

# ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS QUE MUDARAM A PRÁTICA CLÍNICA RECENTE: HIPERTENSÃO ARTERIAL

## CRITICAL ANALYSIS OF STUDIES THAT HAVE CHANGED RECENT CLINICAL PRACTICE: ARTERIAL HYPERTENSION

### RESUMO

Os três estudos que tiveram importante influência na prática clínica de quem trabalha com hipertensão arterial foram os estudos SIMPLICITY HTN-3, PATHWAY 2 e SPRINT. O estudo SIMPLICITY HTN-3 pôs a dúvida um procedimento que já estava sendo utilizado na prática clínica, qual seja, denervação do nervo simpático renal através de ablação por ondas de radiofrequência. Foi o primeiro estudos com grupo controle que não mostrou diferença entre os desfechos específicos de controle da pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente. Portanto, o estudo SIMPLICITY HTN 3 modificou a prática clínica no sentido de que todas as diretrizes de hipertensão são unânimes em afirmar que tal procedimento atualmente deva ser reservado para laboratórios específicos de investigação clínica do método e não deve ser empregado como opção estabelecida de tratamento. O estudo PATHWAY 2 consolida o uso do bloqueador de receptor de mineralocorticoides (espironolactona) como o quarto medicamento no fluxograma de tratamento da hipertensão arterial resistente. Os resultados foram tão impactantes que a diretriz europeia de hipertensão arterial mudou substancialmente a orientação da sequência farmacológica do tratamento. Por fim, o estudo SPRINT demonstrou a necessidade de intervenção em pacientes com hipertensão arterial com valores pressóricos abaixo de 140/90 mmHg na dependência da quantidade de risco adicional dos pacientes. Os resultados do estudo SPRINT motivaram alterações ou inclusões de seus dados em várias diretrizes nacionais e internacionais, tais como Sociedade Brasileira de Cardiologia, *American Heart Association* e *European Society of Cardiology*.

**Descritores:** Anti-Hipertensivos; Hipertensão; Prática Clínica Baseada em Evidências.

### ABSTRACT

*The three studies that have had an important influence on the clinical practice of who works with arterial hypertension were the SIMPLICITY HTN-3, PATHWAY 2 and SPRINT studies. The SIMPLICITY HTN-3 study raised doubts around a procedure that was already being used in clinical practice, the denervation of the sympathetic renal nerve through radiofrequency wave ablation. It was the first study with a control group that did not show a difference between the specific blood pressure control outcomes in patients with resistant hypertension. Therefore, the Simplicity HTN 3 Study modified clinical practice in the sense that all hypertension guidelines are unanimous in stating that currently such a procedure should be reserved for specific clinical investigation laboratories researching the method and should not be used as an established treatment option. The PATHWAY2 study consolidated the use of the mineralocorticoid receptor blocker (spironolactone) as the fourth drug in the resistant arterial hypertension treatment flowchart. The results were so impactful that the European guideline for arterial hypertension changed its orientation around the pharmacological sequence of resistant hypertension treatment substantially. Finally, the SPRINT study demonstrated the need for intervention in patients with arterial hypertension with pressure values below 140/90 mmHg, depending on the amount of additional cardiovascular risk in those patients. The results of the SPRINT study promoted changes to or inclusions of its data in various national and international guidelines, such as the Brazilian Society of Cardiology, the American Heart Association and the European Society of Cardiology.*

**Keywords:** Antihypertensive Agentes; Hypertension; Evidence – Based Practice.

Celso Amodeo<sup>1,2</sup>  
Rui Manuel dos Santos  
Povoa<sup>1</sup>  
Weverton Ferreira Leite<sup>1</sup>

1. Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Escola Paulista de Medicina Setor de Cardiopatia Hipertensiva. São Paulo, SP, Brasil.  
2. HCor – Associação do Sanatório Sírio. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Celso Amodeo. Rua Loefgren nº 1350,  
Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil.  
CEP 04044-001.  
camodeo@terra.com.br

Recebido em 18/03/2019,  
Aceito em 13/08/2019

Na hipertensão arterial alguns conceitos ainda não estão bem definidos necessitando de estudos com um melhor desenho, para uma configuração metodológica mais precisa. A maioria das diretrizes recomenda, de maneira geral, metas pressóricas com valores inferiores a 140/90 mmHg, entretanto estudos de intervenção insinuam que valores de metas menores poderiam beneficiar o hipertenso. O estudo SPRINT colaborou para um conceito mais evidente em relação as metas pressóricas. O estudo PATHWAY-2 avaliou o uso do quarto fármaco na hipertensão resistente. Há anos utilizamos a espironolactona depois da sequência do bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona associada a antagonistas dos canais de cálcio e diurético, porém de forma um tanto empírica, mais baseado em séries de casos e pequenos estudos. O estudo PATHWAY-2 trouxe alguma evidência do uso lógico da espironolactona na hipertensão resistente contribuindo para o entendimento fisiopatológico do processo. O estudo Simplicity HTN-3 foi um marco para se entender o quando a denervação renal, uma panaceia depois do Simplicity 1 e 2, realmente contribuía para a redução pressórica quando havia um verdadeiro controle. Todos estes três estudos foram importantes não só em mudar conduta clínica, mas também contribuindo com novos conceitos fisiopatológicos da hipertensão arterial.

## ESTUDO “SPRINT”

O SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*),<sup>1</sup> patrocinado pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)*, é um ensaio clínico, controlado, aberto, no qual foram randomizados 9361 pacientes hipertensos nos Estados Unidos, com recrutamento entre novembro de 2010 e março de 2013, para avaliar se uma meta de tratamento para pressão arterial sistólica (PAS) menor que 120 mmHg (tratamento intensivo – TI) reduziria eventos clínicos mais do que um alvo para PAS inferior a 140 mmHg (tratamento padrão – TP) recomendada em grandes diretrizes internacionais e nacionais de hipertensão como as da *European Society of Cardiology (ESC)* / *European Society of Hypertension (ESH)*<sup>2</sup> e *American College of Cardiology (ACC)* / *American Heart Association (AHA)*<sup>3</sup> e da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Hipertensão<sup>4</sup> e Cardiogeriatría<sup>5</sup>).

Por recomendação do comitê de monitoramento de dados e segurança, o estudo foi interrompido precocemente, em 20 de agosto de 2015, após um acompanhamento médio de 3,26 anos (PAS média de 121,5 mmHg no grupo TI e 134,6 mmHg no grupo de TP), de um planejamento inicial para cinco anos, em função de menor número de desfechos no grupo de tratamento intensivo, com significância estatística.

As pressões arteriais foram obtidas de uma média de três automedidas no consultório, sem supervisão de qualquer profissional de saúde, por meio de um aparelho de medição não invasiva (método oscilométrico), automático, digital, com monitor de braço (Modelo 907, *Omron Healthcare*).

Os critérios de inclusão foram a idade  $\geq 50$  anos, PAS entre 130 e 180 mmHg e alto risco cardiovascular (pelo menos um dos seguintes critérios: risco  $\geq 15\%$  em 10 anos pelo escore de Framingham ou doença cardiovascular clínica ou subclínica ou idade  $\geq 75$  anos ou doença renal crônica).

Os critérios de exclusão foram o diabetes *mellitus*, acidente vascular cerebral (AVC) prévio, hipertensão arterial sistêmica secundária ou insuficiência cardíaca (IC) sintomática nos últimos seis meses ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $< 35\%$ , entre outros.

O grupo TI (número médio de fármacos anti-hipertensivos = 2,8) apresentou redução significativa de desfechos compostos primários: infarto do miocárdio (IM) ou outras síndromes coronarianas agudas (SCA), AVC, IC aguda ou morte cardiovascular – CV (5,2% vs. 6,8%;  $p < 0,001$ ) e em alguns dos individuais ou secundários: IAM (2,1% vs. 2,5%;  $p = 0,19$ ) ou outras SCA (0,9% vs. 0,9%;  $p = 0,99$ ), AVC (1,3% vs. 1,5%;  $p = 0,5$ ), IC (1,3% vs. 2,1%;  $p = 0,002$ ), morte CV (0,8% vs. 1,4%;  $p = 0,005$ ) ou morte por qualquer causa (3,3% vs. 4,5%;  $p = 0,003$ ), quando comparado com o grupo TP (1,8 medicações).

No estudo *Sprint*, “o NNT (número necessário para se obter resultado com o tratamento) para evitar eventos de desfecho primário, morte por qualquer causa, e morte por causa cardiovascular durante a mediana de 3,26 anos do estudo foram 61, 90 e 172 respectivamente”.

Ao analisar os dados, constatou-se que o benefício com significância estatística em favor de meta mais agressiva no quesito desfecho composto primário, ocorreu em função da diminuição das mortes CV e por qualquer causa, principalmente, devido ao quesito IC nos desfechos secundários. Entretanto, ocorreram mais eventos adversos graves no grupo de redução mais intensa da PA (TI), a saber: hipotensão (2,4% vs. 1,4%,  $p = 0,001$ ), síncope (2,3% vs. 1,7%;  $p = 0,05$ ), distúrbios eletrolíticos (3,1% vs. 2,3%;  $p = 0,02$ ) e desses, hiponatremia (3,8% vs. 2,1%;  $p < 0,001$ ) e hipopotassemia (2,4% vs. 1,6%;  $p = 0,006$ ) e insuficiência renal aguda – IRA (4,1% vs. 2,5%;  $p < 0,001$ ).

Por esse cenário, apesar do benefício em reduzir a IC, o custo foi um aumento significativo de IRA. Nesses pacientes, para atingir a meta agressiva, o médico deve ter em atenção especial à função renal e distúrbios eletrolíticos, principalmente nos pacientes de maior idade.

Observou-se que o benefício em mortes por todas as causas somente ocorreu próximo aos dois anos, e para o desfecho composto primário, próximo ao primeiro ano. Uma surpresa no estudo foi que apesar de uma redução de 13,1 mmHg entre a PAS média de 134,6 mmHg no grupo de TP e 121,5 mmHg no grupo TI, não houve benefício em redução do AVC, no seguimento médio de 3,26 anos.

Os pontos fortes do estudo foram o grande tamanho da amostra, e a diversidade da população com 2636 idosos  $\geq 75$  anos (28% dos pacientes incluídos).

Os pontos fracos do estudo se referem a não inclusão de pacientes com baixo e moderado risco, diabetes *mellitus*, acidente vascular cerebral prévio, idosos institucionalizados, hipertensão arterial mais grave e indivíduos  $< 50$  anos de idade. Nesse estudo, no qual a idade média, em anos, foi de  $67,9 \pm 9,4$  no grupo TI e  $67,9 \pm 9,5$  no TP; as prováveis preocupações com a variabilidade hormonal (ciclo menstrual), temor de as mulheres engravidarem e o consequente risco de teratogenicidade, não justificam a disparidade na inclusão de apenas 36% de participantes serem do sexo feminino no grupo TI e 35,2%, no grupo TP; podem levar a uma sub-representatividade.

Outro aspecto que consideramos como ponto fraco do estudo foi a forma de apresentação do gráfico de resultados com a média e o intervalo de confiança e não a média com o desvio-padrão dessa média. Precisaríamos ver o desvio-padrão, para saber se a média representa bem os valores da maioria dos pacientes. Se o desvio padrão for grande existirá uma sobreposição de resultados. Como é praxe nos estudos clínicos randomizados os resultados aparecem como média e desvio

padrão e neste caso do estudo *SPRINT* podemos especular que esses resultados foram mascarados por alguma razão (provavelmente esse estudo mostrou um desvio padrão grande que pode ter contaminado os resultados na sua adequada interpretação, média. A conclusão do estudo *Sprint* foi: “Almejar uma pressão arterial sistólica de menos de 120 mmHg, em comparação com menos de 140 mmHg, em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares (ECV), mas sem diabetes, resultou em menores taxas de ECV fatais e não fatais e morte por qualquer causa”.

Os resultados do estudo *Sprint* motivaram alterações ou inclusões de seus dados em várias diretrizes nacionais e internacionais, tais como da SBC, AHA e ESC, entre outras.

Transcrevemos as traduções abaixo alguns desses pontos citados nessas diretrizes:

### 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial<sup>4</sup>

“Esta diretriz optou por recomendar meta pressórica inferior a 130 / 80 mmHg para pacientes de alto risco CV exceto em diabéticos e pacientes com DAC devido a um aumento de eventos CV fatais e não fatais, quando a pressão ficou < 120 / 70 mmHg, particularmente com a pressão arterial diastólica (PAD) < 60 mmHg. Dessa forma, para esses pacientes, a meta deve ficar numa faixa mais estreita de segurança (< 130 / 80 mmHg, mas não < 120 / 70 mmHg)”.

### 6ª Diretrizes de Monitoração Ambulatório da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitoração Residencial da Pressão Arterial<sup>6</sup>

“Perspectivas. No estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial (Sprint)* foi utilizada uma nova modalidade de medida da PA sem a presença do profissional de saúde. Dessa forma, o paciente, depois de devidamente treinado, realizou a sua própria medida em sala reservada para essa finalidade. Os participantes do *Sprint* seguiram um protocolo no qual aguardavam em uma sala silenciosa por cinco minutos; em seguida, um aparelho automático media a pressão arterial por três vezes, com intervalos de vários minutos, registrando os valores obtidos”.

### Atualização das Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia.<sup>5</sup>

“As recomendações das III Diretrizes em Cardiogeriatría, para o idoso  $\geq 65$  anos de idade, sem critérios de fragilidade, considerado um idoso robusto, são de níveis de PAS  $\leq 130$  mmHg. Para pacientes  $\leq 80$  anos de idade, sem fragilidade, pode-se considerar níveis pressóricos de PAS < 140 mmHg; nos pacientes  $\geq 80$  anos e PAS  $\geq 160$  mmHg, pode-se admitir uma redução inicial da PAS entre 150 e 140 mmHg”.

### 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<sup>3</sup>

“O benefício do tratamento supera o dano potencial no limiar PA  $\geq 130 / 80$  mmHg. Para adultos com hipertensão

confirmada e evento CV conhecido ou risco de doença cardiovascular aterosclerótica  $\geq 10\%$  em 10 anos, um alvo de PA de 130 / 80 mmHg é recomendado. Recomendações para o objetivo da PA para pacientes com Hipertensão sem marcadores adicionais de aumento de risco para DCV, um alvo inferior a 130 / 80 mmHg pode ser razoável. Para ASCVD Risk Estimator, consultar: [<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator>]”.

### 2018 ESC/ESH Guidelines for management arterial hypertension<sup>2</sup>

“O primeiro objetivo deve ser baixar a PA para < 140 / 90 mmHg em todos os pacientes. Desde que o tratamento seja bem tolerado, a PAS deve ser direcionada para 130 / 80 mmHg ou menor na maioria dos pacientes. Em doentes com < 65 anos que recebem medicamentos, recomenda-se que a PAS deva ser reduzida para um intervalo de pressão de 120-129 mmHg na maioria dos pacientes. Em pacientes idosos (> 65 anos), a PAS deve ser direcionada para uma faixa entre 130 e 139 e PAD a < 80 mmHg. A PAS não deve ser direcionada para < 120 e PAD < 70 mmHg devido a um aumento na incidência de eventos CV e morte. O tratamento intensivo de redução da PA (alcançado PAS 121 vs. 136 mmHg) foi associado a uma redução de 25% nos eventos cardiovasculares e uma redução de 21% na mortalidade por todas as causas (mas não redução do infarto do miocárdio)”.

“No entanto, esse ensaio clínico randomizado (ECR) não esclarece o alvo da PA porque o método usado para mediação de PA em consultório (medição automática desacompanhada) não havia sido usada em nenhum ECRs que fornecem a base de evidência para o tratamento de hipertensão arterial. Isso ocorre porque a medição da PA automatizada desacompanhada resulta em valores mais baixos de PA, em relação à medição da PA no consultório, devido à ausência do efeito do avental branco. Assim, foi sugerido que os valores de PA relatados no *Sprint* podem corresponder às pressões sistólicas dos convencionais 130–140 e 140–150 mmHg das PA do TI vs. TP, respectivamente”.

Será que em futuros ECRs, a mensuração da pressão arterial sistêmica ocorrerá por meio de aparelhos eletrônicos digitais, automáticos, de medição não invasiva, com monitor de braço, semelhante à metodologia empregada no estudo *Sprint*? Esses aparelhos substituiriam os consagrados esfigmomanômetros e o método auscultatório, tradicionais em nossos consultórios?

Em conclusão, o médico, ao utilizar os dados do estudo *Sprint* na prática clínica, deve ter em mente a sugerida correspondência citada na, “2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension,”<sup>2</sup> entre a PAS obtida pela automeida no consultório, sem supervisão de qualquer profissional de saúde, por meio de um aparelho de medição automático, e a aferição tradicional auscultatória. O médico ao reduzir a PAS a valores menores do que 130 mmHg deve levar em consideração o binômio de boa prática da medicina: risco / benéfico e, se orientar nos três pilares do triângulo equilátero do bom senso: evidências científicas, julgamento clínico e consentimento do paciente. (Figura 1)



Figura 1. Triângulo equilátero do Bom Senso. Weverton Leite.

## ESTUDO PATHWAY 2

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida quando a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético, ou quando em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos, mesmo com a PA controlada.<sup>7</sup> O prognóstico geralmente é reservado pois a exposição crônica a níveis pressóricos acima da meta leva mais frequentemente a lesões em órgãos alvo (coração, cérebro, rins e vasos), estando associado a alto risco cardiovascular. Entretanto os estudos que avaliaram o prognóstico da HAR não são uniformes principalmente em relação aos fármacos utilizados, a inclusão da pseudo hipertensão, tempo de seguimento insuficiente e a não inclusão de jovens.<sup>8</sup> Na análise da HAR são fatores de importância a exposição prolongada a níveis pressóricos elevados, o grau da hipertensão, as lesões em órgãos-alvo, o excesso de mineralocorticoides (aldosterona), e o consumo elevado de sódio.<sup>9,10</sup> Diversos estudos demonstraram que a aldosterona é um importante marcador da gravidade da doença cardiovascular.<sup>11</sup>

A prevalência da HAR é estimada em torno de 10% dos pacientes hipertensos tratados.<sup>7</sup> Na gênese, como na hipertensão não resistente, é um fenômeno multifatorial, envolvendo os aspectos genéticos e ambientais, entretanto o sal tem um papel de extrema importância.

No fluxograma do tratamento os três fármacos indicados são um inibidor do sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA) mais um antagonista dos canais de cálcio (ACC) mais um diurético tipo tiazida. Entretanto o uso da quarta droga é totalmente empírico, refletindo a ausência de estudos controlados comparando os possíveis fármacos candidatos a quarta droga.

O estudo PATHWAY-2 (*The Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapy*) acreditando que a HAR é um estado heterogêneo, predominantemente causado pela retenção de sódio, foi escolhido a espironolactona (bloqueador dos receptores mineralocorticoides) como o diurético adicional. Além disso, alguns estudos utilizando a análise de séries de casos mostraram a efetividade em reduzir a pressão arterial, porém nunca foi comparada com os outros fármacos que também são utilizados na HAR.<sup>12</sup>

Foi um estudo duplo-cego, controlado com placebo e cruzado (“crossover”), que incluiu pacientes com idades entre 18 e 79 anos com pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$  140 mmHg (ou  $\geq$  135 mmHg para os diabéticos), com a avaliação fora do consultório (com 18 medidas em quatro dias) com PAS  $\geq$  130 mmHg, e em tratamento há mais de três meses com três fármacos anti-hipertensivos nas doses máximas toleradas. Os pacientes foram randomizados para o uso de espironolactona (25-50 mg), bisoprolol (5-10 mg), doxazosin (4-8 mg) ou placebo durante 12 semanas. As doses dos fármacos foram duplicadas após seis semanas.

O objetivo primário foi avaliar a diferença entre a PAS fora do consultório (avaliação residencial) entre a espironolactona e os outros dois fármacos. A análise foi por intenção de tratar.

Foram incluídos 335 pacientes, e depois da exclusão de 21, os pacientes receberam ciclos randomicamente dos três fármacos e placebo sendo que 285 pacientes receberam a espironolactona, 282 a doxazosina, 285 o bisoprolol e 274 placebo. Do total, 230 pacientes completaram todo o ciclo do tratamento.

A redução média na pressão arterial sistólica no grupo espironolactona foi de -8,7 mmHg, superior ao placebo (IC 95% -9,72 a -7,69;  $p < 0,0001$ ), e superior à média dos outros dois fármacos (doxazosina e bisoprolol; -4,26 [IC95% -5,13 a -3,38];  $p < 0,0001$ ) e superiores quando comparados individualmente. Quando comparado com a doxazosin a redução foi de -4,03 mmHg [IC95% -5,04 a -3,02];  $p < 0,0001$ ) e *versus* o bisoprolol de -4,48 mmHg (IC 95%, -5,50 a -3,46;  $p < 0,0001$ ). (Figura 2)

O uso da espironolactona foi muito bem tolerado, e somente em seis pacientes a creatinina sérica excedeu 6,0 mmol/L em uma ocasião.

O estudo PATHWAY-2 foi o primeiro estudo randomizado, controlado, duplo cego desenhado para comparar diferentes fármacos para o tratamento da HAR. Foi a primeira comparação de um bloqueador do receptor mineralocorticoide com outros fármacos bloqueadores do sistema simpático, usualmente utilizados para se atingir as metas neste grupo de pacientes resistentes. O tamanho da amostra foi expressivo, com desenho de estudo cruzado, e a utilização da espironolactona 25 a 50 mg/dia foi significativamente ( $p < 0,0001$ ) superior ao alfa ou beta bloqueador, quando adicionada ao bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona mais

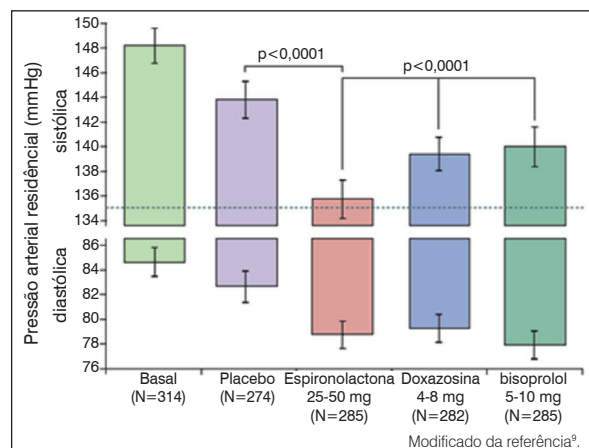


Figura 2. Pressão arterial residencial sistólica e diastólica na hipertensão resistente comparado a espironolactona com a doxazosina e o bisoprolol.



ACC e a um diurético. A pressão sistólica residencial foi controlada em torno de 60% dos pacientes.

Em vista de a renina plasmática estar significativamente diminuída, a despeito do tratamento com três fármacos que usualmente elevam a renina, a hipótese da retenção de sódio na HAR fica fortalecida. Além disso, houve uma correlação inversa entre a renina plasmática e a redução pressórica pela espironolactona. No cruzamento individual, os dados mostraram que na adição do quarto fármaco, a espironolactona foi a droga que por uma larga margem foi mais eficaz, na maioria dos pacientes resistentes.

Esta superioridade inequívoca, com a segurança que os dados mostram indica a espironolactona como o quarto fármaco na HAR.

Outro aspecto interessante do estudo foi a utilização da medida da PA na residência, pois minimiza o efeito placebo, que foi bastante evidente no estudo, e assim eliminou aqueles pacientes cuja pressão pudesse estar falsamente elevada em condições basais (efeito do avental branco).

A utilização da espironolactona como quarto fármaco já era rotina e fundamentado em observações da prática diária e em pequenos estudos.<sup>13,14</sup>

O estudo PATHWAY2 consolida no fluxograma do tratamento da HAR o uso deste bloqueador do receptor mineralocorticoide como a quarta droga. Os resultados foram tão impactantes que a diretriz europeia de hipertensão arterial mudou substancialmente a orientação da sequência farmacológica do tratamento.<sup>15</sup>

O estudo brasileiro ReHOT (*Resistant Hypertension Optimal Treatment*) comparou a espironolactona com a clonidina, a qual não foi superior, mas com resultados muito semelhantes, porém considerando os desfechos secundários a espironolactona ainda é preferível como quarto fármaco.<sup>16</sup>

Conforme a orientação da “2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension” o algoritmo deve seguir a seguinte orientação:

“O início do tratamento na maioria dos pacientes deve ser feito com combinação de dois fármacos em uma única

pílula, para melhorar a eficiência, e velocidade e o controle da pressão arterial”.

“As combinações de dois medicamentos preferidos são um inibidor do SRAA com um ACC ou um diurético, caso não haja uma indicação específica para o uso de um betabloqueador (angina, infarto ou insuficiência cardíaca)”.

“O uso de uma única pílula contendo um inibidor do SRAA com ACC mais um diurético se a pressão não foi controlada com dois fármacos”.

“A adição da espironolactona para o tratamento da HAR a menos que haja uma contraindicação”. (Figura 3)

Este estudo avaliando qual o melhor fármaco na HAR foi fundamental para a mudança de conduta na prática clínica, trazendo dados robustos que convencem a mudança de estratégia no fluxograma do tratamento da hipertensão arterial. Influenciou profundamente a diretriz europeia na sequência farmacológica.<sup>15</sup> Entretanto algumas perguntas ainda ficaram sem resposta, principalmente relacionadas ao mecanismo pelo qual a associação de um segundo diurético agia de forma extraordinária na redução da pressão arterial. Além disso, a dúvida ainda persistia se a HAR é simplesmente um estado de retenção excessiva de Na<sup>+</sup>, e se os benefícios da espironolactona poderiam ser replicados por outro diurético. Com isso Williams B et al.<sup>15</sup> continuaram o estudo, resultando no “PATHWAY-2 mechanisms” onde foi avaliado o efeito da amilorida na dosagem de 10-20 mg, outro diurético, neste grupo de resistentes.<sup>16</sup> Os resultados foram similares ao da espironolactona. Com isso concluíram que a HAR é, predominantemente, uma situação clínica de retenção excessiva de sódio caracterizada por baixos níveis de renina plasmática e níveis inapropriadamente elevados de aldosterona. Os benefícios da espironolactona e da amilorida se devem, primariamente, à ação diurética. Encontraram que uma proporção significativa de pacientes com secreção inapropriada de aldosterona devido provavelmente a micro adenomas produtores de aldosterona (normalmente não detectáveis pelos métodos convencionais de imagem), o que explicaria a resposta terapêutica superior da espironolactona ou da amilorida nesses casos.

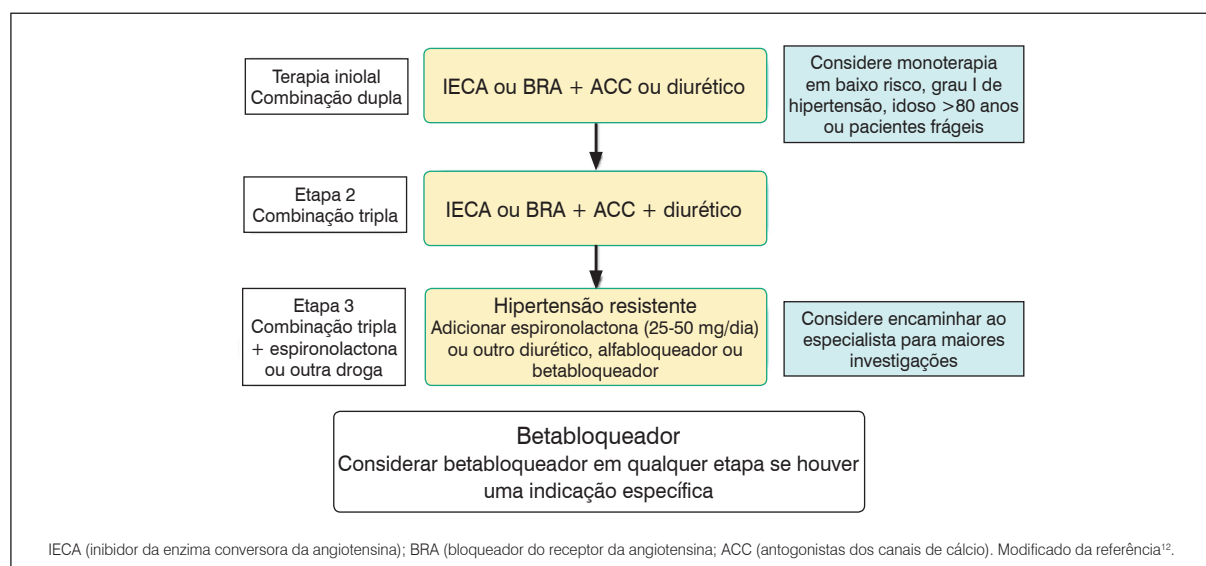


Figura 3. Fluxograma da estratégia de tratamento da hipertensão não complicada.

## ESTUDO SIMPLICITY HTN-3

Hipertensão arterial resistente (HAR) é, por definição, uma pressão arterial que se mantém elevada por mais de três meses de tratamento, apesar do uso de três ou mais medicações em doses otimizadas.<sup>17</sup> Essa condição clínica tem sido um desafio para aqueles que lidam com hipertensão arterial. A denervação simpática renal (DNR) surgiu como uma promessa na solução desse importante problema clínico.

Uma série de estudos e registros clínicos surgiram suportando os benefícios do uso dessa técnica no tratamento da hipertensão arterial resistente. Os estudos SYMPLICITY HTN-1<sup>18</sup> e SYMPLICITY HTN-2<sup>19</sup> demonstraram que a DNR poderia significativamente reduzir a pressão arterial casual obtida no consultório do médico. Esses resultados deram margem ao surgimento de uma gama de estudos e relatos de casos de sucesso com a nova metodologia passando inclusive a fazer parte de comentários de diretrizes no tratamento da HAR.<sup>20</sup>

Diante da grande euforia pelo método e da ausência de estudos com grupo controle o FDA (*Food and Drug Administration*) exigiu que para o registro do cateter específico para o método houvesse um estudo melhor desenhado com a inclusão de grupo controle. Para esse fim foi elaborado o estudo SYMPLICITY HTN-3.<sup>21</sup>

O SYMPLICITY HTN-3 foi desenhado como um estudo prospectivo, randomizado, com cegamento único e com grupo controle. Participaram do estudo 535 pacientes onde se procurou comparar na proporção 2:1 (364 grupo intervenção e 171 (grupo controle) o efeito da DNR com o cateter Symplcity (Medtronic, Minneapolis, MN-USA) com o grupo controle de pacientes que se submetiam à angiografia, porém sem prosseguir para denervação renal. Participaram do estudo 88 centros nos Estados Unidos no período de Outubro de 2011 a Maio de 2013.

Dentre os critérios de inclusão além de ter a pressão elevada no consultório havia também a necessidade de comprovação da elevação da pressão arterial sistólica de 24h acima de 135 mmHg pela MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial).

O estudo teve dois objetivos primários; um de eficácia (mudança na pressão arterial sistólica casual e da média de 24h da pela MAPA em seis meses) e outro de segurança que foi o composto de mortalidade por qualquer causa, doença renal terminal, eventos embólicos, complicações vasculares renais ou em outras áreas, crise hipertensiva dentro de

30 dias após procedimento ou estenose de artéria renal no local da denervação nos próximos seis meses de seguimento.

Os resultados desse estudo não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre as reduções de pressão arterial com a denervação renal e o tratamento clínico ( $14.1 \pm 23$  mmHg – grupo denervação vs.  $11.7 \pm 25$  mmHg – grupo tratamento clínico). As medidas de pressão obtidas pela MAPA também no mostraram diferenças significativas entre os grupos. Por outro lado, o estudo mostrou tratar-se de um método bastante seguro com muito baixa incidência de complicações.

Inicialmente esse estudo foi muito decepcionante para aqueles pesquisadores que trabalhavam com o método. Numa avaliação mais detalhada do estudo observou-se vários pontos que produziram vieses nos resultados. Em primeiro lugar vários profissionais que realizaram a denervação renal não tinham a capacitação adequada para esse procedimento. Também não houve controle adequado no número de emissões de ondas de radiofrequência em cada caso. O número de aplicações de radiofrequência em cada artéria renal deveria ser em torno de 8; entretanto, a média de tiros no estudo foi de somente quatro. Além do exposto acima deve-se considerar que dentro do estudo os pacientes que foram designados para o grupo controle possam ter tido uma melhor aderência ao tratamento fato que também melhorou o resultado desse grupo na redução da pressão arterial, sendo que alguns desses pacientes poderiam ser aqueles considerados como pseudo-resistentes, ou seja a amostra pode não ter sido a ideal para uma adequada avaliação do procedimento em uma população de hipertensos resistentes verdadeiros.

Portanto, o estudo Simplicity HTN 3 modificou a prática clínica no sentido de que todas as diretrizes de hipertensão são unânimes em afirmar que tal procedimento atualmente deva ser reservado para laboratórios específicos de investigação clínica do método e não deve ser empregado como uma opção de tratamento estabelecida. Ainda falta responder quem são os candidatos ideais para esse procedimento como também não dispomos ainda de métodos eficazes para medir o quanto de denervação se obtém por essa metodologia.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

**CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:** O artigo foi escrito pelo CA autor e revisado RMS, WFL que fizeram contribuições importantes na sua definição final. Por se tratar de artigo de revisão, todos contribuíram acrescentando aspectos de sua experiência na análise crítica dos artigos selecionados. Os artigos foram selecionados pelos três autores.

## REFERÊNCIAS

1. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al; SPRINT Research Group. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015; 373(22):2103-16.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33), 3021-3104.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Denilson Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guidelines 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.
4. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3 Supl.3):1-83.

5. Feitosa-Filho GS, Peixoto PM, Pinheiro JES, Afiune Neto A, Albuquerque ALT, Cattani AC, et al. Atualização das Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(5):649-705.
6. Nobre F, Mion Jr D, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(5Supl.1):1-29.
7. 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 Circulation.* 2008;117(25):e510-26.
8. Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens.* 2008;26(5):878-84.
9. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004;22(11): 2217-26.
10. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Aban I, Oparil S, et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2008; 51(2):339-44.
11. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension.* 2009;54(3):475-81.
12. Bryan Williams, Thomas M MacDonald, Steve Morant 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.**
13. Pimenta E. Update on diagnosis and treatment of resistant hypertension. *Iran J Kidney Dis.* 2011;5(4):215-27.
14. Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta-analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5): 7270–8.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
16. 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):681-90.
17. 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 amloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(6): 464–75.
18. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka P, Sadowski J, Bartus K, 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.
19. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9756):1903–9.
20. Howard JP, Nowbar AN, Francis DP. Size of blood pressure reduction from renal denervation: insights from meta-analysis of antihypertensive drug trials of 4,121 patients with a focus on trial design: the CONVERGE report. *Heart.* 2013;99(21):1579–87.
21. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New Engl J Med.*, 2014; 370:1393-1401.