

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXV

Capítulo 10

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS ATUAIS E ABORDAGEM BASEADA EM FENÓTIPOS CLÍNICOS

VICTÓRIA HELOÍSA MAZEI COSTA¹
MARIA BEATRIZ LEIDENS REIS GIL¹
LORENZO FARIA CAPRONI¹
PEDRO HENRIQUE ZANFRILLI¹
LUCAS SANTOS DE MELO LOPES¹
ANA BEATRIZ RIBEIRO DONÁ¹
MARIANA MOURA¹
GIULIA ELOAH DE PÁDUA RIBEIRO¹

1. Discente - Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) – Campus Londrina.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial Sistêmica; Adesão ao Medicamento; Farmacoterapia.

DOI

10.59290/3129232496

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica, multifatorial, não transmissível, dependente de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e psicossociais definida por elevação persistente da pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões e na ausência de medicação anti-hipertensiva (BARROSO *et al.*, 2020).

Projeções da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2023, com dados brasileiros de 2019, estimam prevalência global de 45% dos brasileiros entre 30 e 70 anos de idade, com predominância no sexo masculino, com 48%, em comparação com o sexo feminino, com 42%. Ainda, 67% dos indivíduos com HA estariam diagnosticados, 62% em tratamento e apenas 33% com a pressão controlada (BRANDÃO *et al.*, 2025; RIBEIRO *et al.*, 2026).

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e no mundo, sendo a HA o principal fator de risco responsável por elas. Em 2019, a OMS estimou que 54% das mortes por causa cardiovascular seriam atribuídas à HA, com uma tendência de crescimento no país (BRANDÃO *et al.*, 2025; RIBEIRO *et al.*, 2016).

Dentre os fatores de risco, destacam-se idade e sexo, em que homens apresentam maior prevalência ao final da adolescência, enquanto, entre as mulheres, ocorre um aumento da pressão arterial (PA) com a idade, igualando a prevalência de HA à dos homens após os 60 anos. Também, etnia, urbanização e fatores socioeconômicos, uma vez que influenciam diversos aspectos relevantes, como estilo de vida, dieta, adesão terapêutica, vulnerabilidade social, atividade física, acesso ao sistema de saúde e nível

educacional, além do risco residual relacionado à cor da pele, mesmo após ajustes para indicadores socioeconômicos, comportamentais e de saúde, com taxa de incidência maior em pessoas pardas e negras, que apresentam maior risco para eventos cardiovasculares (CV) (CONNELLY *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2022).

Ainda, a relação entre índice de massa corporal (IMC) e PAS ou PAD é contínua e direta. O sedentarismo é um fator associado à HA, doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca, resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, acidente vascular cerebral (AVC), demência e outras doenças crônicas (BRANDÃO *et al.*, 2025).

Há, também, forte associação positiva, contínua e não linear entre consumo de álcool e PA. Quanto ao tabagismo, apesar de estar inquestionavelmente relacionado ao aumento da morbidade e mortalidade CV, o papel direto na indução da HA ainda é controverso. Algumas medicações podem elevar a PA ou dificultar seu controle, como inibidores da monoaminoxidase, simpatomiméticos, antidepressivos tricíclicos, testosterona, entre outros. Há associação entre a utilização de esteroides anabolizantes para fins estéticos e de performance à HA, bem como outras doenças cardiovasculares e renais. Distúrbios do sono (privação, duração e qualidade), como a apneia obstrutiva do sono, afetam mecanismos reguladores como ativação do sistema nervoso simpático, aumento da liberação de cortisol e inflamação crônica (BARROSO *et al.*, 2020; 2022; BRANDÃO *et al.*, 2025).

O objetivo deste estudo foi analisar criticamente as estratégias terapêuticas contemporâneas no manejo da hipertensão arterial sistêmica, com ênfase na abordagem baseada em fenótipos clínicos, incluindo pacientes idosos, diabéticos e obesos, bem como nos desafios relacionados à adesão terapêutica e às terapias

emergentes, a partir de evidências científicas recentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada com o objetivo de analisar as estratégias terapêuticas contemporâneas da hipertensão arterial sistêmica, com foco na abordagem baseada em fenótipos clínicos, incluindo populações específicas como idosos, indivíduos com diabetes mellitus e obesidade, além de aspectos relacionados à adesão terapêutica, terapias emergentes e desafios clínicos atuais.

A busca bibliográfica foi conduzida entre os meses de novembro de 2025 e janeiro de 2026, utilizando as bases de dados PubMed/MEDLINE e SciELO. Foram utilizados descritores controlados de acordo com os vocabulários MeSH e DeCS, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Os descritores utilizados incluíram: *Hypertension, Aged, Elderly, Diabetes Mellitus, Obesity, Medication Adherence e Treatment Outcome*.

Foram incluídos artigos publicados entre 2003 e 2025, nos idiomas português e inglês, que abordassem estratégias terapêuticas individualizadas no manejo da hipertensão arterial ou sua aplicação em subgrupos clínicos específicos. Consideraram-se estudos do tipo revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos, de acordo com a metodologia de cada artigo selecionado. Entre os estudos incluídos, destacam-se diretrizes nacionais e internacionais, revisões de literatura, meta-análises, ensaios clínicos recentes e estudos prospectivos.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os artigos selecionados foram submetidos à leitura crítica e à análise qualitativa. Os dados

extraídos foram organizados de forma descritiva, permitindo a construção de categorias temáticas relacionadas à fenotipagem clínica da hipertensão arterial, às estratégias terapêuticas contemporâneas, à adesão ao tratamento, às terapias emergentes e aos principais desafios no manejo clínico atual da doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Hipertensão arterial em idosos

A HA em idosos é caracterizada pela elevação sustentada da pressão arterial, com valores da pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg. Nessa faixa etária, observa-se predominância do aumento da pressão sistólica, fenômeno diretamente associado à rigidez e à perda de complacência arterial, alterações típicas do envelhecimento (BARROSO *et al.*, 2020; VIRDIS *et al.*, 2011).

Do ponto de vista fisiopatológico, a HA em idosos envolve modificações estruturais e funcionais das artérias, incluindo aumento da rigidez dos grandes vasos, disfunção autonômica, disfunção endotelial, remodelamento cardíaco e alterações renais. Tais alterações contribuem para a maior prevalência de hipertensão sistólica isolada e para a variabilidade pressórica observada nessa população (ARONOW *et al.*, 2011).

A hipertensão constitui um importante fator de risco para eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, declínio cognitivo e perda de autonomia funcional em idosos (BENETOS *et al.*, 2019). O manejo da HA deve ser individualizado, considerando o estado funcional do paciente, comorbidades associadas e resposta clínica ao tratamento, especialmente diante do risco aumentado de efeitos adversos e da polifarmácia comum nessa faixa etária.

Estudos indicam benefícios na redução da morbimortalidade por meio do controle adequado da pressão arterial, recomendando-se a manutenção de níveis pressóricos abaixo de 140/90 mmHg. Em indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos ou em situação de fragilidade, podem ser consideradas metas mais permissivas, de até 150/90 mmHg, conforme orientações de sociedades internacionais, como o *American College of Cardiology Foundation* e a *European Society of Hypertension* (VIRDIS *et al.*, 2011; ARONOW *et al.*, 2011).

A monitorização precisa da pressão arterial assume papel central no cuidado do idoso hipertenso, e o tratamento envolve modificações no estilo de vida aliadas ao uso cauteloso de anti-hipertensivos, com atenção especial à função renal, ao risco de hipotensão e às possíveis interações medicamentosas (VIRDIS *et al.*, 2011; ARONOW *et al.*, 2011).

Hipertensão arterial em indivíduos com diabetes mellitus e obesidade

A associação entre HA, diabetes mellitus (DM) e obesidade é frequente e decorre de uma interação bidirecional e multifatorial, configurando um cenário de alto risco cardiovascular e renal. Estima-se que 80 a 90% dos indivíduos com DM desenvolvam HA ao longo da vida, o que contribui significativamente para o aumento da morbimortalidade cardiovascular e para a progressão de complicações microvasculares, como nefropatia diabética e retinopatia, além de eventos macrovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial obstrutiva periférica (BRANDÃO *et al.*, 2025).

A obesidade, especialmente a obesidade visceral, exerce papel central na fisiopatologia dessa associação, por mecanismos que envolvem ativação do sistema nervoso simpático, aumento da produção de angiotensina II e aldoste-

rona pelo tecido adiposo, resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau, disfunção endotelial e redução da natriurese, resultando em elevação sustentada da pressão arterial (BRANDÃO *et al.*, 2025).

Diante desse contexto, a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, de 2025, recomenda que pacientes com HA associada a DM e obesidade sejam tratados com metas pressóricas mais rigorosas, estabelecendo como objetivo pressão arterial <130/80 mmHg, desde que bem tolerada (BRANDÃO *et al.*, 2025). Essa recomendação é sustentada por estudos recentes, como o BPROAD, que demonstrou redução significativa de eventos cardiovasculares maiores com controle pressórico intensivo em pacientes com DM tipo 2 e alto risco cardiovascular (ZHANG *et al.*, 2023). Metanálises contemporâneas reforçam que a redução mais intensiva da pressão arterial está associada a menor incidência de acidente vascular cerebral e progressão da doença renal, embora exija cautela quanto a efeitos adversos, especialmente em populações mais vulneráveis (WHELTON *et al.*, 2024).

Além do controle pressórico, recomenda-se a avaliação sistemática de dano a órgãos-alvo, com destaque para a pesquisa de albuminúria por meio da relação albumina/creatinina, bem como o uso rotineiro da monitorização ambulatorial ou residencial da pressão arterial (MAPA/MRPA), considerando a elevada prevalência de hipertensão mascarada nesse grupo (BRANDÃO *et al.*, 2025). O tratamento deve ser multifatorial e individualizado, combinando medidas não medicamentosas intensivas, como perda ponderal sustentada e mudanças no estilo de vida, com terapia farmacológica precoce, preferencialmente iniciada com associação de dois anti-hipertensivos, incluindo um inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA ou BRA) associado a bloqueador de canal de

cálcio ou diurético tiazídico similar (BRANDÃO *et al.*, 2025; WHELTON *et al.*, 2024).

Adesão terapêutica

A adesão ao tratamento e a persistência às recomendações terapêuticas constituem elementos centrais no manejo da hipertensão arterial (HA), influenciando diretamente os desfechos clínicos e os custos em saúde (YUSUF *et al.*, 2020). A adesão ao tratamento anti-hipertensivo envolve o cumprimento, por parte do paciente, das prescrições e orientações propostas pelos profissionais de saúde, englobando medidas farmacológicas e não farmacológicas (YUSUF *et al.*, 2020). Evidências indicam que uma parcela significativa de indivíduos com doenças cardiovasculares crônicas não segue adequadamente os tratamentos prescritos, estimando-se que cerca de 50% dos pacientes apresentam baixa adesão medicamentosa, o que contribui para aumento de hospitalizações, morbidade e mortalidade (SABATÉ, 2003).

De forma geral, considera-se alta adesão o cumprimento de pelo menos 80% das recomendações terapêuticas, adesão moderada entre 50% e 79%, e baixa adesão abaixo de 50% (OSTERBERG & BLASCHKE, 2005). A Organização Mundial da Saúde aponta que níveis de adesão superiores a 80% são, em geral, necessários para a obtenção de benefícios terapêuticos ideais em doenças crônicas (SABATÉ, 2003).

Apesar das evidências consolidadas de que o controle adequado da HA reduz significativamente a mortalidade e os eventos cardiovasculares e renais, estudos demonstram de forma consistente a relação entre maior adesão ao tratamento anti-hipertensivo e melhores desfechos clínicos. Uma revisão sistemática envolvendo mais de quatro milhões de pacientes demonstrou que um aumento de 20% na adesão ao tratamento esteve associado a uma redução de

17% no risco relativo de acidente vascular cerebral e de 12% no risco de mortalidade por todas as causas, conferindo evidência de certeza moderada segundo o sistema GRADE (LIU *et al.*, 2021). Outra revisão sistemática evidenciou que a baixa adesão aos medicamentos anti-hipertensivos está associada a aumento significativo do risco de morte, enquanto melhor adesão foi relacionada à redução de aproximadamente 25% na mortalidade (LEE *et al.*, 2022).

Diversas estratégias têm sido avaliadas com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento da HA. Intervenções relacionadas à atenção farmacêutica, ao automonitoramento da pressão arterial e ao uso de tecnologias digitais, como aplicativos móveis e mensagens de texto, demonstram efeitos positivos, especialmente no contexto da atenção primária à saúde (PALMER *et al.*, 2021). A simplificação dos esquemas terapêuticos, com redução do número de doses diárias, mostrou-se eficaz no aumento da adesão, devendo ser considerada como estratégia de primeira linha (PALMER *et al.*, 2021). Essas intervenções podem ser aplicadas de forma isolada ou combinada, conforme o contexto local, levando em consideração barreiras como limitações socioeconômicas, baixa literacia em saúde, dificuldades de acesso a tecnologias e restrições estruturais dos serviços de saúde (SILVA *et al.*, 2023).

Os principais fatores que favorecem a adesão incluem condições socioeconômicas adequadas, uma relação de qualidade entre pacientes e profissionais de saúde e a capacitação dos trabalhadores da área. No âmbito do sistema de saúde, destaca-se como facilitador central a ampliação do acesso aos serviços (SILVA *et al.*, 2023). Por fim, a Organização Mundial da Saúde descreve cinco grandes grupos de fatores que impactam a adesão ao tratamento da HA, relacionados ao paciente, à doença, à terapia, ao

sistema de saúde e aos aspectos socioeconômicos (SABATÉ, 2003). O reconhecimento desses fatores é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes e sustentáveis voltadas à melhoria da adesão ao tratamento anti-hipertensivo.

Terapias emergentes

A HA permanece como um desafio clínico relevante, especialmente entre pacientes que apresentam resposta inadequada às terapias convencionais. Nesse contexto, têm ganhado destaque novas classes farmacológicas e abordagens intervencionistas que atuam sobre mecanismos fisiopatológicos ainda não plenamente contemplados pelos tratamentos tradicionais.

Entre as alternativas farmacológicas emergentes, os inibidores da aldosterona sintase configuram opções promissoras. Diferentemente dos antagonistas do receptor mineralocorticoide, como a espironolactona, que atuam bloqueando o receptor de aldosterona, fármacos como lorundrostat e baxdrostat inibem diretamente a enzima responsável pela síntese desse hormônio. No estudo LAUNCH-HTN, publicado em 2025, o uso de lorundrostat na dose de 50 mg promoveu redução de 16,9 mmHg na PAS, em comparação a 7,9 mmHg no grupo placebo, após seis semanas de tratamento associado a dois a cinco anti-hipertensivos, apresentando bom perfil de segurança e baixa incidência de hipercalemia, com menos de 1% de descontinuação (SAXENA *et al.*, 2025). Resultados semelhantes foram observados com o baxdrostat, que demonstrou reduções de 8,7 a 9,8 mmHg na PAS em pacientes com HA não controlada ou resistente (FLACK *et al.*, 2025).

Outra estratégia inovadora envolve terapias baseadas em RNA de interferência, como o zilebesiran, que atua inibindo a produção hepática de angiotensinogênio, precursor dos peptí-

deos da angiotensina. Em estudos clínicos, doses únicas subcutâneas entre 200 e 800 mg resultaram em reduções superiores a 10 mmHg na PAS, com efeito sustentado por até 24 semanas (DESAI *et al.*, 2023). Nos estudos KARDIA-1 e KARDIA-2, doses variando de 300 a 600 mg promoveram reduções superiores a 15 mmHg, além de efeito adicional de 9,7 a 12,1 mmHg quando associadas a anti-hipertensivos de primeira linha (BAKRIS *et al.*, 2024). Essa abordagem apresenta potencial para controle pressórico prolongado, com esquemas de administração trimestral ou semestral, aspecto particularmente relevante em pacientes com baixa adesão a tratamentos diários.

No campo das intervenções, a denervação renal surge como alternativa baseada na ablação dos nervos simpáticos renais, com consequente redução da atividade simpática aferente e eferente. Embora os estudos iniciais tenham apresentado resultados controversos, investigações mais recentes, conduzidas com maior rigor metodológico, demonstraram benefício modesto. Em meta-análise da Cochrane, observou-se redução média de 5,29 mmHg na PAS de 24 horas avaliada por monitorização ambulatorial da pressão arterial (PISANO *et al.*, 2021), indicando que a técnica pode ser considerada em casos selecionados, apesar da variabilidade na resposta clínica entre os pacientes.

Por fim, agonistas do GLP-1 e da dupla via GLP-1/GIP têm sido incorporados como terapias complementares. Inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, fármacos como semaglutida e tirzepatida promovem reduções modestas da PAS, em torno de 2 a 5 mmHg, com maior impacto em indivíduos obesos e hipertensos. Estudos recentes apontam mecanismos relacionados à perda ponderal, melhora da função endotelial, natriurese e regulação autonômica, além

de potenciais benefícios cardiovasculares adicionais (MOIZ *et al.*, 2025). Dessa forma, sua inclusão nas discussões sobre terapias emergentes para a HAS mostra-se pertinente, especialmente em pacientes com múltiplas comorbidades cardiovasculares, embora ainda não constituam indicação primária para o controle pressórico.

Desafios clínicos atuais

Os principais desafios clínicos contemporâneos envolvem a persistência da falha terapêutica, a baixa adesão aos esquemas farmacológicos, a heterogeneidade da resposta individual aos fármacos, modulada por determinantes genéticos e ambientais, e o crescimento da prevalência da hipertensão arterial resistente. Nesse contexto, estratégias terapêuticas emergentes, incluindo antagonistas do receptor de endotelina, inibidores da aldosterona sintase, terapias baseadas em RNA e abordagens intervencionistas como a denervação renal, têm sido desenvolvidas com o objetivo de ampliar as opções terapêuticas em casos complexos ou refratários ao tratamento convencional (MAGAVERN *et al.*, 2024; GNANENTHIRAN *et al.*, 2025; PU *et al.*, 2025; PASTORE *et al.*, 2025).

As principais determinantes da falha terapêutica na hipertensão arterial sistêmica incluem a preocupação do clínico com potenciais efeitos adversos, limitações de tempo e sobrecarga assistencial, incertezas relacionadas às medidas de pressão arterial obtidas fora do ambiente ambulatorial, desconhecimento ou baixa familiaridade com diretrizes atualizadas e a subestimação do risco cardiovascular global do paciente. Por sua vez, a baixa adesão ao tratamento está associada a múltiplos fatores, como esquemas terapêuticos complexos, frequentemente com múltiplas administrações diárias, ocorrência de efeitos colaterais, custos dos medicamentos, baixo nível de literacia em saúde, caráter frequentemente assintomático da doen-

ça e compreensão insuficiente acerca das consequências da hipertensão arterial não controlada (BROUWERS *et al.*, 2021; CAREY *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

O presente trabalho evidenciou que a hipertensão arterial sistêmica é uma doença multifatorial prevalente que está diretamente relacionada à morbimortalidade, de modo a permanecer como um desafio de saúde pública, reforçando a necessidade de ultrapassar a abordagem tradicional da doença para um manejo integral e individualizado.

Os dados expostos evidenciaram a diversidade de fatores relacionados à doença, dentre eles idade, diabetes e obesidade. Em idosos, a hipertensão está associada à elevação do risco de eventos cardiovasculares, cerebrais e renais, estabelecendo-se metas pressóricas de 140/80 mmHg (salvos casos >80 anos, com hipertensão permissiva de até 150/90 mmHg). Além disso, identificou-se progressão das complicações nos casos de hipertensão associada a diabetes, de modo a exigir-se metas pressóricas mais rigorosas (130/80 mmHg). Em relação à obesidade, maior IMC gera piora do padrão hipertensivo, com elevação sustentada da pressão.

Em relação ao tratamento, a implementação de melhorias do estilo de vida foi descrita como importante aliada ao tratamento medicamentoso preconizado. No mais, verificou-se que a adesão terapêutica é considerada um dos principais determinantes do sucesso do tratamento, com influência direta nos resultados e custos gerados pelos pacientes hipertensos. Foram descritas estratégias na tentativa de reforçar tal adesão, como o uso de esquemas medicamentosos simplificados, automonitoramento tecnoló-

gico e maior acesso aos serviços de saúde, podendo melhorar significativamente os desfechos clínicos da doença.

Por fim, no contexto das terapias emergentes, novas classes farmacológicas e abordagens intervencionistas foram citadas em ordem de melhor repercussão no controle pressórico: inibidores da aldosterona sintase (lorundrostat e baxdrostat), RNA de interferência ou inibidor da produção hepática de angiotensinogênio (zilebesiran), denervação renal e agonistas do GLP-1 e da dupla via GLP-1/GIP (semaglutida e tirzepatida).

Assim, diante dos desafios atuais de falha terapêutica persistente, baixa adesão aos esquemas farmacológicos, variabilidade da resposta

individual aos fármacos, prevalência da hipertensão arterial resistente e limitações do sistema de saúde, torna-se necessária a individualização do manejo da doença com abordagem que considere os fenótipos clínicos e possíveis desafios de cada paciente, de modo a reforçar a relevância de adesão ao tratamento instituído pelo médico e considerar o uso de terapias inovadoras. No mais, evidencia-se a relevância da continuação de estudos acerca do tema exposto, a fim de melhorar os desfechos clínicos dos pacientes acometidos pela hipertensão arterial sistêmica a partir do melhor controle da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARONOW, W.S. *et al.* ACCF/AHA 2011 Expert consensus document on hypertension in the elderly. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 57, p. 2037, 2011. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821daaf6.
- BAKRIS, G.L. *et al.* RNA interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: the KARDIA-1 randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, v. 331, p. 740, 2024. doi: 10.1001/jama.2024.0728.
- BARROSO, W.K.S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, p. 516, 2021.
- BENETOS, A. *et al.* Hypertension management in older and frail older patients. *Circulation Research*, v. 124, p. 1045, 2019. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313236.
- BRANDÃO, A.A. *et al.* Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial 2025. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 122, e20250624, 2025. doi: 10.36660/abc.20250624.
- BROUWERS, S. *et al.* Arterial hypertension. *The Lancet*, v. 398, p. 249, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X.
- CAREY, R.M. *et al.* Reprint of: prevention and control of hypertension: JACC health promotion series. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 72, p. 2996, 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.022.
- CONNELLY, P.J. *et al.* Sex differences in the prevalence, outcomes and management of hypertension. *Current Hypertension Reports*, v. 24, p. 185, 2022. doi: 10.1007/s11906-022-01183-8.
- DESAI, A.S. *et al.* Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *The New England Journal of Medicine*, v. 389, p. 228, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2208391.
- FLACK, J.M. *et al.* Efficacy and safety of baxdrostat in uncontrolled and resistant hypertension. *The New England Journal of Medicine*, v. 393, p. 1363, 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2507109.
- GNANENTHIRAN, S.R. *et al.* Changing the paradigm of long-term blood pressure control: a systematic review of novel therapies. *Journal of Hypertension*, v. 43, p. 917, 2025. doi: 10.1097/HJH.0000000000003984.
- LEE, E.K.P. *et al.* Global burden, regional differences, trends, and health consequences of medication nonadherence for hypertension during 2010 to 2020: a meta-analysis involving 27 million patients. *Journal of the American Heart Association*, v. 11, e026582, 2022. doi: 10.1161/JAHA.122.026582.
- LIU, M. *et al.* Better medication adherence lowers cardiovascular events, stroke, and all-cause mortality risk: a dose-response meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, v. 8, p. 146, 2021. doi: 10.3390/jcdd8110146.
- MAGAVERN, E.F. *et al.* Use of genomics to develop novel therapeutics and personalize hypertension therapy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 44, p. 784, 2024. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.319220.
- MOIZ, A. *et al.* GLP-1 receptor agonists and blood pressure: a state-of-the-art review of mechanisms, evidence, and clinical implications. *American Journal of Hypertension*, 2025. doi: 10.1093/ajh/hpaf205.
- OSTERBERG, L. & BLASCHKE, T. Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*, v. 353, p. 487, 2005. doi: 10.1056/NEJMra050100.
- PALMER, M.J. *et al.* Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, CD012675, 2021. doi: 10.1002/14651858.CD012675.pub3.
- PASTORE, M.C. *et al.* Blood pressure management in clinically complex scenarios: new horizons for a tailored approach. *Journal of Hypertension*, v. 43, p. 1267, 2025. doi: 10.1097/HJH.0000000000004025.
- PISANO, A. *et al.* Renal denervation for resistant hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021. doi: 10.1002/14651858.CD011499.pub3.
- PU, F. *et al.* Advancing antihypertensive drug development. *British Journal of Pharmacology*, v. 182, p. 3389, 2025. doi: 10.1111/bph.70063. doi: 10.1111/bph.70063.
- RIBEIRO, A.L.P. *et al.* Cardiovascular health in Brazil. *Circulation*, v. 133, p. 422, 2016. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
- SABATÉ, E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
- SAXENA, M. *et al.* Lorundrostat in participants with uncontrolled hypertension and treatment-resistant hypertension. *Journal of the American Medical Association*, v. 334, p. 409, 2025. doi: 10.1001/jama.2025.9413.

SILVA *et al.* Gender, race/skin colour and incidence of hypertension in ELSA-Brasil: an intersectional approach. *Ethnicity and Health*, v. 28, p. 469, 2022. doi: 10.1080/13557858.2022.2108377.

SILVA, L.A.L.B. *et al.* Adherence, barriers, and facilitators for the treatment of systemic arterial hypertension: rapid review of evidence. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 47, e67, 2023. doi: 10.26633/RPSP.2023.67.

VIRDIS, A. *et al.* Hypertension in the elderly: an evidence-based review. *Current Pharmaceutical Design*, v. 17, p. 3020, 2011. doi: 10.2174/138161211798157711.

WHELTON, P.K. *et al.* Hypertension management in high-risk cardiometabolic populations: update 2024. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 83, p. 623, 2024. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.

WILLIAMS, B. *et al.* Obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *European Heart Journal*, v. 45, p. 289, 2024.

YUSUF, S. *et al.* Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155,722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*, v. 395, p. 795, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.

ZHANG, W. *et al.* Intensive blood-pressure control in patients with type 2 diabetes (BPROAD). *The New England Journal of Medicine*, v. 389, p. 1683, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2412006.