

PRESSÃO EM ALTA, CONTROLO EM BAIXA: O LADO DESAFIADOR DE UMA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

HIGH PRESSURE, LOW CONTROL: THE CHALLENGING SIDE OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

Mariana Caetano Coelho; Adriana Silva; Margarida Figueiredo; Sofia Paula

Internas de Formação Específica em Cardiologia – Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, Avenida Movimento das Forças Armadas 2834-003 Barreiro, marianalcc.coelho@gmail.com

<https://doi.org/10.58043/rphrc.155>

Palavras-Chave:

Hipertensão Arterial Resistente, Resistência Farmacológica, Tratamento, Novas Alternativas Terapêuticas

Resumo

A hipertensão arterial constitui um fator de risco cardiovascular altamente prevalente na população global. Não obstante, uma parcela significativa de doentes não consegue atingir os níveis adequados de pressão arterial para o efetivo controlo do risco, desafiando a prática médica. A hipertensão resistente é identificada quando o doente mantém níveis de pressão arterial acima do valor recomendado, mesmo com a utilização concomitante de três medicamentos anti-hipertensores em doses otimizadas, sendo um deles um diurético. Este caso clínico vem demonstrar um caso de hipertensão arterial resistente e as várias abordagens terapêuticas utilizadas no controlo tensional.

Keywords:

Resistant Arterial Hypertension, Pharmacological Resistance, Treatment, New Therapeutic Alternatives

Abstract

Arterial hypertension constitutes a highly prevalent cardiovascular risk factor in the global population. However, a significant portion of patients fails to achieve adequate blood pressure levels for effective risk control, challenging medical practice. Resistant hypertension is identified when the patient maintains blood pressure levels above the recommended value, even with the concurrent use of three anti-hypertensive medications at optimized doses, one of which is a diuretic. This clinical case illustrates a case of resistant arterial hypertension and the various therapeutic approaches used in blood pressure control.

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de um doente do sexo masculino, com 78 anos de idade, diagnosticado com dislipidemia, hipertensão arterial essencial desde os 50 anos e excesso de peso. O doente foi referenciado à consulta de cardiologia por apresentar um perfil tensional fora dos valores alvo (<140/90 mmHg), tanto na observação médica como em regime de ambulatório, apesar de estar sob terapêutica dirigida a diferentes alvos terapêuticos e em doses otimizadas nomeadamente, metildopa 3g/dia, Valsartan/hidroclorotiazida 360/50mg, bisoprolol 10mg, amlodipina 10mg, espironolactona 50 e furosemida 60mg.

O doente apresenta diversas complicações decorrentes da hipertensão de difícil controlo incluindo doença renal

crônica em estadio 3a (Creatinina basal de 2,25 mg/dL), dilatação da aorta ascendente (43 mm), hipertrofia do miocárdio resultando em insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e fibrilhação auricular (FA). O doente exibe um mau controlo tensional desde o diagnóstico sendo que nos últimos anos tem apresentado vários episódios de urgências hipertensivas com necessidade de medicação endovenosa, apesar do uso de 7 classes de medicação anti-hipertensora em doses otimizadas à taxa de filtração glomerular, aliada a intervenções no estilo de vida, nomeadamente restrição de sal, cessação tabágica e alcoólica, evicção da toma de AINES (anti-inflamatórios não esteroides) e estava a ser acompanhado na consulta de nutrição para a perda de peso.



À observação na consulta o doente apresentava tensão arterial (TA) de 160/90 mmHg, frequência cardíaca (FC) de 51bpm e um índice de massa corporal (IMC) de 31, estando o restante do exame objetivo sem alterações. Analiticamente a destacar um sódio sérico de 140 mEq/L (135-145 mEq/L), potássio sérico de 4,1 mEq/L (3,6-5,2 mEq/L) e uma creatinina 2,6 mg/dL (0,8-1,3 mg/dL). No eletrocardiograma realizado à cabeceira o doente estava em ritmo de FA, 60bpm, com sinais de hipertrofia ventricular esquerda e desvio esquerdo do eixo e tinha repetido o ecocardiograma transtorácico que confirmava a hipertrofia do miocárdio com um septo sigmoide e disfunção diastólica grau II.

Devido ao recente agravamento do quadro clínico, o doente foi submetido a uma revisão detalhada para identificar causas secundárias sem sucesso, nomeadamente repetiu ecografia renal que apesar dos rins de dimensões reduzidas e diminuição da diferenciação cortico-medular não mostrou estenose das artérias renais, função tiroideia sem alterações [TSH 2,14 mUI/L (0,4-4,5 mUI/L), metanefrina sérica <0,1 nmol/L (<0,5 nmol/L), aldosterona sérica 6 ng/dL (1-21 ng/dL), renina sérica 0,8 ng/mL/h (0,6-3 ng/mL/h) e rácio aldosterona/renina 8 (<27). Realizou, também, colheita urinária de 24 horas sem alterações no que diz respeito ao volume urinário e concentração de creatinina, sódio e aldosterona e estudo do sono e provas de função respiratória que não justificaram o quadro.

Por ausência de causas secundárias foi assumido hipertensão arterial resistente e dada a resistência farmacológica e progressão da doença renal por valores tensionais não controlados, o doente foi submetido a desnervação renal, tendo o procedimento decorrido sem intercorrências.

Apesar de todas as intervenções realizadas, o doente mantém valores tensionais acima do valor recomendado, no entanto já com perfil controlado em grau I, tendo sido possível, após a desnervação renal, diminuir as doses de fármacos estando, atualmente sob metildopa 750mg/dia, amlodipina 5mg/dia, valsartan/hidroclorotiazida 160/25mg/dia, cardivelol 12.5mg/dia, espironolactona 25mg/dia e furosemida 40/dia.

Clinical Case

A 78-year-old male patient diagnosed with dyslipidemia, essential

arterial hypertension since the age of 50, and overweight is presented. The patient was referred to the cardiology consultation due to uncontrolled blood pressure readings (<140/90 mmHg) both during medical observation and in outpatient settings. He was on optimized therapy targeting different therapeutic goals, including methyldopa 3g/day, Valsartan/hydrochlorothiazide 360/50mg, bisoprolol 10mg, amlodipine 10mg, spironolactone 50mg, and furosemide 60mg.

The patient exhibited several complications resulting from poorly controlled hypertension, including stage 3a chronic kidney disease (baseline creatinine of 2.25 mg/dL), ascending aortic dilation (43 mm), myocardial hypertrophy leading to heart failure with preserved ejection fraction, and atrial fibrillation (AF).

Despite being on 7 classes of antihypertensive medication at optimized doses adjusted for glomerular filtration rate and lifestyle interventions, such as salt restriction, smoking cessation, alcohol avoidance, and NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) avoidance, and being followed up by a nutritionist for weight loss, the patient had poor blood pressure control since diagnosis. He had multiple episodes of hypertensive emergencies requiring intravenous medication.

During the clinic visit, the patient's blood pressure was 160/90 mmHg, heart rate was 51 bpm, and body mass index (BMI) was 31. Other physical examination findings were unremarkable. Laboratory findings included serum sodium of 140 mEq/L (135-145 mEq/L), serum potassium of 4.1 mEq/L (3.6-5.2 mEq/L), and creatinine of 2.6 mg/dL (0.8-1.3 mg/dL). An electrocardiogram showed AF with a heart rate of 60 bpm, signs of left ventricular hypertrophy, and leftward axis deviation. A repeat transthoracic echocardiogram confirmed myocardial hypertrophy with a sigmoid septum and grade II diastolic dysfunction.

Due to the recent worsening, an extensive workup was performed to identify secondary causes, including repeat renal ultrasound, thyroid function tests [TSH 2.14 mUI/L (0.4-4.5 mUI/L)], serum metanephrines <0.1 nmol/L (<0.5 nmol/L), serum aldosterone 6 ng/dL (1-21 ng/dL), serum renin 0.8 ng/mL/h (0.6-3 ng/mL/h), and aldosterone-renin ratio 8 (<27). A 24-hour urine collection showed no abnormalities in volume, creatinine, sodium, and aldosterone levels. Sleep studies and respiratory function tests were also unremarkable.

In the absence of secondary causes, resistant hypertension was assumed. Given pharmacological resistance and progression of renal disease due to uncontrolled blood pressure, the patient underwent renal denervation without complications.

Despite all interventions, the patient continues to have blood pressure readings above the recommended target but now with controlled grade I hypertension. Following renal denervation, medication doses were reduced to methyldopa 750mg/day, amlodipine 5mg/day, Valsartan/hydrochlorothiazide 160/25mg/day, carvedilol 12.5mg/day, spironolactone 25mg/day, and furosemide 40mg/day."

Discussão

A hipertensão arterial resistente é definida quando o doente apresenta valores iguais ou superiores a 140/90 mmHg, apesar do uso de três medicamentos anti-hipertensores de diferentes classes nas doses otimizadas,

sendo um deles obrigatoriamente um diurético (1,2). Um número considerável de doentes não alcança os valores órgão-protetores apesar de modificações no estilo de vida e terapêutica médica.

A fisiopatologia da hipertensão arterial resistente não está totalmente esclarecida. Apenas uma pequena percentagem destes doentes apresenta causas secundárias tratáveis sendo, por isso, entendida como multifatorial. Os mecanismos subjacentes incluem fatores genéticos, atividade simpática excessiva e alterações na reabsorção renal de sódio e água pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Devido a esses múltiplos mecanismos fisiopatológicos, é necessário tratar estes doentes com diferentes classes de fármacos para atuar nas diferentes causas de hipertensão. Várias abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas, incluindo a desnervação renal, novos alvos terapêuticos e estimulação elétrica dos barorreceptores do seio carotídeo. A desnervação renal é uma intervenção percutânea minimamente invasiva que se baseia na ablação dos nervos simpáticos ao nível das artérias renais. Ao bloquear a libertação de renina pelo sistema nervoso simpático e prevenir a vasoconstrição da arteríola aferente, ela impede uma das principais vias de hipertensão relacionadas com a reabsorção de sódio. Ultimamente vários estudos como, por exemplo, o Spyral e o Radiance, vieram demonstrar que a desnervação renal pode ser utilizada como uma modalidade de tratamento adjuvante no tratamento dos doentes com hipertensão resistente. Esta abordagem demonstrou um controlo tensional a curto e longo prazo com uma redução média de 7.9 mmHg na pressão arterial sistólica diária e uma diminuição de 18 mmHg na pressão arterial sistólica aos 36 meses, com complicações mínimas (3,4). Estes estudos recentes entram em discórdia com o SYMPLICITY-HTN-3 que mostrou que não houve benefício da desnervação renal (5).

A estimulação do seio carotídeo é um procedimento novo com experiência limitada que se baseia na estimulação elétrica contínua dos barorreceptores carotídeos, por meio de um dispositivo implantado, para suprimir a atividade simpática. O Estudo Pivotal Rheos é o único estudo publicado sobre a estimulação do seio carotídeo que demonstrou reduções significativas na pressão arterial, porém também revelou efeitos adversos graves relacionados com o procedimento em

25,2% dos participantes. Essas complicações decorreram principalmente de lesões nervosas durante a implantação do dispositivo, embora também tenha ocorrido acidentes vasculares cerebrais em 2,3% dos casos (6). O conhecimento ainda é insuficiente no que diz respeito à sua segurança e eficácia a longo prazo não estando, por isso, validado na maioria dos centros clínicos.

Vários medicamentos têm sido desenvolvidos como novas abordagens médicas no tratamento dos doentes com hipertensão arterial resistente. Os inibidores da sintase da aldosterona, como o Lorundrostat, foram testados e comparados com placebo e mostraram reduzir os níveis de pressão arterial sendo a hipercalemia o efeito secundário mais reportado e dose-dependente (7). O interferão de RNA, Zilebesiran, tem provado reduzir os níveis de pressão arterial com apenas uma única injeção subcutânea. Este medicamento atua bloqueando a produção de angiotensinogénio pelo fígado, com resultados após 6 meses (8).

Discussion

Resistant hypertension is defined as blood pressure that remains above 140/90 mmHg despite use of three antihypertensive medications of different classes at the best tolerated doses, one of which must be a diuretic (1,2). A considerable number of patients fail to reach target blood pressure ranges despite lifestyle advice and standard medical therapy.

In most cases, the pathogenesis of resistant hypertension is uncertain. Only in a minority, the problem is due to secondary hypertension. In the absence of a secondary cause the condition is most likely multifactorial. Proposed mechanisms include genetic factors, aberrant sympathetic nervous system activation and altered renal sodium and water handling due to changes in the renin-angiotensin-aldosterone system. Due to these various pathophysiological mechanisms, it is necessary to act with different therapies on the multiple causes of hypertension.

Multiple experimental therapies have been evaluated for resistant hypertension including renal denervation, novel medications and electrical stimulation of the carotid sinus baroreceptors.

Renal denervation is a minimally invasive percutaneous intervention that involves the ablation of sympathetic nerves at the level of the renal arteries. By blocking the release of renin by the sympathetic nervous system and preventing vasoconstriction of the afferent arteriole, it disrupts one of the main pathways of hypertension related to sodium reabsorption. Recently, several studies such as Spyral and Radiance have demonstrated that renal denervation can be used as an adjunctive treatment modality in the management of patients with resistant hypertension. This approach has shown both short-term and long-term blood pressure control with an average reduction of 7.9 mmHg in daily systolic blood pressure and a decrease of 18 mmHg in systolic blood pressure at 36 months, with minimal complications (3,4). These recent studies contradict the findings of SYMPLICITY-



HTN-3, which showed no benefit of renal denervation (5).

Another emerging intervention is carotid sinus stimulation. This intervention is based on the idea that continuous electrical stimulation of carotid baroreceptors, through an implanted device, should suppress sympathetic output. Carotid baroreflex activation is a novel procedure with limited experience. The Rheos Pivotal Trial stands as the sole significant double-blind randomized study published on carotid sinus stimulation. It documented significant reductions in blood pressure, yet it also revealed serious adverse effects related to the procedure in 25.2% of participants. These complications primarily stemmed from nerve injury during device implantation, although there was also a 2.3% occurrence of hypertension-induced stroke (6). Knowledge of device safety and longterm efficacy remains insufficient and it is not a routinely available management option at this time.

Several medications have been developed which could prove beneficial in treating patients with resistant hypertension. Aldosterone synthase inhibitors such as Lorundrostat were tested and compared with placebo (7). They resulted in a reduction in systolic blood pressure, with hyperkalemia being the most significant secondary effect. Interfering RNA like Zilebesiran has been shown to reduce blood pressure with a single subcutaneous injection. This medication acts by blocking angiotensinogen production by the liver, with results observed after 6 months compared to placebo (8).

Conclusões

A hipertensão representa um desafio clínico para o médico uma vez que existe um número considerável de doentes que não alcançam o seu controlo, apesar das múltiplas estratégias médicas adotadas. A hipertensão resistente é diagnosticada quando o doente apresenta valores tensionais não controlados apesar do uso de três classes diferentes de medicação anti-hipertensora, incluindo um diurético. Os doentes com hipertensão arterial resistente irão desenvolver lesão de órgão alvo e, se não controlado, vão progredir na doença. Para os doentes que se mantêm hipertensos apesar das abordagens médica otimizadas, existem opções de intervenção promissoras que estão atualmente em desenvolvimento, embora ainda sejam necessários mais estudos que demonstrem a sua verdadeira eficácia.

Conclusions

Hypertension presents a complex clinical challenge, with a considerable number of patients struggling to attain blood pressure control despite extensive medical treatment. Resistant hypertension is characterized by persistently elevated blood pressure levels above 140/90 mmHg, even with optimal use of three different classes of antihypertensive medications, including a diuretic. Patients with resistant hypertension may experience damage to target organs. For patients who remain hypertensive despite

comprehensive medical management, there are promising interventional options currently in development, although further research is needed to fully evaluate their efficacy.

Bibliografia/References

1. James P, Oparil S, Carter B, Cushman W, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guidelines for the management of high blood pressure in adults; Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.
2. Pimenta E, Calhoun D. Treatment of resistant hypertension. J Hypertension 2010;28:2194-5.
3. Michel Azizi, MD; Manish Saxena, MBBS, MSc; Yale Wang, MD; et al. Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension. The RADIANCE II Randomized Clinical Trial. AMA. 2023;329(8):651-661.
4. Prof Felix Mahfoud, MD; David E Kandzari, MD; Prof Kazuomi Kario, MD; Prof Raymond R Townsend, MD; Prof Michael A Weber, MD; Prof Roland E Schmieder, MD; et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. The Lancet. 2022; 399:1401-1410.
5. Bhatt D, Kandzari D, O'Neil W, D'Agostino R, Flack J, Katzen B, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 2014;370:1393-401.
6. Bisognano J, Bakris G, Nadim M, Sanchez L, Kroon A, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension; results from the double blind, randomised, placebo-controlled Rheos Pivotal Trial. J Am Coll Cardiol 2011;58:765-73.
7. Luke J. Laffin, MD^{1,2}; David Rodman, MD³; James M. Luther, MD⁴; et al. Aldosterone Synthase Inhibition With Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension. The Target-HTN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(12):1140-1150.
8. Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., David J. Webb, M.D., D.Sc., Jorg Taubel, M.D., Sarah Casey, M.B., Ch.B., Yansong Cheng, Ph.D., Gabriel J. Robbie, Ph.D., Don Foster, M.S., Stephen A. Huang, M.D., Sean Rhyee, M.D., M.P.H., Marianne T. Sweetser, M.D., Ph.D., and George L. Bakris, M.D. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. N Engl J Med 2023; 389:228-238.