

QUAL O PAPEL DO BLOQUEIO SEQUENCIAL DO NÉFRON NA HIPERTENSÃO RESISTENTE?

WHAT IS THE ROLE OF SEQUENTIAL NEPHRON BLOCKADE IN RESISTANT HYPERTENSION?

Elizabeth do Espírito Santo Cestário¹, José Fernando Vilela Martin¹, Juan Carlos Yugar Toledo¹

RESUMO

A hipertensão resistente (HAR) ocorre quando a pressão arterial (PA) permanece acima da meta recomendada após o uso de três fármacos anti-hipertensivos com ação sinérgica em suas doses máximas toleradas recomendadas, preferencialmente incluindo um diurético. A identificação da contribuição do volume intravascular e da renina sérica na manutenção dos níveis elevados da PA permite um tratamento mais eficaz da hipertensão, ao atuar sobre o controle do volume intravascular, equilíbrio de sódio e sobre os efeitos do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) no rim. Bloqueio sequencial do néfron (BSN) consiste em um aumento progressivo na depleção de sódio usando um diurético tiazídico, um bloqueador do receptor mineralocorticoide (espironolactona), furosemida e, finalmente, amilorida. Os mecanismos de ação, as indicações e os efeitos adversos são discutidos na presente revisão.

Descritores: Hipertensão; Tratamento; Mecanismos de Ação Farmacológica.

ABSTRACT

Resistant hypertension (HAR) occurs when blood pressure (BP) remains above the recommended target after the use of three antihypertensive drugs with synergistic action at their maximum recommended tolerated doses, preferably including a diuretic. The identification of the contribution of intravascular volume and serum renin in maintaining high BP levels allows a more effective treatment of hypertension, by acting on the control of intravascular volume, sodium balance and on the effects of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAS) in the kidney. Sequential nephron block (BSN) consists of a progressive increase in sodium depletion using a thiazide diuretic, a mineralocorticoid receptor blocker (spironolactone), furosemide and, finally, amiloride. Mechanisms of action, indications and adverse effects are discussed in the present review.

Keywords: Hypertension; Therapeutics; Pharmacological Mechanisms of Action.

INTRODUÇÃO

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).¹

FISIOPATOLOGIA DA HAR

Sob o ponto de vista fisiológico, tanto em indivíduos normais como em hipertensos, a pressão arterial é mantida pela regulação contínua do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, exercida em três locais anatômicos: arteríolas, vênulas pós-capilares (vasos de capacitância) e coração. Um quarto local anatômico de controle, o rim contribui para a manutenção da PA ao regular o volume do líquido intravascular.²

O sistema nervoso participa do controle autônomo da PA, ação que envolve o barorreflexo, mediada por fibras eferentes do sistema nervoso central que atuam sobre o coração e vasos sanguíneos. Essa ativação regula a PA em concomitância com os mecanismos humorais provenientes da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Tanto nos

1. Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP – Brasil.

Correspondência: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São Paulo, SP Brasil. Av. Brg. Faria Lima, 5416 - Vila Sao Pedro, São José do Rio Preto - SP, 15090-000. juanyugar@cardiol.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20202704134-7>

indivíduos normotensos quanto em indivíduos hipertensos, a PA é controlada pelos mesmos mecanismos.³

Em hipertensos resistentes, além dos mecanismos citados acima estão envolvidos o aumento do tônus do músculo liso vascular e da volemia e ocorre uma exacerbação da atividade do sistema simpático e a hiperatividade do SRAA.⁴

A sensibilidade aumentada ao sódio parece ser o fator principal na compreensão da fisiopatologia dessa síndrome não só por integrar os mecanismos anteriores, mas também por justificar, em parte, a variabilidade da resposta terapêutica em pacientes com HAR.⁵

O sistema regulatório de controle do sódio corporal total é realizado pelo SRAA, peptídeo atrial natriurético e receptores atriais e renais de pressão. A retenção de sódio e água pode levar a resistência a terapia anti-hipertensiva.⁶

De acordo com a equação hidráulica, a PA é diretamente proporcional ao produto do fluxo sanguíneo (Débito Cardíaco – DC) multiplicado pela resistência à passagem do sangue através das arteríolas pré-capilares (Resistência Vascular Periférica – RVP).

O controle autonômico da PA envolve o barorreflexo, mediado por fibras eferentes do sistema nervoso central que atuam sobre o coração e vasos sanguíneos, essa ativação regula a PA em concomitância com os mecanismos humorais provenientes da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{5,7,8}

A regulação da pressão arterial nos hipertensos difere dos indivíduos saudáveis, pelo fato de que os barorreceptores e os sistemas de controle renais de volume sanguíneo – pressão parece estar ajustada em um nível elevado de pressão arterial.^{9,10}

MECANISMOS DE AÇÃO DOS DIURÉTICOS

Os diuréticos natriuréticos estão entre os medicamentos mais comumente usados. Eles agem diminuindo a reabsorção de sódio em diferentes locais do néfron, aumentando assim as perdas urinárias de sódio e água. Uma segunda classe de diuréticos, às

vezes chamados de aquaréticos, em vez disso, inibe a reabsorção de água ao bloquear os receptores de vasopressina ao longo do ducto coletor. A capacidade de induzir balanço hídrico negativo tornou os diuréticos úteis no tratamento de uma variedade de condições, particularmente estados edematosos e hipertensão.

Os diuréticos natriuréticos são geralmente divididos em quatro classes principais, que se distinguem pelo local em que modificam a reabsorção de sódio. Os diuréticos de alça agem no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Diuréticos do tipo tiazídico no túbulo contorcido distal. Diuréticos poupadores de potássio no néfron distal sensível à aldosterona (incluindo o túbulo de conexão e o ducto coletor). A acetazolamida e o manitol pelo menos em parte no túbulo proximal.

À exceção dos antagonistas dos receptores de manitol e vasopressina, todos os diuréticos agem bloqueando a reabsorção de sódio em vários locais dentro dos túbulos renais. Os inibidores da anidrase carbônica, os diuréticos tiazídicos, os diuréticos de alça são secretados no lúmen tubular via ácido orgânico alcançando seus locais de ação. Por outro lado, os antagonistas da aldosterona chegam ao seu local de ação, as células principais do ducto coletor cortical, através da corrente sanguínea.¹¹ A clortalidona atua no túbulo contorcido distal, a furosemida na porção ascendente da alça de Henle, espironolactona no túbulo coletor (cortical) e amilorida, da mesma forma, atua na porção proximal do túbulo coletor.¹²

O mecanismo e ação dos diuréticos tiazídicos e tiazida-like envolve participação do cotransportador apical Na-Cl (NCC, codificado por *SLC12A3*). Inibição da reabsorção de NaCl pelo NCC competindo pelo local do cloreto no transportador é o principal mecanismo do diurético dessa classe. Todavia, ocorre também, discreto efeito natriurético no túbulo proximal devido à inibição parcial da anidrase carbônica. Além disso, aumentam a reabsorção de cálcio no túbulo distal e diminuem a excreção de cálcio urinário. (Figura 1)

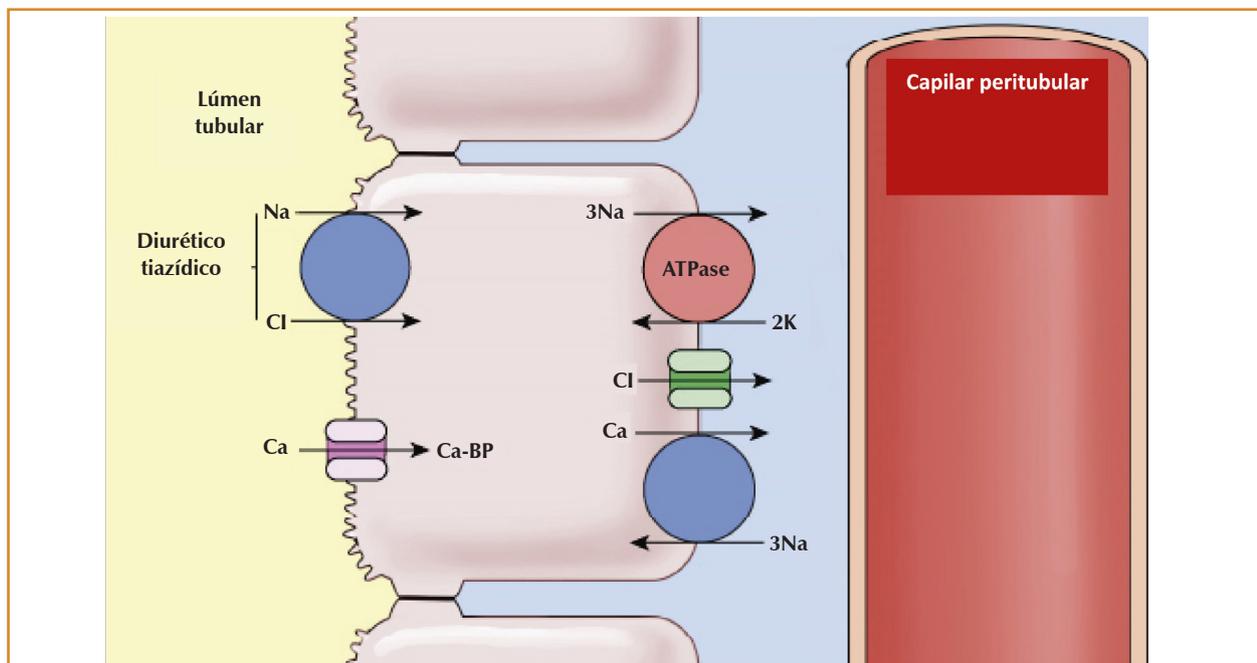


Figura 1. Mecanismos de ação de diuréticos tiazídicos.

Os diuréticos poupadores de potássio atuam nas células principais nos túbulos conectores e coletores. A entrada de sódio nesses segmentos ocorre através dos canais de sódio sensíveis à aldosterona. A reabsorção de sódio catiônico sem um ânion cria um gradiente elétrico lúmen negativo que então favorece a secreção de potássio (através de canais seletivos de potássio) e íons de hidrogênio. Assim, a inibição da reabsorção de sódio neste local pode levar a hipercalemia e acidose metabólica devido às reduções concomitantes na excreção de íons de potássio e hidrogênio.

Os diuréticos poupadores de potássio têm atividade natriúrica relativamente fraca, levando à excreção máxima de apenas 1 a 2 por cento do sódio filtrado. Portanto, eles são usados principalmente em combinação com um diurético de alça ou tiazídico, ocasionalmente para causar excreção adicional de sódio, mas mais comumente para diminuir o grau de perda de potássio.

A espironolactona inibe competitivamente o receptor mineralocorticoide. A eplerenona é melhor tolerada do que a espironolactona, pois tem maior especificidade para o receptor mineralocorticoide, resultando em menor incidência de efeitos colaterais endócrinos (por exemplo, ginecomastia, anormalidades menstruais, impotência e diminuição da libido) que são mediados pela ligação não seletiva aos receptores de estrogênio e progesterona. Em pacientes tratados com diuréticos, os inibidores dos receptores mineralocorticoides também podem atuar no túbulo distal, diminuindo o número de cotransportadores Na-Cl indiretamente, por aumentar a concentração de potássio sérico. (Figura 2)

Antagonistas dos mineralocorticoide estão indicados em pacientes com aldosteronismo primário ou insuficiência cardíaca porque o bloqueio do receptor mineralocorticoide pode reduzir os efeitos adversos do excesso de aldosterona no coração. Atualmente, constitui o quarto fármaco de escolha no tratamento da hipertensão arterial resistente.¹

A amilorida também é eficaz no tratamento da poliúria e polidipsia. Amilorida promove bloqueio dos canais de sódio na membrana luminal dos túbulos coletores e contribui para maior excreção de sódio.

Os diuréticos poupadores de potássio têm atividade natriúrica relativamente fraca, levando à excreção máxima de apenas 1 a 2 por cento do sódio filtrado. Portanto, eles são usados principalmente em combinação com um diurético de alça ou tiazídico, ocasionalmente para causar excreção adicional de sódio, mas mais comumente para diminuir o grau de perda de potássio.

Encontra-se, bem estabelecido na literatura que ao utilizarmos um determinado diurético, o aumento na dose não atinge um aumento na eficácia; opostamente, pode aumentar a extensão dos efeitos colaterais indesejáveis.¹³

Por outro lado, a utilização de diuréticos para tratar a hipertensão promove redução da reabsorção de sódio e água. O que muitas vezes acontece é que ao bloquear um determinado segmento do néfron, outro segmento pode, por mecanismos compensatórios, reduzir a perda de sódio e água.¹⁴

Outro ponto a destacar é que a terapia crônica com diuréticos de alça induz hipertrofia das células epiteliais tubulares no túbulo distal. Isto leva a um aumento da absorção de sódio e uma redução da natriurese. Os diuréticos tiazídicos promovem reabsorção de sódio no túbulo distal e desta forma restauram o efeito dos diuréticos de alça. Entretanto o uso de combinações de diuréticos aumenta o risco de hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia e alcalose metabólica.¹⁵

A associação de diuréticos pode reduzir ou minimizar a resistência diurética, um processo complexo que envolve:¹⁶

- Ativação neuro-hormonal;
- Diminuição da perfusão renal;
- Falta de adesão ao tratamento;
- Diminuição da secreção tubular;

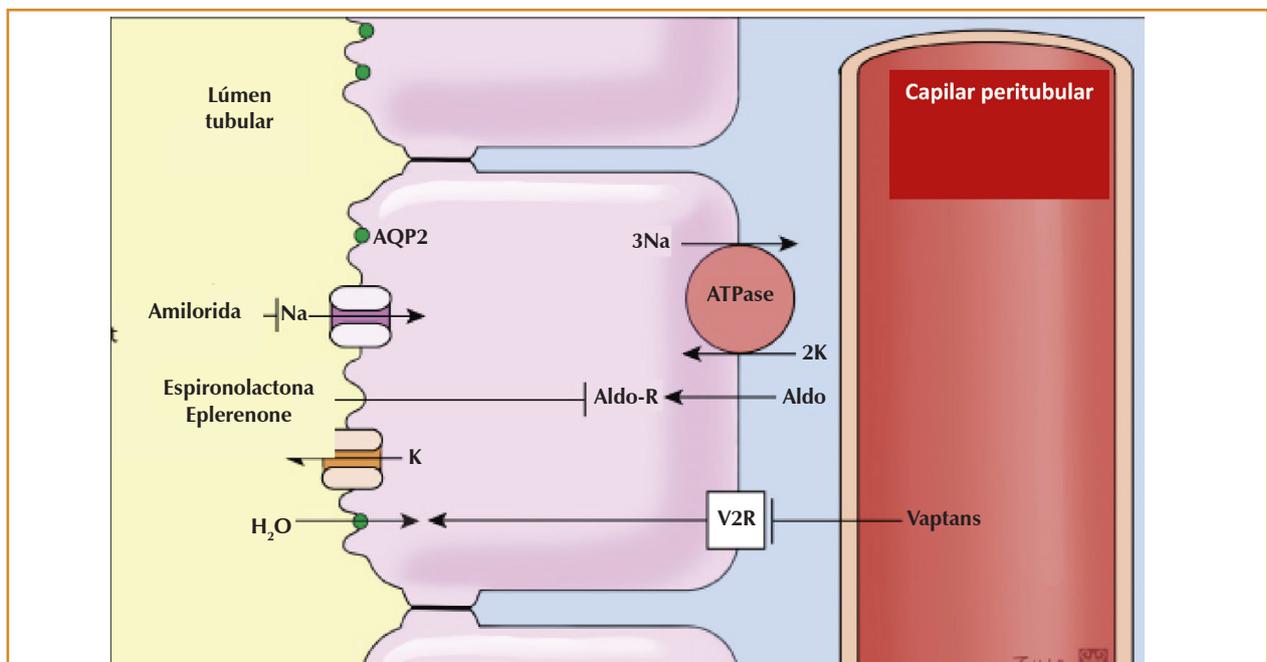


Figura 2. Mecanismos de ação de diuréticos poupadores de potássio.

- Resposta antecipada (*Post Diu Na Ret*);
- Resposta tardia (*Bracking phenom*);
- Reabsorção distal ao local de ação;
- Níveis de diurético no túbulo, e
- Diminuição do efeito diurético.

A utilização de doses baixas de diferentes diuréticos que atuam em diferentes segmentos dos túbulos coletores reduz a absorção de sódio e diminui a incidência de efeitos adversos dos fármacos administrados isoladamente.¹⁷

A combinação de diferentes classes de diuréticos com inibição consecutiva de diferentes mecanismos de transporte tubular, selecionados de acordo com a indicação clínica, é referida como “bloqueio sequencial do néfron”. Essa nova abordagem foi proposta por Bobrie em 2012 para o tratamento da hipertensão resistente. Nessa proposta, foi iniciado diurético tiazídico junto com um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) e um bloqueador do canal de cálcio e associado, sequencialmente, espironolactona, furosemida em doses progressivas e finalmente amilorida.¹⁸

Os resultados desse estudo mostraram melhora significativa nos níveis pressóricos quando comparados com o grupo que recebeu associação de BRA e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), com efeitos adversos semelhantes nos dois grupos.¹⁹

Recentemente, Fouassier e colaboradores demonstraram que pacientes com hipertensão resistente apresentam um

risco maior para insuficiência cardíaca e após 12 semanas de tratamento com bloqueio sequencial do néfron obtiveram uma melhora rápida e significativa dos marcadores ecocardiográficos de função diastólica.²⁰(Figura 3)

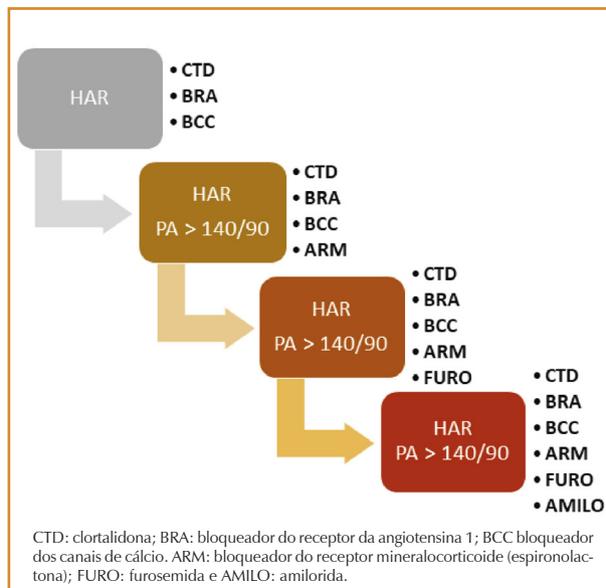


Figura 3. Bloqueio sequencial do néfron.

REFERÊNCIAS

1. Yugar-Toledo JC, Moreno Junior H, Gus M, et al. Brazilian Position Statement on Resistant Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(3):576-96.
2. Guyton AC. *Arterial Pressure and Hypertension.* Philadelphia: WB Saunders.1980.
3. Irigoyen MC, Krieger EM, Consolim-Colombo FM. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. *Hipertensão.* 2005;8(1):5.
4. Balduino Mendes AB, Giollo-Junior LT, de Andrade DO, Gregorio ML, Yugar-Toledo JC, Vilela-Martin JF. How to Investigate the Vascular Changes in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rev.* 2016;12(2):139-47.
5. Parreira RC, Lacerda LHG, Vasconcellos R, et al. Decoding resistant hypertension signalling pathways. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(23):2813-34.
6. Fagyas M, Uri K, Siket IM, et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) III: endogenous inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) provides protection against cardiovascular diseases. *PLoS One.* 2014;9(4):e93719.
7. Giestas A, Palma I, Ramos MH. [Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and its pharmacologic modulation]. *Acta Med Port.* 2010;23(4):677-88.
8. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens.* 2014;28(8):463-8.
9. Kougas P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit.* 2010;16(1):RA1-8.
10. Raven PB, Chapleau MW. Blood pressure regulation XI: overview and future research directions. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114(3):579-86.
11. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19(1):5-13.
12. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med.* 2009;361(22):2153-64.
13. Keller E, Hoppe-Seyler G, Mumm R, Schollmeyer P. Influence of hepatic cirrhosis and end-stage renal disease on pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20(1):27-33.
14. Fernandez-Llama P. [Molecular physiology of the urinary concentration mechanism, role of renal aquaporins]. *Nefrologia.* 2000;20(6):486-94.
15. Buttner S, Koch A, Pfeilschifter J. [Diuretic Therapy]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(6):387-92. doi: 10.1055/a-0661-4426.
16. Alvarez MS. Dígital y diuréticos en el tratamiento de la ICC. *Rev Insuf Cardíaca.* 2009;4(4):1-7.
17. Knauf H, Mutschler E. [Sequential nephron blockade]. *Pharm Unserer Zeit.* 2006;35(4):334-40.
18. Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens.* 2012;30(8):1656-64.
19. Cestario E, Fernandes LAB, Giollo-Junior LT, et al. Resistant Hypertension On Treatment (ResHypOT): sequential nephron blockade compared to dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system plus bisoprolol in the treatment of resistant arterial hypertension - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):101. doi: 10.1186/s13063-017-2343-3.
20. Fouassier D, Blanchard A, Fayol A, et al. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2561-2571. doi:10.1002/ehf2.12832.