

# Novos medicamentos na hipertensão resistente

## New drugs in resistant hypertension

Luiz Aparecido Bortolotto<sup>1</sup>, Marcus Vinicius Bolívar Malachias<sup>2</sup>

Pacientes com hipertensão resistente verdadeira mais comumente tem hipertensão grave, obesidade, consumo excessivo de sódio, doença renal crônica, diabetes e evidências de lesões em órgãos-alvo<sup>1</sup>. Além disso, mulheres, idosos e indivíduos afrodescendentes parecem apresentar mais dificuldade na resposta ao tratamento. Também tem sido demonstrado que os pacientes com hipertensão resistente apresentam mais disfunção endotelial, maior atividade simpática e maior rigidez arterial<sup>2</sup>. Sendo assim, medicações que atuam mais precisamente nesses mecanismos, podem ter melhor efeito anti-hipertensivo nesses pacientes.

São conhecidas as estratégias para a melhor abordagem terapêutica recomendada para a hipertensão resistente, havendo evidências dos benefícios das medicações anti-hipertensivas em uso há vários anos. No entanto, novas classes de medicamentos estão sendo introduzidas e algumas ainda em fase de ensaios clínicos trazem novas possibilidades para o melhor tratamento dos pacientes com hipertensão resistente. Na tabela 1 são apresentadas as possíveis alterações fisiopatológicas envolvidas na hipertensão resistente, em que os novos medicamentos e as novas abordagens terapêuticas intervencionistas podem ter importante papel.

A seguir será feita uma breve explanação do possível uso destes medicamentos e das novas técnicas nos pacientes com hipertensão resistente.

### ALISQUIRENO

O alisquireno é uma nova classe terapêutica recentemente lançada no mercado. É um inibidor de renina, que tem propriedades farmacológicas que podem ter papel importante em pacientes com hipertensão resistente. Diversos estudos mostraram eficácia do alisquireno como monoterapia ou combinado a outras classes, com efeitos colaterais semelhantes ao placebo<sup>3</sup>. Nas combinações, o alisquireno teve mais efeito quando associado a medicações natriuréticas do que com outros bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>3</sup>. Esse achado tem

**Tabela 1.** Principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipertensão resistente e os novos medicamentos e técnicas intervencionistas.

Alterações fisiopatológicas	Novos medicamentos	Intervenções
Excesso de volume	Alisquireno??	Denervação renal
Disfunção endotelial	Darusentam Nebivolol	
Atividade exagerada – sistema renina-angiotensina-aldosterona	Alisquireno Nebivolol??	Denervação renal
Aumento de endotelina	Darusentam	
Aumento de atividade do sistema nervoso simpático		Estímulo barorreceptor

fundamento, pois os natriuréticos aumentam a secreção de renina. Assim, o alisquireno pode ter utilidade nos pacientes com hipertensão resistente, quando houver predomínio de um aumento da atividade do sistema renina-angiotensina, e cujo bloqueio não tenha sido completo com outros inibidores. Não há estudos do alisquireno em hipertensos resistentes, mas os resultados em hipertensos estágios 2 ou 3 são consistentes<sup>4,5</sup>. Em um destes estudos, fase 3<sup>5</sup>, a combinação de alisquireno 150 ou 300 mg com hidroclorotiazida 25 mg reduziu em 20 mmHg a pressão arterial sistólica após 8 semanas de uso em 183 hipertensos graves não complicados. Assim, estes e novos estudos em andamento trazem uma perspectiva de nova opção terapêutica para os pacientes com hipertensão resistente que necessitem de um bloqueio mais completo do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

### NEBIVOLOL

O nebivolol é um bloqueador de receptor beta-1 adrenérgico seletivo com propriedades vasodilatadoras dependentes do endotélio por aumentar a liberação e a ação do óxido nítrico<sup>6</sup>. Existem evidências de que alterações endoteliais estão entre as possíveis causas da resistência ao tratamento anti-hipertensivo;

Recebido: 7/7/2009 Aceito: 7/9/2009

<sup>1</sup> Médico assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor).

<sup>2</sup> Diretor clínico do Instituto de Hipertensão Arterial de Minas Gerais.

Correspondência para: Luiz Aparecido Bortolotto. Unidade de Hipertensão – Instituto do Coração – Hospital das Clínicas (FMUSP). Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000.

o nebivolol pode ser uma opção interessante para o tratamento de hipertensos de difícil controle. Estudos em hipertensos têm demonstrado bom efeito terapêutico com o seu emprego, além de melhorar a distensibilidade arterial e o fluxo plasmático renal e apresentar diminuição significativa da resistência vascular periférica<sup>6</sup>.

## DARUSENTAM

O darusentam é um antagonista seletivo do receptor A da endotelina, que é um importante vasoconstritor que parece exercer papel importante em algumas formas mais graves de hipertensão arterial, como na hipertensão acelerada maligna<sup>7</sup>. Os estudos fases 2 e 3 têm destacado a sua potência anti-hipertensiva, superior à observada com o primeiro inibidor não seletivo do receptor da endotelina, o bosentam, que é liberado apenas para o uso em hipertensão pulmonar<sup>7</sup>. Os estudos em fases 2 e 3 têm sido desenvolvidos para avaliar também o efeito anti-hipertensivo do darusentam em pacientes com hipertensão resistente<sup>8,9</sup>.

Em um estudo fase 2<sup>8</sup>, 115 pacientes com hipertensão resistente receberam placebo *versus* darusentam por 10 semanas. O darusentam diminuiu significativamente a pressão arterial comparado ao placebo, tanto as medidas de consultório quanto as medidas de 24 horas obtidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), sendo o efeito maior com maiores doses da medicação (300 mg). Em um outro ensaio clínico fase III (DAR-311) apresentado no Congresso Americano de Hipertensão, em 2009, darusentam reduziu significativamente a pressão arterial quando associado a esquema tríplice tradicional em pacientes com diabetes ou insuficiência renal e que não haviam atingido a meta de PA esperada. O estudo envolveu 379 pacientes e um grupo recebeu placebo como quarta medicação, enquanto os demais receberam três doses diferentes de darusentam. A redução da pressão arterial sistólica após 14 semanas de tratamento foi significativamente maior com darusentam em qualquer das três doses do que com placebo (aproximadamente 18 mmHg *versus* 8,6 mmHg). A meta de PA foi atingida em 53% dos pacientes em uso de darusentam e em apenas 27% do grupo placebo. Entre os efeitos adversos, o edema foi o mais comumente relatado. Outro estudo fase 3 em hipertensão arterial resistente está sendo realizado e novos dados devem confirmar a ação anti-hipertensiva do darusentam em pacientes com hipertensão refratária.

## NOVAS OPÇÕES DE TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO DE HIPERTENSÃO RESISTENTE

Mais recentemente, alguns pesquisadores têm demonstrado interesse em métodos intervencionistas para o controle da

pressão arterial em hipertensos resistentes, fundamentados principalmente nos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na refratariedade da hipertensão, isto é, mecanismos renais e sistema nervoso simpático.

Em uma dessas investigações<sup>10</sup>, com base na possibilidade de hiperatividade adrenérgica renal nos pacientes com hipertensão resistente, os autores avaliaram os resultados de uma técnica de denervação simpática renal por cateter e radiofrequência em 45 pacientes com hipertensão sem controle adequado, não obstante o uso médio de 4,7 medicações. Houve redução significativa da pressão arterial a partir do terceiro mês de evolução, e, após um ano, observou-se queda média de 27 mmHg na pressão sistólica e de 17 mmHg na pressão diastólica, com redução de medicação na maioria dos casos. Houve apenas uma complicação de dissecção arterial sem seqüela, e, de modo geral o procedimento foi bem tolerado. O estudo abre possibilidades de outros ensaios clínicos com maior número de pacientes para a avaliação da efetividade e segurança da técnica.

Outra opção para o tratamento de hipertensão resistente que está sendo avaliada é a estimulação elétrica do seio carotídeo com o objetivo de reduzir a pressão arterial por ativar o barorreflexo e diminuir o tônus simpático<sup>11</sup>. Estudos experimentais em animais e estudos pilotos em humanos mostraram um efeito seguro e efetivo na redução crônica da pressão arterial com estimulação elétrica crônica do seio carotídeo<sup>11</sup>. Um estudo multicêntrico<sup>12</sup> "Rheos Baroreflex Hypertension Therapy – Rheos BHT System", com o uso de estimuladores implantáveis no seio carotídeo, está sendo realizado, e os resultados podem oferecer uma boa alternativa para o tratamento de hipertensão resistente, principalmente nos pacientes com claras evidências de hiperatividade simpática.

Em resumo, atingir as metas de PA recomendadas para os pacientes hipertensos com ou sem comorbidades tem exigido o uso de uma combinação maior de medicações, e nem sempre é possível conseguir o objetivo, sobretudo em pacientes com diabetes ou com insuficiência renal, nos quais os valores de pressão-alvo são mais baixos. Novas classes de medicamentos anti-hipertensivos estão sendo introduzidas com boas perspectivas para o tratamento dos pacientes com hipertensão resistente, por bloquear alterações fisiopatológicas frequentemente neles encontradas. Estudos prospectivos e multicêntricos são necessários para avaliar o verdadeiro benefício dessas novas medicações nos pacientes que apresentam este perfil resistente de hipertensão.

## REFERÊNCIAS

1. Acelajado MC, Calhoun DA. Resistant hypertension: who and how to evaluate. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(4):340-4.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, *et al*. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association.

- tion Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
3. Brown MJ. Aliskiren. *Circulation*. 2008;118(7):773-84.
  4. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007;370(9583):221-9.
  5. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21(10):780-7.
  6. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther*. 2008;26(3):189-202.
  7. Enseleit F, Lüscher TF, Ruschitzka F. Darusentan: a new perspective for treatment of resistant hypertension? *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(8):1255-63.
  8. Black HR, Bakris GL, Weber MA, *et al*. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens*. 2007;9(10):760-9.
  9. Phend C, Writer S. ASH: resistant hypertension yields to experimental darusentan. MedPage Today, May 11, 2009. Disponível em: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ASH/14137>.
  10. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, *et al*. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81.
  11. Filippone JD, Bisognano JD. Baroreflex stimulation in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertension*. 2007;16(5):403-8.
  12. Scheffers IJ, Kroon AA, Tordoir JH, de Leeuw PW. Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System to treat resistant hypertension. *Expert Rev Med Devices*. 2008;5(1):33-9.