arterial Stiffness and Vascular Aging: From Pathophysiology to Treatment, with a Look at the Future. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(2):135-6.
 26. Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcellos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IM. Resistant Hypertension: Risk Factors, Subclinical Atherosclerosis, and Comorbidities Among Adults—The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Hypertens*. 2015;17(1): 74-80.
 27. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015; 29(1):1-6.
 28. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):7-17.
 29. Modolo R, de Faria AP, Paganelli MO, Sabbatini AR, Barbaro NR, Nascimento BB, et al. Predictors of silent myocardial ischemia in resistant hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2015;28(2):200-7.
 30. Oliveras A, Armario P, Sierra C, Arroyo JA, Hernández-del-Rey R, Vazquez S, et al. Urinary albumin excretion at follow-up predicts cardiovascular outcomes in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26(9): 1148-54.
 31. da Costa PM, Cortez AF, de Souza F, Mares GS, Dos Santos BDM, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline urinary albumin excretion rate in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Hum Hypertens*. 2018;32(2):139-49.
 32. 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.
 33. Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3 Suppl 3): 1-6.
 34. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137(11): 1132-42.
 35. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
 36. Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, Anderson CA, Antman EM, Campbell N, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation*. 2012;126(24):2880-9.
 37. Edwards DG, Farquhar WB. Vascular effects of dietary salt. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):8-13.
 38. Oh YS, Appel LJ, Galis ZS, Hafler DA, He J, Hernandez AL, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report on Salt in Human Health and Sickness: Building on the Current Scientific Evidence. *Hypertension*. 2016; 68(2):281-8.
 39. White WB, Turner JR, Sica DA, Bisognano JD, Calhoun DA, Townsend RR, et al. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension: proceedings from an American Society of Hypertension Interactive forum held in Bethesda, MD, U.S.A., October 10th 2013. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(10): 743-57.
 40. 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.
 41. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(2):e108-e120.
 42. Ribeiro F, Costa R, Mesquita-Bastos J. Exercise training in the management of patients with resistant hypertension. *World J Cardiol*. 2015;7(2):47-51.
 43. Kruk PJ, Nowicki M. Effect of the physical activity program on the treatment of resistant hypertension in primary care. *Prim Health Care Res Dev*. 2018; 19(6): 575-583.
 44. Cruz LG, Bocchi EA, Grassi G, Guimaraes GV. Neurohumoral and Endothelial Responses to Heated Water-Based Exercise in Resistant Hypertensive Patients. *Circ J*. 2017;81(3):339-45.
 45. Narayan P, Doumas M, Kumar A, Faselis CJ, Myers JN, Pittaras A, et al. Impact of Cardiorespiratory Fitness on Mortality in Black Male Veterans With Resistant Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2017;120(9):1568-71.
 46. Póvoa R, Barroso WS, Brandão AA, Jardim PC, Barroso O, Passarelli O Jr, et al. I Brazilian position paper on antihypertensive drug combination. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 102(3):203-10.
 47. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diógenes de Magalhães F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1): 576-85.
 48. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
 49. Liu G, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Hui RT, Huang XH. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015;29(3): 159-66.
 50. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. 6(6): 464-75.
 51. Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S, et al. Acute Response to Unilateral Unipolar Electrical Carotid Sinus Stimulation in Patients with Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2016;67(3): 585-91.
 52. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Lüders S, Böhning E, Müller GA, et al. Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;67(4): 701-9.
 53. van Kleef MEAM, Bates MC, Spiering W. Endovascular Baroreflex Amplification for Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(5):46.
 54. Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, Pathak A, Dimitriadis K, Kroon AA, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *J Hypertens*. 2018; 36(10):2042-48.
 55. Bertog SC, Sobotka NA, Sobotka PA, Lobo MD, Sievert K, Vaskelyte L, et al. Percutaneous Creation of a Central Iliac Arteriovenous Anastomosis for the Treatment of Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):18.