



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da
Saúde

ELIZABETH DO ESPÍRITO SANTO CESTÁRIO

**BLOQUEIO SEQUENCIAL DO NÉFRON EM
COMPARAÇÃO COM O BLOQUEIO DUPLO
DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NO
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO
ARTERIAL RESISTENTE**

São José do Rio Preto

2018

Elizabeth do Espírito Santo Cestário

**BLOQUEIO SEQUENCIAL DO NÉFRON EM
COMPARAÇÃO COM O BLOQUEIO DUPLO DO
SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NO
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL
RESISTENTE**

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do título de Doutor no
Curso de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde Eixo temático: Medicina
Interna

Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

São José do Rio Preto

2018

Elizabeth do Espírito Santo Cestário

**BLOQUEIO SEQUENCIAL DO NÉFRON EM
COMPARAÇÃO COM O BLOQUEIO DUPLO DO
SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NO
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL
RESISTENTE**

**BANCA EXAMINADORA
TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR**

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

2º Examinador: _____

3º Examinador: _____

4º Examinador: _____

5º Examinador: _____

Suplentes: _____

São José do Rio Preto, ___/___/___.

Cestário, Elizabeth do Espírito Santo

Bloqueio sequencial do néfron em comparação com o bloqueio duplo do sistema renina angiotensina no tratamento da hipertensão arterial resistente/ Elizabeth do Espírito Santo Cestário
São José do Rio Preto, 2018 p.73.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

1. Hipertensão Arterial Resistente; 2. Agentes Natriuréticos; 3. Duplo Bloqueio do Sistema Renina Angiotensina 4. Bisoprolol

Dedico este trabalho

*Ao meu esposo **Carlos** pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos. Sem você nenhuma conquista valeria a pena.*

*Aos meus pais **Moisés (in memorian)** e **Corcina** que dignamente me apresentaram à importância do caminho do trabalho, da honestidade e da persistência.*

O principal agradecimento dedico a Deus, pela minha vida e pela paz nos momentos em que me encontrei incapaz de prosseguir.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo, pela oportunidade, paciência, profissionalismo e pelo aprendizado, que será, com toda convicção, para a vida toda.

Aos meus irmãos, por fazerem parte da minha vida, me ensinando a arte da convivência.

Ao Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin pelo apoio e pelo aprendizado.

À equipe de trabalho do ambulatório de hipertensão, pela fraternidade no dia a dia e pelas risadas, mas, principalmente pela ajuda na realização desse trabalho.

À todos os amigos e funcionários do ambulatório do hospital de base, obrigada pelo apoio e amizade.

Aos pacientes e voluntários que participaram deste projeto, muito obrigada pela confiança.

Não faças do amanhã o sinônimo de nunca, nem o ontem te seja o mesmo que nunca mais. Teus passos ficaram. Olhes para trás, mas vá em frente, pois há muitos que precisam que chegues para poderem seguir-te.

Charles Chaplin

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Valores de referência para a definição de HA pelas medidas de consultório, MAPA e MRPA	05
Tabela 2 – Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade	12
Tabela 3 – Classificação do Índice de Massa Corporal	34
Tabela 4 – Características Clínicas	40
Tabela 5 – Tabela de Comparação dos Dados Bioquímicos.....	41
Tabela 6 – Valores de Pressão Arterial braquial de Consultório.....	43
Tabela 7 – Resultados da MAPA pré-intervenção no grupo BSN.....	45
Tabela 8 – Resultados da MAPA pós-intervenção no grupo BSN.....	46
Tabela 9 – Resultados da MAPA pré-intervenção no grupo DBSRAA	46
Tabela 10 – Resultados da MAPA pós-intervenção no grupo DBSRAA	47
Tabela 11 – Resultados pré-intervenção da pressão sistólica central e AI/ AI75 grupo BSN	49
Tabela 12 – Resultados pré-intervenção da pressão sistólica central e AI/ AI75 grupo DBRSAA.....	49
Tabela 13 – Resultados pós intervenção da pressão sistólica central e AI/ AI75 grupo BSN	50
Tabela 14 – Resultados pós intervenção da pressão sistólica central e AI/ AI75 grupo DBRSAA	50
Quadro 1 - Etapas para a aferição da PA	11

Quadro 2 - Dimensões do manguito de acordo com a circunferência do membro	16
Quadro 3 - Duplo Bloqueio do SRAA – Resumo das Recomendações...	24

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 - Fisiopatologia da Hipertensão Arterial Resistente	09
Figura 2 - Ações da All na função, estrutura e na aterosclerose	20
Figura 3 – Bloqueio Sequencial do Néfron.....	25
Figura 4 – Esquema de Adição do DBSRAA	26
Figura 5 – Fluxograma de Randomização	29
Figura 6 – Fluxograma de avaliação dos pacientes com suspeita de HAR	30
Figura 7 – Fluxograma do estudo	31
Figura 8 – Desenho do estudo	32
Figura 9 – Tonometria de aplanção da artéria radial.....	37
Figura 10 – Hipertensão arterial resistente – definição	53
Gráfico 1 – Evolução da PAS nos grupos BSN e DBRSAA.....	44
Gráfico 2 – Evolução da PAD nos grupos BSN e DBRSAA.....	44
Gráfico 3 – Comportamento de PAS e PAD na MAPA grupo BSN.....	47
Gráfico 4 – Comportamento de PAS e PAD na MAPA grupo DBSRAA	48
Gráfico 5 – Comportamento da Pressão Central e AI75 grupo BSN ..	51
Gráfico 6 – Comportamento da Pressão Central e AI75 grupo DBSRAA	51

LISTA DE ABREVIATURAS

AI	Augmentation Index
BRA	Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina
BSN	Bloqueio Sequencial do Néfron
DBSRAA	Duplo Bloqueio do Sistema Renina -Angiotensina
DCV	Doenças Cardiovasculares
HA	Hipertensão Arterial
HAR	Hipertensão Arterial Resistente
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MRPA	Monitorização Residencial da Pressão Arterial
SRAA	Sistema Renina - Angiotensina-Aldosterona
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
VOP	Velocidade da Onda de Pulso

Introdução: Hipertensão arterial resistente (HAR) é uma entidade clínica de difícil manejo. Identificar a contribuição do volume e da atividade da renina na manutenção dos níveis pressóricos poderia individualizar o tratamento.

Objetivos: Demonstrar a eficácia da terapêutica do bloqueio sequencial do néfron (BSN) em relação ao bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona associado ao betabloqueador (BDSRA) em pacientes com HAR com taxa de adesão > 85%, após 20 semanas de tratamento. **Casuística e**

Métodos: Foi realizado um estudo prospectivo, aberto, randomizado, paralelo de comparação entre dois regimes terapêuticos para HAR: BSN versus BDSRA. BSN consiste em um aumento progressivo da depleção de sódio com diurético tiazídico, seguido de bloqueio do receptor mineralocorticoide, seguido de doses progressivas de diuréticos de alça e finalmente bloqueio dos canais de sódio. BDSRA consiste em reforçar o efeito do bloqueador do receptor da angiotensina I (BRA) com um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), seguido de um betabloqueador para diminuir a secreção de renina. Foram randomizados setenta e dois pacientes HAR (35 para BSN 13M/22F e 37 para BDSRA 14M/23F) procedentes do ambulatório terciário (HB-FAMERP). Foram usados os critérios das VII Diretrizes de Hipertensão e V Diretrizes de MAPA e MRPA SBC-SBH. A PA foi monitorada com equipamento o *SpaceLabs* 90207 com para programação do equipamento e emissão de relatórios.

Resultados: As características clínicas e os parâmetros laboratoriais dos 72 pacientes com HAR randomizados para BSN (n=35) ou BDSRA (n=37) foram semelhantes em ambos os grupos. No final do estudo, houve redução

significante da pressão de consultório (PAS e PAD) em ambos os grupos pós-intervenção (Grupo BSN: PAS inicial: 174,5 \pm 21,08; PAS final: 127,0 \pm 14,74; PAD inicial:105,3 \pm 15,5; PAD final: 78,11 \pm 9,28 ($p<0,0001$); Grupo DBSRA: PAS inicial: 178,4 \pm 21,08; PAS final: 134,4 \pm 23,25; PAD inicial:102,7 \pm 11,07; PAD final: 77,33 \pm 13,75 ($p<0,0001$). A maior redução da pressão sistólica central foi observada no grupo BSN ($p<0,005$.) A MAPA apresentou redução significativa da PAS e PAD em ambos os grupos (Grupo BSN $p<0,0001$ para PAS e PAD pré x pós-intervenção. Grupo DBSRA $p<0,0001$ para PAS e PAD pré x pós-intervenção). Não houve abandono do tratamento devido a eventos adversos da medicação. **Conclusão:** BSN e DBSRA associados ao betabloqueador em hipertensos resistentes com adesão plena ao tratamento apresentaram excelente eficácia terapêutica. Entretanto, o grupo BSN mostrou maior redução absoluta dos valores da pressão arterial sistólica central.

Palavras-Chave: 1. Hipertensão Arterial Resistente; 2. Agentes Natriuréticos; 3. Duplo Bloqueio do Sistema Renina Angiotensina 4. Bisoprolol.

Introduction: Resistant hypertension (RHT) is a clinical entity, difficult to manage. To identify the contribution of the volume as well as the renin activity from the maintenance of blood pressure levels could individualize the treatment.

Objectives: To demonstrate the efficacy of therapy of sequential nephron blocking (SNB) in relation to the double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system associated with beta-blockers (DBRAS) in patients with RHT with > 85%-adherence rate after 20 weeks of treatment. **Casuistic and**

Methods: A prospective study was conducted, open, randomized, parallel comparison between two regimens for RHT: SNB versus RAASDB. SNB consists in a progressive increase of sodium depletion with thiazide, followed by a blockade of mineralocorticoid receptor, followed by progressive doses of loop diuretics and finally blocking sodium channels. RAASDB consists in reinforcing the effect of angiotensin receptor blocker (ARB) with an angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), followed by betablockers to decrease the renin secretion. Seventy two patients were randomized (35 to SNB 13M/22F and 37 to RAASDB14M/23F) coming from the tertiary outpatient clinic (HB-FAMERP). We used the criteria of VII Guidelines for Hypertension and V Guidelines for ABPM and HBPM SBC-SBH. The BP was monitored with the SpaceLabs 90207 ABPM using appropriate software of the equipment and issuing reports.

Results: Baseline clinical characteristics and laboratory parameters of the 72 patients with primary resistant hypertension randomized to SNB (n=35) or RAASDB (n=37) were similar across both study groups. At the end of the study, a significant reduction of the office pressure was observed (SBP and DBP) in both postintervention groups (SNB group: initial SBP: 174.5 ± 21.08 ; final SBP: 127.0 ± 14.74 ; Initial DBP: 105.3 ± 15.5 , final DBP: 78.11 ± 9.28 ($p < 0.0001$), RAASDB group: initial SBP: 178.4 ± 21.08 , final SBP: 134.4 ± 23.25 , initial DBP: 102.7 ± 11.07 , final DBP: 77.33 ± 13.75 ($p < 0.0001$). Central systolic pressure had a greater reduction in the SNB group ($p < 0.005$). ABPM had a significant reduction of SBP and DBP in both groups (SNB group $p < 0.0001$ for SBP and DBP pre x post-intervention, RAASDB group $p < 0.0001$ for SBP and

DBP pre x post-intervention). No discontinuation due drug-related adverse events in both study groups. **Conclusion:** SNB and RAASDB associated with the beta-blocker in RHT patients with full adherence to the treatment showed excellent therapeutic efficacy. However, the SNB group disclosed a greater absolute reduction of central blood pressure values.

Keywords: Resistant hypertension, Natriuretic agents, Dual blockade of the renin-angiotensin system, Bisoprolol.

1.1. Considerações Gerais

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade e incapacidade laboral na maioria dos países, desenvolvidos ou não. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) cerca de 75% das mortes por DCV ocorrem em países de baixa e média renda e 80% das mortes por DCV são devidas a infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. (1)

A hipertensão arterial (HA) é uma doença multifatorial e complexa que se caracteriza por valores elevados e mantidos da pressão arterial (PA). Está associada a alterações funcionais e estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) (2) e, também, a alterações metabólicas, o que eleva, por sua vez, o risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. (3)

HA é um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares e um dos mais importantes problemas de saúde pública, com alta prevalência. (4) A medida que a PA se eleva a partir de 115/75 mmHg, a taxa de mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente de forma linear, contínua e independente. (5) (6) (7) (8)

1.2. Epidemiologia

HA atinge, em média, 30% da população adulta, o que corresponde a aproximadamente 1,2 bilhão indivíduos no mundo. (4) Sabe-se, também, que nos últimos anos, devido à epidemia de obesidade, maior longevidade e sedentarismo houve aumento da prevalência da HA. (9)

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de HA encontrada, nas duas últimas décadas, em estudos brasileiros encontra-se acima de 30%, considerando-se valores de PA \geq 140/90 mmHg. Em 22 estudos a prevalência ficou entre 22,3% e 43,9%, (média de 32,5%), com mais de 50% entre 60 e 69 anos e 75% acima de 70 anos. (9, 10)

Entre homens e mulheres, a prevalência foi semelhante a encontrada em outros países, 35,8% nos homens e 30% nas mulheres. Em 2009, Pereira demonstrou, numa revisão sistemática quantitativa de 2003 a 2008, de 44 estudos em 35 países, uma prevalência global de 37,8% em homens e 32,1% em mulheres. (11)

Nas últimas 3 décadas os estudos populacionais evidenciaram uma prevalência de HA entre 26,8% e 31,9% (média de 28,9%), considerando-se o valor de PA \geq 140/90 mmHg utilizado nesses estudos. (12) (13) (14) (7, 15)

Observou-se nesses estudos que os indivíduos mais acometidos estão acima de 60 anos (50% entre 60 e 69 anos e 75% nos indivíduos acima de 75 anos). (13) (14) (16)

Na América Latina os dados sobre prevalência de HA são muito diferentes de um país para o outro. Isso ocorre não somente pelas diferenças raciais entre as populações como também em função dos diferentes critérios adotados. Diferenças semelhantes também são encontradas quando se analisa conhecimento da doença por parte dos pacientes, tratamento e controle da hipertensão arterial dentro das metas preconizadas. (8)

Embora essa prevalência elevada e muitas pesquisas realizadas, a etiologia da maioria dos pacientes hipertensos continua indefinida e o seu

controle segue de forma inadequada, atingido cifras de até 50% de hipertensos sem controle em algumas amostras populacionais. (17)

As reais taxas de tratamento, número de fármacos administrados e controle da HA são desconhecidas, entretanto dados do estudo ALLHAT que acompanharam prospectivamente 40 mil pacientes, mostraram que 49% dos pacientes tiveram sua PA controlada com um ou dois fármacos, e a outra metade precisou de três ou mais anti-hipertensivos para alcançar as metas pressóricas recomendadas. (18)

No Brasil, 14 estudos populacionais (1994-2009) evidenciariam baixos níveis de controle da PA, somente cerca de 19,6% da população analisada estava com a PA controlada. (9)

1.3.Hipertensão Arterial

1.3.1. Diagnóstico e Classificação da Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial (HA) é definida por níveis elevados e sustentados de PA ($\geq 140/90$ mmHg). Esta entidade clínica é a doença de caráter crônico mais frequente no mundo ocidental (19), tornando-se um dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares. (4) (20)

A HA tem seu prognóstico alterado pela presença de outras comorbidades, tais como: dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (DM).(21) (22) Essa entidade clínica se associa de forma independente com desfechos cardiovasculares como o acidente vascular cerebral e a morte súbita. Além disso, é importante fator de risco para infarto

agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e insuficiência renal crônica. (21-23)

A origem da HA é, em geral, de origem poligênica tendo interações diretas com o meio ambiente. Apesar dos vários polimorfismos descobertos, o papel de cada um na gênese da hipertensão arterial permanece incerto.

Uma pequena parcela dos pacientes, 5 a 10% dos casos, tem uma causa secundária para a hipertensão. (24)

A tabela 1 mostra a classificação da HA segundo as VII Diretriz de HA da Sociedade Brasileira de Cardiologia, considerando as aferições de consultório, MAPA e MRPA. (25)

Apesar da disponibilidade ampla de fármacos para o tratamento da HA dados do National Health Nutrition and Education Survey demonstraram que o controle dessa entidade clínica é baixo. Na população americana apenas 35% dos adultos hipertensos estão controlados ($PA < 140/90$ mmHg). (26)

O não controle parece estar associado a diversos fatores, dentre eles, a falta de adesão à terapia medicamentosa, tratamento inadequado, obesidade, excesso de ingestão salina, hipertensão secundária e uso associado de outros fármacos. Quando evidenciados, podemos realizar o tratamento adequado desses fatores. Estes fatores, quando identificados, podem ser tratados de maneira eficaz. (27)

Além disso, sabemos que a presença dos diversos polimorfismos que contribuem para a fisiopatologia da HA e que variam de um indivíduo para outro, podem comprometer a eficácia terapêutica. Entretanto, existe uma quantidade significativa dos pacientes hipertensos que são resistentes ao tratamento,

mesmos eliminando todos esses fatores e apesar do uso de vários fármacos associados. Estes pacientes são classificados como hipertensos resistentes. (20)

Tabela 1: Valores de referência para a definição de HA pelas medidas de consultório, MAPA e MRPA

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Consultório	≥ 140	e/ou	≥ 90
MAPA			
Vigília	≥ 135	e/ou	≥ 85
Sono	≥ 120	e/ou	≥ 70
24 horas	≥ 130	e/ou	≥ 80
MRPA	≥ 135	e/ou	≥ 85

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

1.3.2 Hipertensão Arterial Resistente (HAR)

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 e um período mínimo de acompanhamento de seis meses, ou quando em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos, mesmo com a PA controlada. (28)

HAR verdadeira deve ser diferenciada da pseudorresistência, que ocorre em razão de não adesão ao tratamento, medidas inadequadas da PA, prescrição de doses ou esquemas terapêuticos não apropriados, ou presença do efeito do avental branco. (20, 28)

De acordo com o I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Resistente, a recomendação para a investigação e acompanhamento da HAR passa pela exclusão das causas de pseudorresistência, confirmação dos valores pressóricos elevados, exclusão de hipertensão secundária, uso de drogas e substâncias que elevam a PA, além de enfoque especial à adesão ao tratamento. (28) (Figuras 2 e 3)

A verdadeira prevalência de HAR é desconhecida. Em estudos controlados, randomizados, com milhares de hipertensos, aproximadamente 25% a 30% dos participantes não atingem a meta de PA preconizada para esses estudos apesar de receber 3 ou mais fármacos anti-hipertensivos sob cuidadosa avaliação da adesão a terapia e inclusive monitorização ambulatorial da PA (MAPA), o que exclui pacientes com pseudorresistência.(29)

Dados observacionais do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) dos Estados Unidos de América coletados entre 2003-2008 mostraram que a prevalência de HAR nesse período foi de 8,9% entre adultos com diagnóstico de hipertensão e de 12,8% entre adultos em tratamento anti-hipertensivo. (30) Da mesma forma, um grande estudo populacional realizado na Espanha (com 68 000 pacientes) constatou que a prevalência de HAR foi de 14,8% entre hipertensos tratados. Porém vale ressaltar que esse é um estudo

retrospectivo e, portanto, não permite análise de otimização de tratamento. Com base nesses estudos recentes é justificável afirmar que a prevalência de HAR deva ser aproximadamente de 14%. (31)

1.3.3 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. (32)

O sistema nervoso participa do controle autonômico 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 indivíduos normotensos quanto em indivíduos hipertensos, a PA é controlada pelos mesmos mecanismos. (33)

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. (Figura 1)

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. (34)

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 refratariedade da terapia anti-hipertensiva. (35)

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. (34, 36, 37)

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. (38, 39)

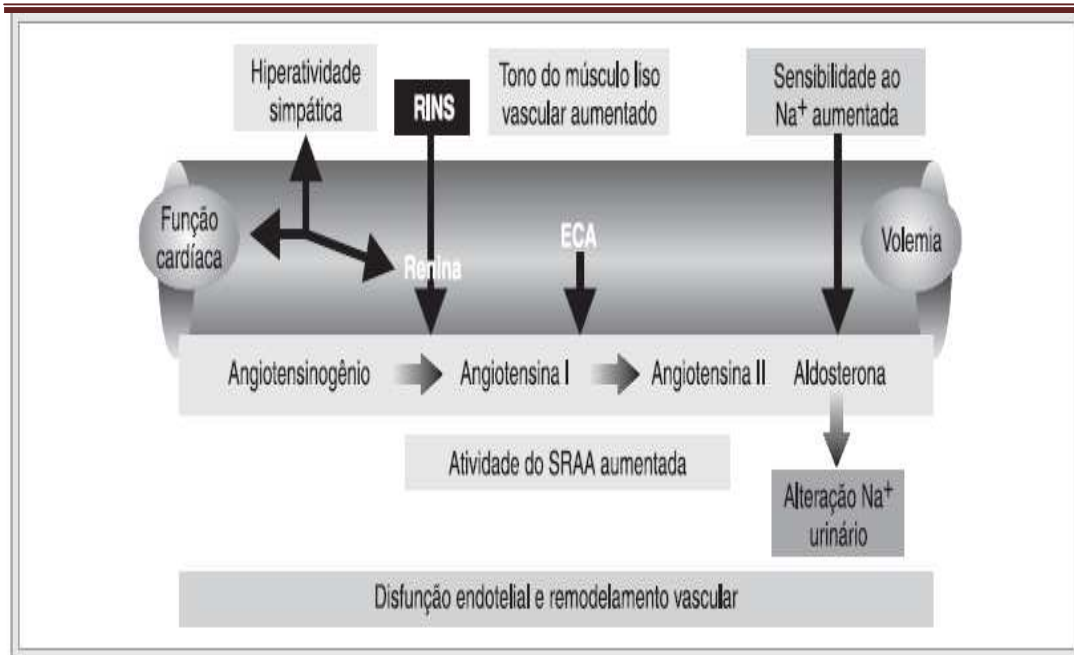


Figura 1 – Fisiopatologia da Hipertensão Arterial Resistente(40)

1.3.4 Diagnóstico e Pseudorresistência

HAR verdadeira deve ser diferenciada da pseudorresistência, que ocorre em razão de medidas inadequadas da PA, uso de doses ou esquemas terapêuticos não apropriados (20, 28), ou ainda, não adesão ao tratamento e presença do efeito do avental branco. (20, 28, 41)

De acordo com o I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Resistente, a recomendação para a investigação e acompanhamento da HAR passa pela exclusão das causas de pseudorresistência, confirmação dos valores pressóricos elevados, exclusão de hipertensão secundária, uso de drogas e substâncias que elevam a PA (Anti-inflamatórios não hormonais, corticosteroides, contraceptivos orais, quimioterápicos, antidepressivos,

imunossupressores, descongestionantes nasais, anorexígenos e cocaína), além de enfoque especial à adesão ao tratamento. (28, 42)

Paralelamente, deve-se pesquisar a presença de causas secundárias de HAR: coarctação da aorta, hiperparatireoidismo, doença de Cushing, apnéia obstrutiva do sono, doença renal parenquimatosa, tumores intracranianos, estenose de artéria renal, hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma. (43)

A avaliação da Hipertensão do Avental Branco se faz através da MAPA e da MRPA.(41)

Por fim, é importante ressaltar que, antes de classificar o paciente como resistente, devem-se ter as doses dos fármacos otimizadas e que a adesão seja confirmada.

1.4.Aferição da PA - Classificação e Metodologia

A aferição da PA deve ser realizada da forma mais precisa possível. Para tanto a VII Diretriz de Hipertensão traça orientações para a correta aferição que está expressa no quadro 1.

Quadro 1 – Etapas para a aferição da PA. (25)

1. Determinar a circunferência do braço no ponto médio entre acrômio e olécrano;
2. Selecionar o manguito de tamanho adequado ao braço (ver Quadro 3);
3. Colocar o manguito, sem deixar folgas, 2 a 3 cm acima da fossa cubital;
4. Centralizar o meio da parte compressiva do manguito sobre a artéria braquial;
5. Estimar o nível da PAS pela palpação do pulso radial
6. Palpar a artéria braquial na fossa cubital e colocar a campânula ou o diafragma do estetoscópio sem compressão excessiva;
7. Inflar rapidamente até ultrapassar 20 a 30 mmHg o nível estimado da PAS obtido pela palpação;
8. Proceder à deflação lentamente (velocidade de 2 mmHg por segundo)
9. Determinar a PAS pela ausculta do primeiro som (fase I de Korotkoff) e, após, aumentar ligeiramente a velocidade de deflação;
10. Determinar a PAD no desaparecimento dos sons (fase V de Korotkoff);
11. Auscultar cerca de 20 a 30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento e depois proceder à deflação rápida e completa*;
12. Se os batimentos persistirem até o nível zero, determinar a PAD no abafamento dos sons (fase IV de Korotkoff) e anotar valores da PAS/PAD/zero;
13. Realizar pelo menos duas medições, com intervalo em torno de um minuto. Medições adicionais deverão ser realizadas se as duas primeiras forem muito diferentes. Caso julgue adequado, considere a média das medidas;
14. Medir a pressão em ambos os braços na primeira consulta e usar o valor do braço onde foi obtida a maior pressão como referência;
15. Informar o valor de PA obtido para o paciente; e
16. Anotar os valores exatos sem “arredondamentos” e o braço em que a PA foi medida.

A Tabela 2 mostra a classificação da hipertensão de acordo com os níveis pressóricos (25):

Tabela 2 - Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade (25)

Classificação	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121-139	81-89
1 Hipertensão estágio	140 – 159	90 – 99
2 Hipertensão estágio	160 – 179	100 - 109
3 Hipertensão estágio	≥ 180	≥ 110

Quando a PAS e a PAD situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA.

Considera-se hipertensão sistólica isolada se PAS ≥ 140 mm Hg e PAD < 90 mm Hg, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2 e 3.

1.5.Velocidade de Onda de Pulso, Pressão Central e Rigidez Arterial

A aorta possui aspectos dinâmicos que determina um valor de pressão, denominado pressão arterial central. Este valor é mantido por mecanismos complexos, fatores hemodinâmicos, reflexos locais e sistêmicos, ativação neuro-humoral e mudanças na reatividade vascular. Dessa maneira, o endotélio exerce

funções endócrinas, parácrinas e autócrinas, que modulam alterações funcionais e estruturais da parede arterial modificando a sua distensibilidade e, conseqüentemente, a rigidez arterial. (44)

A rigidez arterial é um dos preditores de risco para eventos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca) e um dos principais determinantes para a elevação da pressão central e da pressão de pulso, o que tem sido associado a uma maior morbi-mortalidade nos pacientes hipertensos, diabéticos, nefropatas crônicos e idosos. (14)

Sabemos também que os pacientes hipertensos e diabéticos não controlados, bem como os indivíduos tabagistas apresentam diferentes padrões de disfunção vascular. (45)

A rigidez arterial é uma lesão de órgão- alvo importante e para sua avaliação o método padrão-ouro é a mensuração da velocidade da onda de pulso (VOP).

1.6 Métodos de Aferição da Pressão Arterial e da Pressão Central

A aferição da PA pode ser realizada com esfigmomanômetros manuais, semi-automáticos ou automáticos. Esses aparelhos devem ser validados e sua calibração deve ser verificada anualmente, de acordo com as orientações do INMETRO. A PA deve ser medida no braço utilizando-se manguito adequado à circunferência do mesmo. (Quadro 2). Se houver suspeita de HA secundária à

coartação da aorta, a medição deverá ser realizada nos membros inferiores, utilizando-se manguitos apropriados. (46)

Nos indivíduos idosos, diabéticos ou com diagnóstico de disautonomia ou em uso de fármacos anti-hipertensivos deve-se pensar na possibilidade de hipotensão ortostática. Nesse caso, deve-se medir a PA com o paciente de pé, após 3 minutos, sendo a hipotensão ortostática definida como a redução da PAS > 20 mmHg ou da PAD > 10 mmHg.(47, 48) Recomenda-se a realização de várias medições, com o paciente sentado em ambiente calmo e confortável para melhorar a reprodutibilidade. (49)

Para aferição precisa e confirmação diagnóstica da PA podemos utilizar a MAPA e a MRPA.

A MAPA é o método que permite o registro indireto e intermitente da pressão arterial durante 24 horas, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais na vigília e durante o sono. São consideradas anormais na MAPA as médias de pressão arterial de 24 horas, vigília e sono acima de 130/80, 135/85 e 120/70 mmHg, respectivamente. A MRPA é o registro da pressão arterial por método indireto, com três medidas pela manhã e três à noite, durante cinco dias, realizado pelo paciente ou outra pessoa treinada, durante a vigília, no domicílio ou no trabalho, com aparelhos validados. (25)

Para a Pressão Central utiliza-se a Tonometria de Aplanção – Augmentation Index (AI). A análise do AI é realizada simultaneamente com a verificação da PA periférica com o tonômetro de aplanção HEM9000-AI, equipamento validado, da marca OMRON (JAPAN). Inicia-se o procedimento

com estabilização da pressão arterial mediante aferição da pressão braquial duas vezes consecutivas com intervalo de 2 minutos entre elas, no braço ipsilateral do paciente. Sendo aceitas as aferições com diferença < 10 mmHg para a PAS e < 5 mmHg para a PAD. Após a estabilização, aplica-se o sensor do tonômetro na artéria radial do paciente e procede-se à leitura do AI, três vezes, com intervalo de três minutos entre as leituras.

Quadro 2 -Dimensões do manguito de acordo com a circunferência do membro(25)

Circunferência do braço (cm)	Denominação do manguito	Largura do manguito (cm)	Comprimento da bolsa (cm)
≤ 6	Recém-nascido	3	6
6-15	Criança	5	15
16-21	Infantil	8	21
22-26	Adulto pequeno	10	24
27-34	Adulto	13	30
35-44	Adulto grande	16	38
45-52	Coxa	20	42

1.7 Tratamento da HAR

As recomendações dos consensos e posicionamentos para o tratamento da HAR enfatizam adoção plena das medidas não farmacológicas e adesão superior a 80% no uso de fármacos anti-hipertensivos. (46)

As recomendações para tratamento não farmacológico devem incluir estímulo à mudança do estilo de vida, prática de exercícios físicos regulares e diminuição no consumo de bebidas alcoólicas e cessação do tabagismo. (20, 50)

Para o tratamento farmacológico da HAR devem ser considerados os diversos aspectos da fisiopatologia da HAR, sendo necessário um esquema tríplice que inclua um IECA ou BRA, um antagonista dos canais de cálcio e um diurético tiazídico, em doses plenas e toleradas.(46) O quarto fármaco deve ser dado de forma individualizada. A escolha do quarto fármaco assim como anti-hipertensivos adicionais deve ser individualizada. (51)

Mais recentemente temos visto o surgimento de novas propostas terapêuticas como a estimulação dos barorreceptores de forma crônica (52, 53) e a denervação simpática renal. (54) Apesar do estudo com denervação ter mostrado uma melhora significativa da PA, estudos clínicos posteriores não confirmaram diferença entre o grupo que otimizou o tratamento e o grupo que fez a denervação.(55)

1.7.1 Bloqueio Sequencial do Néfron

Os Diuréticos são fármacos de reconhecido valor, embora seja uma classe heterogênea, usados no tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca e distúrbios eletrolíticos.

Embora seja uma classe bastante heterogênea, algumas generalizações podem ser admitidas. 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. (56)

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.(57)

A associação de diuréticos pode reduzir ou minimizar a resistência diurética, um processo complexo que envolve (58):

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

Clortalidona atua no túbulo contorcido distal, 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.(59)

Em 2012, Bobrie propôs uma nova abordagem para o tratamento do hipertenso resistente: o Bloqueio Sequencial do Néfron. 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.(60) 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.

1.7.2 Duplo Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um sistema neuroendócrino complexo, essencial para a regulação da pressão arterial, das funções tróficas do sistema cardiovascular e do equilíbrio hidroeletrólítico. Participa ainda da proteção do endotélio cardiovascular, cerebral e renal, modulando as respostas inflamatória e proliferativa. O desequilíbrio desse sistema leva à hipertensão arterial e expansão da cascata pró-inflamatória, pró-trombótica e aterogênica, promovendo lesões em órgãos-alvo. (61)

A ativação do SRAA dá origem à progressão das lesões em órgãos alvos como: hipertrofia ventricular esquerda, hipertrofia vascular, progressão da insuficiência cardíaca, ação na remodelação ventricular pós-infarto do miocárdio e alterações renais estruturais(61-64) Sua atuação na homeostase cardiovascular é incontestável, talvez mais como fator de crescimento que como hormônio vasopressor (Figura 2).

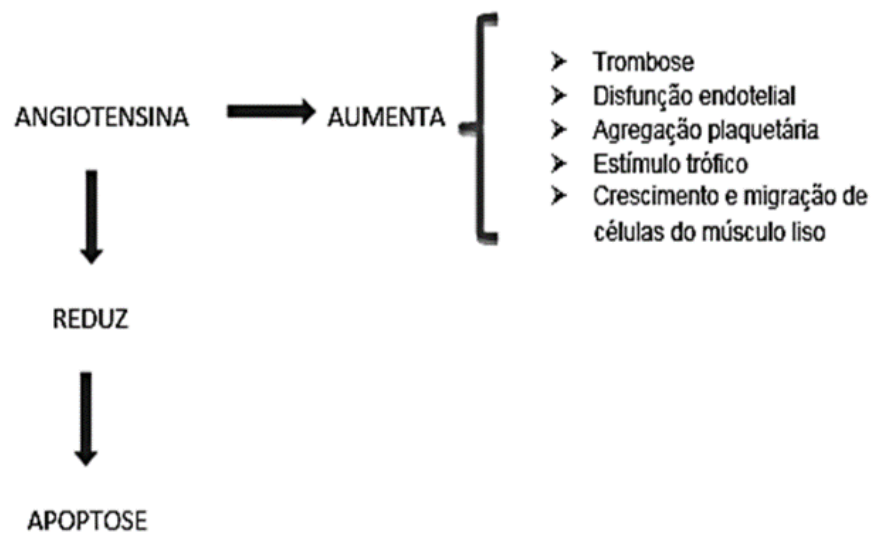


Figura 2 – Ações da All na função, estrutura e na aterosclerose

Dois diferentes tipos de sistemas renina-angiotensina foram identificados no corpo humano: o circulante e o tecidual, que parece exercer ação importante na homeostase circulatória. Esse sistema auxilia na regulação da pressão arterial através do efeito vasoconstritor da angiotensina II e através da retenção de sódio pela aldosterona. (35, 64)

1.7.2.1 Ações esperadas do duplo bloqueio

O uso concomitante de IECA e BRA se baseia no fato de que existe um “escape” no uso isolado de bloqueadores do sistema renina-angiotensina que ocorre em virtude da associação de contra-regulação reativa que aumenta a atividade plasmática da renina, angiotensina I e eliminação progressiva no final do intervalo das doses desses fármacos. Esses dois efeitos podem explicar porque ocorre uma atenuação da resposta pressórica aos IECA após 24 a 48 horas da última dose. (65)

A associação dessas duas drogas pode minimizar esse escape por atuarem de forma sinérgica.

Vários estudos testaram a eficácia e segurança do duplo bloqueio, mas até o presente momento nenhum estudo mostrou superioridade no tratamento da hipertensão nos regimes combinados em relação aos regimes isolados de tratamento.(66)

De acordo com os ensaios clínicos já realizados, as diretrizes existentes não recomendam o uso do duplo bloqueio na prática diária do cardiologista. Essa estratégia fica reservada para situações especiais como hipertensão arterial resistente, nefropatia com proteinúria significativa e alguns casos de insuficiência cardíaca (67)

1.7.2.2 Estado atual do duplo bloqueio

Atualmente os dados apontam para o uso do duplo bloqueio apenas em alguns grupos selecionados de pacientes como no caso dos pacientes HAR, nesses pacientes o Duplo Bloqueio do SRAA associado com a espironolactona

permite alcançar a meta pressórica sem aumentar o risco de hipercalemia. (20, 68)

O I posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre HAR orienta o uso da espironolactona como o quarto fármaco de escolha no tratamento desses pacientes, podendo ser utilizado o Duplo Bloqueio do SRAA em casos específicos.(28)

Algumas evidências apontam para o maior benefício do duplo bloqueio do SRAA em relação ao uso dessas classes separadamente na redução da proteinúria e, portanto, no retardo da progressão da lesão renal na nefropatia diabética e não diabética. Em sua metanálise, Kunz demonstrou que houve redução de 18% e 25 % da proteinúria com o duplo bloqueio quando comparado com a monoterapia com IECA ou BRA em estudos com duração de cinco a 12 meses. (69) Entretanto, no estudo ONTARGET não houve redução da ocorrência dos desfechos renais maiores. (43)

O I posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre HAR aponta outra situação clínica onde o bloqueio duplo do SRAA poderá ser interessante que são os pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC) que continuam sintomáticos mesmo com doses otimizadas de IECA e betabloqueadores.

No estudo CHARM-added, houve redução acentuada de desfechos cardiovasculares com a associação de BRA e IECA e não houve aumento dos efeitos adversos. (70)

As evidências, que atualmente suportam ou não o uso do DB do SRAA em diferentes situações clínicas, estão apresentados no Quadro 3, adaptado de Krause. (71)

Quadro 3. DBSRAA – Resumo das Recomendações. Adap. de Krause		
Condição Clínica	Recomendações e Alertas	Nível de evidência
Hipertensão arterial	Diretrizes não recomendam. Pequena redução adicional da PA, com mais EA (hipotensão, hipercalemia e aumento da creatinina). Outras combinações são mais sinérgicas	D
Hipertensão arterial resistente	Diretrizes recomendam. Estratégia terapêutica alternativa a partir do quarto fármaco	B
Insuficiência cardíaca com FE preservada	Não está recomendado	D
Insuficiência cardíaca com FE reduzida	Pode ser considerado para pacientes que persistam sintomáticos. Reduz hospitalização por IC e mortalidade cardiovascular	B
Cardiopatía isquêmica	Não está recomendado, com ou sem FE preservada	D
Nefropatia diabética com microalbuminúria	Evidência clínica limitada. Proteinúria pode ser reduzida	I
Nefropatia diabética com macroalbuminúria	Evidência clínica limitada. Estratégia pode ser considerada	I
Nefropatia diabética com proteinúria <500 mg/dl	Evidência clínica limitada. Proteinúria pode ser reduzida	I

1.8 JUSTIFICATIVA

Dessa forma, identificar a contribuição do volume e da atividade da renina na manutenção dos níveis pressóricos poderia individualizar o tratamento, através de uma escolha mais eficaz para o controle da hipertensão arterial, seja atuando sobre o controle de volume ou no equilíbrio de sódio, seja atuando nos efeitos renais do sistema renina-angiotensina-aldosterona. (72)

O bloqueio sequencial do néfron consiste em um aumento progressivo da depleção de sódio. Após a administração de um diurético tiazídico e bloqueio do receptor da aldosterona administra-se sequencialmente, baixas doses de furosemida e finalmente amilorida, que potencializa o efeito natriurético. (60)

(73) Figura 2

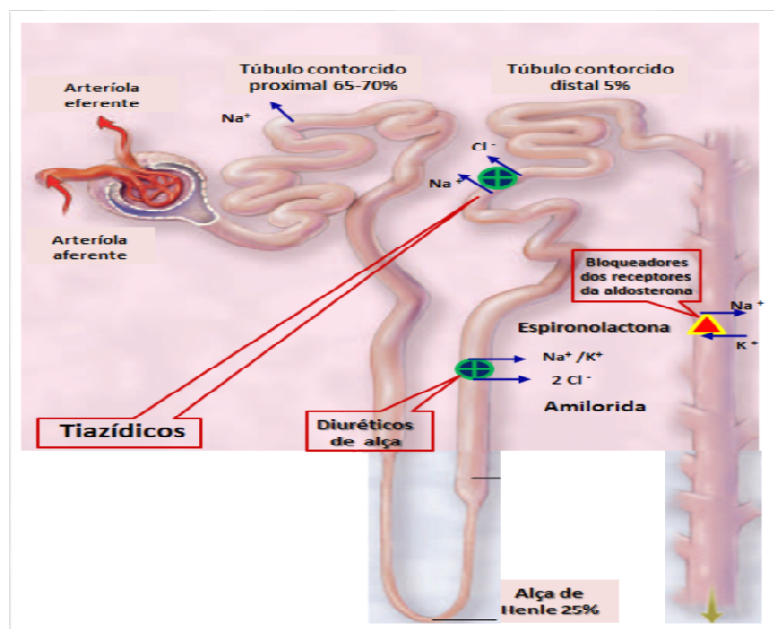


Figura 3 – Bloqueio Sequencial do Néfron – Adaptado de Michel Ernst

O bloqueio do sistema renina-angiotensina aldosterona consiste em reforçar o efeito do bloqueador do receptor da angiotensina 1 (BRA) adicionando-se sequencialmente, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) para reduzir os níveis de de angiotensina (Ang) II resultantes do estímulo do bloqueio do receptor da angiotensina II e, a seguir, administrar um betabloqueador para diminuir a secreção de renina aumentada anteriormente por ambos BRA e IECA. (65, 74) (Figura 4)

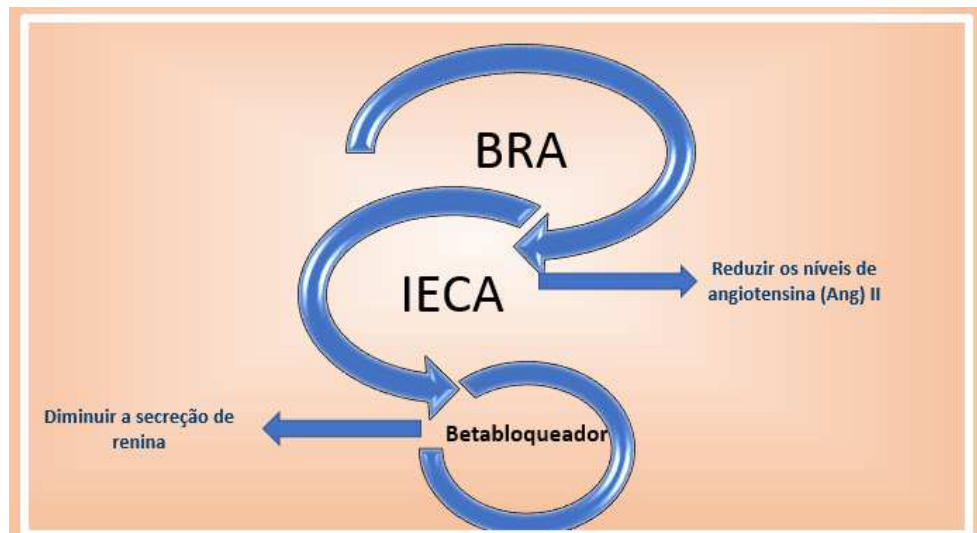


Figura 4 – Esquema de Adição do DBSRA

2.1 Objetivo geral

Demonstrar a eficácia terapêutica do bloqueio sequencial do néfron em relação ao bloqueio do sistema renina angiotensina associado ao betabloqueador em pacientes HAR com taxa de adesão > 85%, após 20 semanas de tratamento.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar e comparar a resposta pressórica dos pacientes HAR;

- Avaliar efeitos colaterais, adesão e a relação custo-efetividade, após 20 semanas de tratamento;
- Avaliar a pressão central nos pacientes hipertensos resistentes.

3.1. CASUÍSTICA

3.1.1 Características dos pacientes e Aprovação do CEP

Foi realizado um estudo prospectivo, aberto, randomizado, paralelo, de comparação entre dois regimes terapêuticos para HAR: Bloqueio sequencial do néfron versus Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina.

O desenho do projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP. (CAAE nº33943014.6.0000.5415, nº 870.093) (Anexo 1)

3.1.2 Seleção e acompanhamento clínico dos pacientes

A amostra foi composta por 72 pacientes adultos com diagnóstico de hipertensão arterial resistente, atendidos no Ambulatório de Hipertensão, do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/FAMERP, no período de setembro de 2014 à janeiro de 2018. (Figura 5)

Todos os participantes deste estudo preencheram um questionário padrão para avaliação e foram extensivamente informados a respeito da natureza do estudo. Assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2),

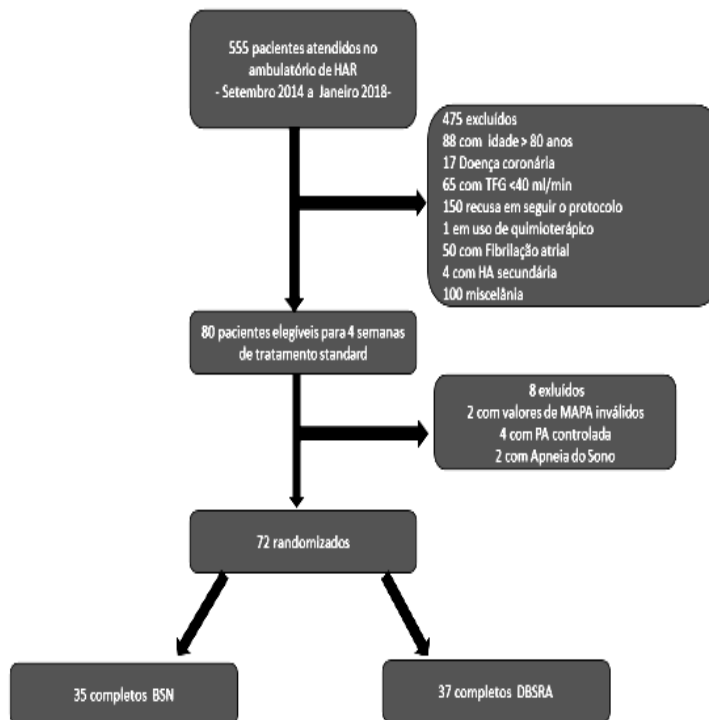
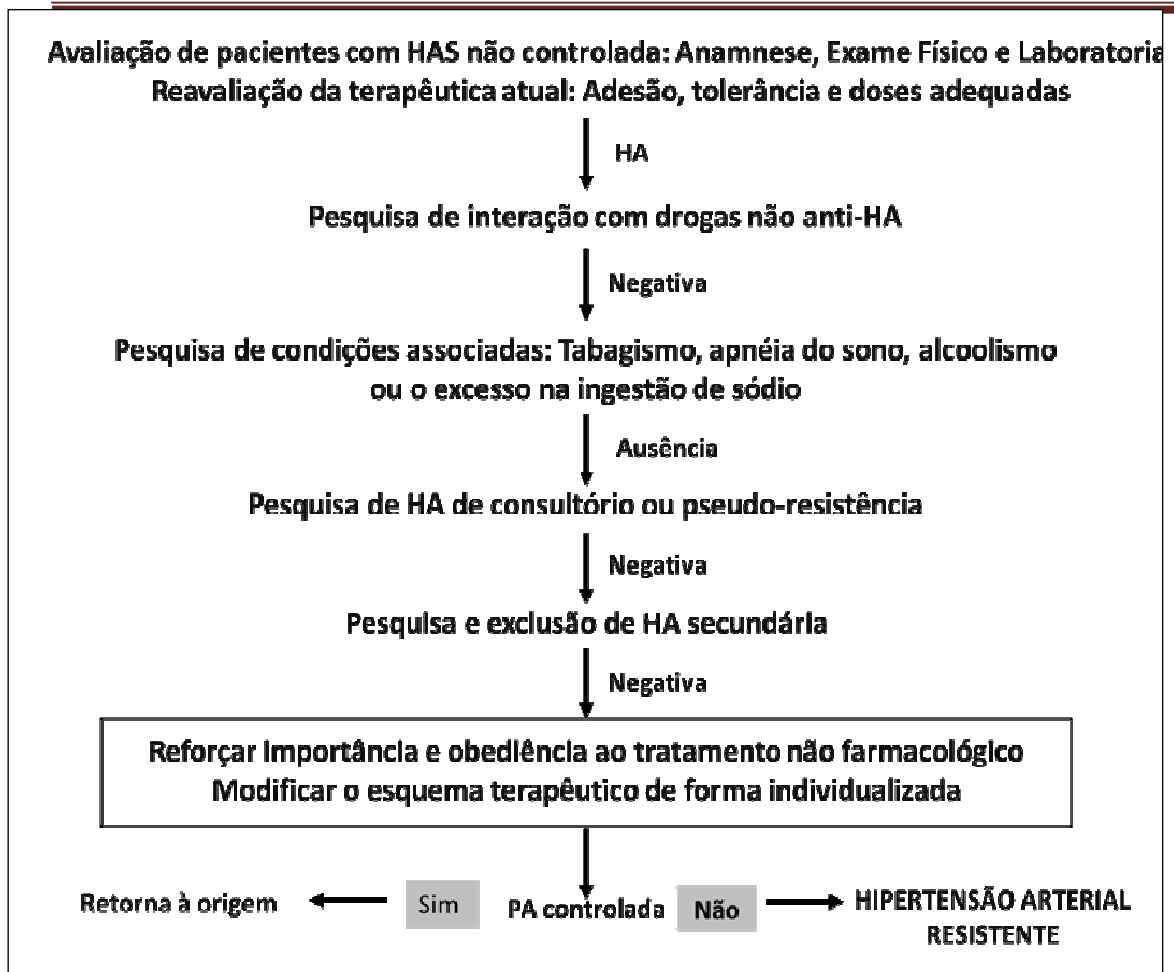


Figura 5 – Fluxograma de Randomização

3.1.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos 72 (setenta e dois) pacientes de acordo com os critérios abaixo:

- Homens e mulheres, com idade superior a 18 anos e inferior a 80 anos.
- HAR em tratamento com 03 classes de anti-hipertensivos por pelo menos 06 (seis) meses, em doses máximas toleradas, sendo um deles um diurético tiazídico – a clortalidona.
- Os critérios de elegibilidade seguiram o fluxograma de diagnóstico de HAR do 1º Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Resistente. Figura 6.



- Todos os indivíduos participaram deste estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido. **Figura 6 – Fluxograma de avaliação de pacientes com suspeita de HAR**

3.1.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes de acordo com os critérios abaixo:-

Insuficiência renal crônica – Clearance de creatinina < 30 ml/min

- Doença Coronariana
- Fibrilação atrial/ Bloqueio átrio-ventricular
- Contraindicação ou intolerância às drogas que serão utilizadas
- Recusa ou incapacidade de seguir o protocolo
- Hipertensão de causas secundárias
- Uso de Quimioterápicos

- Participação em outras pesquisas nos últimos seis meses.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Coleta de dados clínicos

Os dados coletados foram obtidos a partir de avaliações sequencias, mensais de cada paciente, conforme desenho do estudo. (Figura 7 e 8). Em cada avaliação eram obtidas as aferições de pressão arterial com média de 3 aferições em cada braço.

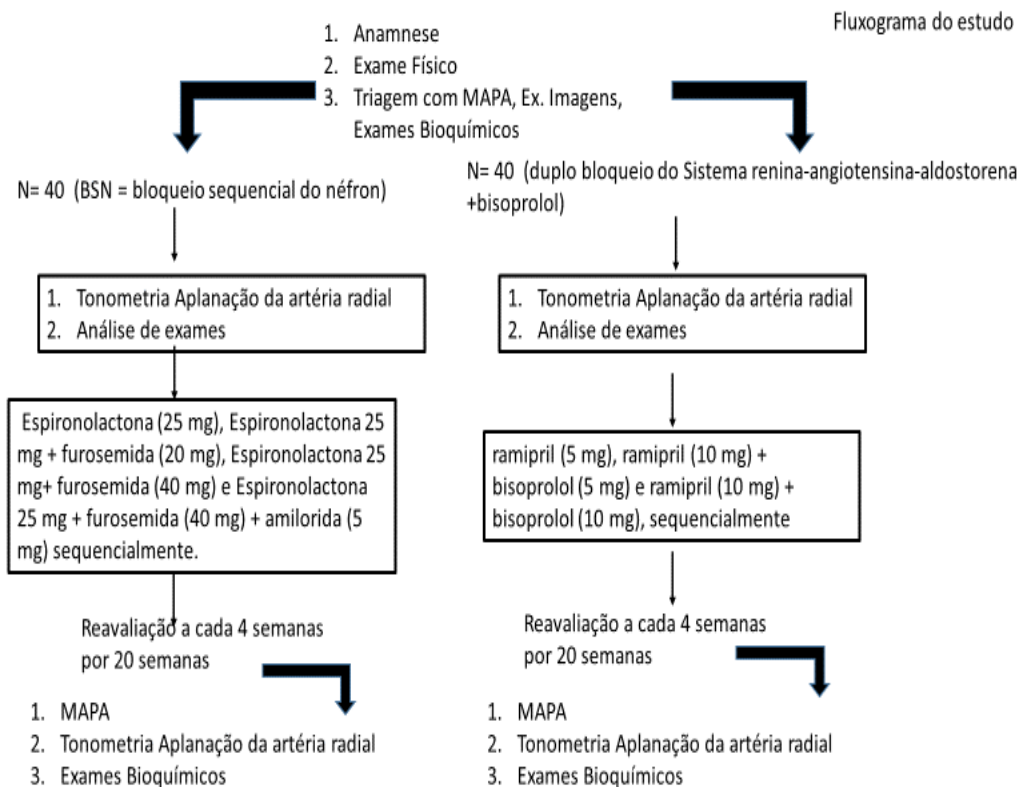


Figura 7 – Fluxograma do Estudo

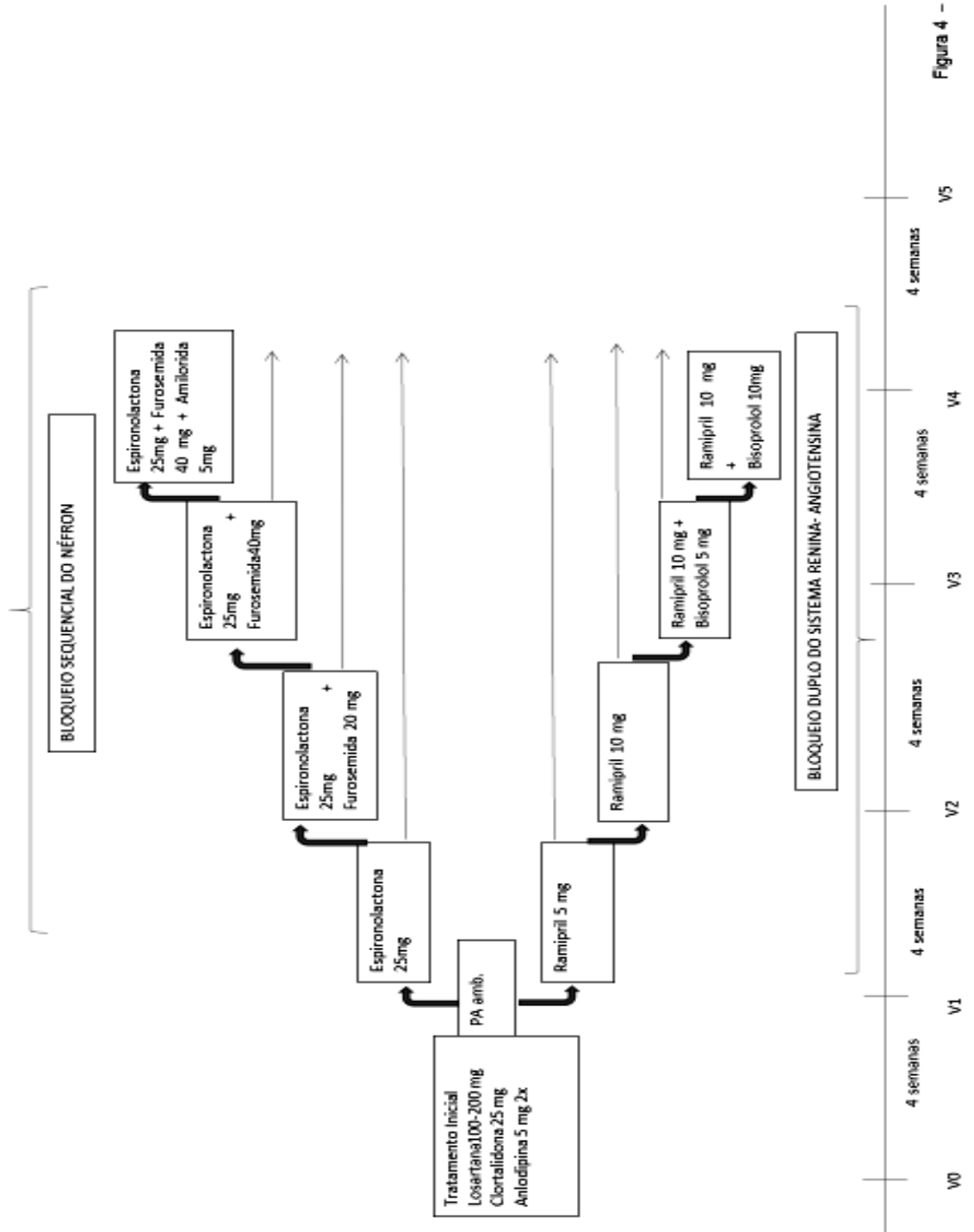


Figura 4 – Desenho do Estudo

Figura 8. Fluxograma do estudo

3.2.1.1 Dados Antropométricos

Os dados antropométricos foram coletados na visita inicial e na visita final e utilizados para a avaliação do estado nutricional. Os dados obtidos foram: peso (kg), altura (m), índice de massa corpórea (Kg/m^2), circunferência da cintura (cm), circunferência do quadril (cm) e relação cintura/quadril. Estes dados foram obtidos de acordo com o seguinte protocolo:

- Peso: mensurado em Quilograma (Kg), obtido por meio de pesagem em balança tipo plataforma, calibrada, sem sapatos e usando roupas de tecidos leves.

- Altura: obtida em metros, com uso da haste da balança tipo plataforma, com o paciente de costas para a haste graduada, encostado na mesma, ereto, sem sapatos, com os calcanhares juntos e olhando para a linha do horizonte.

- Índice de Massa Corpórea (IMC): dado pela razão do peso e o quadrado da estatura e classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 1997, como mostra a tabela 3.

Tabela 3 – Classificação do Índice de Massa Corporal

IMC (kg/m ²)	Classificação
18,5 – 24,9	Eutrofia
17,5 – 18,5	Desnutrição leve
16,5 – 17,5	Desnutrição moderada
< 16,5	Desnutrição grave
25 – 29,9	Sobrepeso
30 – 34,9	Obesidade grau I
35 – 39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

Fonte: OMS, 1997

- Circunferência da Cintura: obtida em centímetros, com uso de fita métrica inextensível, foi medida com o participante em posição ereta, com o mínimo de roupa possível, na distância média entre a última costela flutuante e a crista ilíaca.

- Circunferência do Quadril: obtida em centímetros, com uso de fita métrica inextensível, foi medida com o participante em posição ereta, com o mínimo de roupa possível, medindo em sua porção mais larga das nádegas a esquerda, e nos grandes trocânteres à direita.

- Relação Cintura/Quadril: é a divisão da medida da cintura pela medida do quadril. A OMS define os índices de > 1,0 em homens e > 0,85 em mulheres como uma relação decisiva para a síndrome metabólica. (75)

3.2.2 Coleta de dados bioquímicos

Os pacientes foram submetidos a coletas de sangue para análise bioquímica. Os dados laboratoriais foram coletados na primeira e na última visita.

Glicemia em jejum e hemoglobina glicosilada: Foram coletadas amostras de sangue venoso de indivíduos em jejum para dosagem dos níveis séricos de glicemia e porcentagem de hemoglobina glicosilada A total. O diagnóstico de diabetes mellitus foi confirmado pela presença de duas dosagens de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, após um jejum mínimo de 8 horas.

Perfil lipídico: Foram coletadas amostras de sangue venoso de indivíduos em jejum para dosagem dos níveis séricos de colesterol total, HDL colesterol e triglicérides. A fração LDLc será calculada utilizando-se a fórmula de Friedewald [$LDLc(\text{mg/dL}) = CT - HDLc - TG/5$ (para $TG < 400$ mg/dL)].

Função renal: A avaliação da função renal foi realizada através da dosagem sanguínea de creatinina e o cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi feito pela fórmula CKD-EPI.

3.2.3 Aferição da pressão arterial

A PA foi pelo método indireto, conforme as VII Diretrizes Brasileiras para o Tratamento da Hipertensão Arterial (3)

Nos dois grupos do estudo foram verificadas a pressão arterial periférica sistólica e diastólica por meio do aparelho oscilométrico de Pressão Microlife (3AC1-1 Widnau – Suíça), validado pela European Society Hypertension, com braçadeiras apropriadas ao tamanho do braço, com o indivíduo na posição

sentada, após 10 minutos de repouso, braço direito e braço esquerdos apoiados ao nível do coração, foi colocado a braçadeira do aparelho cerca de 3cm acima da fossa antecubital, centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria umeral, obedecendo as regras de verificação da pressão arterial.

Foi adotado como PA o valor pressórico médio (média de 3 aferições, sendo a média 1: aferição 1 do MSE e do MSD; média 2: aferição 2 do MSE e do MSD; média 3: aferição 3 do MSE e do MSD), nunca havendo diferença nas aferições maior que 4mmHg entre a pressão sistólica e a pressão diastólica, respectivamente.

Também foi realizado a MAPA no início e no final do tratamento, adotando-se os valores referenciais da Diretriz Brasileira de MAPA e MRPA.

3.2.4 Aferição da Pressão Central

Para avaliação da pressão arterial central e rigidez arterial utilizamos uma técnica não-invasiva, a análise do Augmentation Index (Aix) através da tonometria de aplanção, utilizando o tonômetro HEM-9000AI da marca ONROM(JAPAN).

O paciente chegando ao consultório deveria estar em jejum de pelo menos quatro horas (não devendo ter ingerido bebida alcoólica ou qualquer tipo de estimulante, como café, nem ter fumado nas horas que antecederam ao exame). Também deveria estar com a bexiga vazia. O paciente era colocado em ambiente tranquilo, confortável, submetido a repouso de cinco minutos.(75)

A análise da rigidez arterial foi realizada simultaneamente com a verificação da pressão arterial, utilizando-se para essa finalidade um equipamento validado. Antes de iniciar a avaliação da pressão central foi

necessário que se obtivesse uma estabilidade da pressão arterial, o que foi alcançado com a realização de duas aferições consecutivas da PA, sendo que a diferença entre essas duas aferições não ultrapassou 10 mmHg. Uma vez obtida à estabilidade pressórica, iniciava-se a leitura do Alx com a colocação do antebraço esquerdo sobre o apoio do equipamento, palpando-se a artéria radial, aplicava-se o sensor do tonômetro e procedia-se a leitura do Alx, três vezes, com intervalo de três minutos entre as leituras. (Figura 9) A pressão arterial foi também avaliada por três vezes. Para o exame ser considerado de qualidade, o desvio padrão de cada leitura não foi superior a 10%. Valores “normais” do Alx foram considerados os situados abaixo de 100%. Quanto mais elástica a artéria, mais baixos foram os valores percentuais do Alx. (11)



Figura 9 – a) Posicionamento do manguito de pressão; b) localização da artéria radial; c) do transdutor sobre a artéria radial; d) tonometria de aplanção da artéria.

3.2.5 Estatística

Foi aplicado teste t ou Wilcoxon para as variáveis quantitativas e teste qui-quadrado e de proporções Fischer para as variáveis qualitativas. Dados foram expressos em média \pm 1 desvio padrão (DP).

Foi aplicado teste t ou Wilcoxon para as variáveis quantitativas e teste qui-quadrado e de proporções Fischer para as variáveis qualitativas. Dados foram expressos em média \pm 1 desvio padrão (DP).

Para demonstrar a não inferioridade da estratégia bloqueio sequencial do néfron versus bloqueio duplo do sistema renina angiotensina, assumindo uma diferença absoluta de ≤ 5 mmHg para pressão arterial sistólica; o volume de amostra foi calculado em 72 indivíduos. para uma diferença nula esperada com 1 DP de 12 mmHg.

Não inferioridade foi avaliada para um intervalo de confiança unilateral de 95% (IC) estimada por um modelo misto linear para medidas repetidas. Foi admitido nível de significância para $P < 0,05$.

Foram avaliados 72 pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial resistente. 35 pacientes no grupo BSN e 37 pacientes no grupo DBSRA.

4.1 Dados demográficos clínicos e antropométricos

A Tabela 4 apresenta as características clínicas e antropométricas dos dois grupos.

Os resultados estão expressos em média, desvio padrão, mediana e intervalo de confiança de 95%. Não houve diferença estatística para idade, gênero, peso, altura, índice de massa corporal, cintura abdominal, quadril e relação C/Q.

A presença de fatores de risco (diabetes, dislipidemia, sedentarismo) foi semelhantes em ambos os grupos. Houve maior prevalência de tabagismo no grupos BSN.($p < 0,05$).

Tabela 4- Características Clínicas

	BLOQUEIO	DUPLO BLOQUEIO	P
	SEQUENCIAL	SRAA	
Idade	55,54±11,98	58,44±9,32	0,25
Gênero M/F	13/22	14/22	NS
Altura	1,625±0,08	1,618±0,074	0,56
Peso	83,28±14,05	85,36±15,05	0,73
IMC	31,56±4,84	32,40±4,93	0,44
Cintura abdominal	104,2±11,48	106,2±11,52	0,45
Quadril	107,2±10,10	111,3±13,86	0,23
Relação C/Q	0,97±0,09	0,96±0,10	0,84
Diabetes	16	14	NS
Dislipidemia	14	19	NS
Tabagismo	4	1	< 0,05*
Etilismo	4	4	NS
Sedentarismo	14	10	NS
N	35	37	

*p <0,05 BSN x DBSRA

4.2 Dados Bioquímicos

A tabela 5 mostra a comparação dos dados bioquímicos entre os grupos BSN e DBSRAA.

Os resultados estão expressos em média, desvio padrão, mediana e intervalo de confiança de 95%. Não houve diferença estatísticas para os exames bioquímicos listados na tabela abaixo, exceto para ácido úrico (p<0,09).

Tabela 5 – Tabela de Comparação dos Exames bioquímicos

	Bloqueio sequencial	Duplo bloqueio SRAA	P
Glicemia mg/mL	135,9±56,50	128,4±43,13	0,53
Hemoglobina glicada	7,05±1,85	7,39±2,44	0,51
Creatinina mg/mL	1,00±0,33	1,07±0,33	0,38
TFGe (CKD-EPI)	77,89±23,12	70,56±20,25	0,17
Microalbuminúria 24h	74,35±32,16	93,98±40,29	0,70
Ácido úrico mg/mL	5,52±1,71	6,30±2,63	0,09*
Potássio mEq/L	4,22±0,54	4,32±0,56	0,46
Sódio mEq/L	139,9±2,95	140,2±2,96	0,66
Sódio Urinário 24 h	185,5±85,32	180,3±87,40	0,79
Colesterol total mg/mL	181,3±43,37	182,0±34,66	0,94
HDL colesterol mg/mL	46,94±13,58	45,16±11,78	0,55
LDL colesterol mg/mL	99,08±43,54	102,4±30,58	0,71
Triglicérides mg/mL	161,5±115,1	178,7±101,7	0,51
TSH	2,63±2,03	8,08±31,69	0,32
T4 livre	1,23±0,24	1,24±0,26	0,85
TGP mg/mL	24,30±11,26	25,55±23,20	0,77
TGO mg/mL	22,34±6,43	30,08±36,03	0,21
CPK mg/mL	153,8±108,8	134,0±59,18	0,34
Renina	12,48±39,23	4,35±5,63	0,32
Aldosterona	11,33±9,65	12,09±12,07	0,82
Relação Aldo/renina	8,89±13,09	17,52±57,32	0,58
Hemoglobina	15,08±6,00	14,03±1,32	0,55
Hematócrito	41,46±6,56	40,88±3,23	0,64
N	35	36	

p<0,09 grupo BSN x DBSRA

4.3 Pressões de Consultório

A tabela 6 mostra a comparação da pressão arterial de consultório (PAS, PAD, PAM, PP e FC) pré e pós-intervenção entre os grupos BSN e DBSRAA.

Os resultados estão expressos em média e desvio padrão. Não houve diferença estatística entre os grupos, nos períodos pré, durante e pós-intervenção. (Visitas inicial, 1, 2, 3, 4, 5 e final)

Os Gráficos 1 e 2 mostram a comparação evolutiva das pressões de consultório entre os dois grupos. *Não houve diferença significativa para PAS($p=0,113$).*

Não houve diferença significativa para PAS($p=0,779$).

Tabela 6. Valores de pressão arterial braquial de consultório

	BLOQUEIO SEQUENCIAL	DUPLO BLOQUEIO SRAA	P
V 0			
PAS mm Hg	174,5±21,08	178,4±21,08	NS
PAD mm Hg	105,3±15,5	102,7±11,07	NS
PAM mm Hg	129,7±17,24	126,8±13,07	NS
PP mm Hg	73,05±15,63	71,88±16,63	NS
FC bpm	79,10±13,40	78,59±11,25	NS
V 1			
PAS mm Hg	176,4±16,5	181,2±19,49	NS
PAD mm Hg	104,7±9,6	106,7±14,32	NS
PAM mm Hg	128,6±9,9	131,5±15,47	NS
PP mm Hg	71,81±15,36	74,50±10,46	NS
FC bpm	79,63±12,03	77,39±12,10	NS
V 2			
PAS mm Hg	161,9±17,63	167,8±18,71	NS
PAD mm Hg	98,08±8,85	97,15±13,03	NS
PAM mm Hg	119,3±10,56	120,7±13,00	NS
PP mm Hg	63,81±14,03	70,62±16,62	NS
FC bpm	78,86±8,15	75,37±13,29	NS
V 3			
PAS mm Hg	150,5±17,65	157,0±20,79	NS
PAD mm Hg	90,35±11,66	91,46±14,70	NS
PAM mm Hg	110,4±12,38	113,3±15,36	NS
PP mm Hg	59,97±13,60	65,48±15,32	NS
FC bpm	78,17±9,83	72,81±12,92	NS
V4			
PAS mm Hg	140,1±16,20	151,1±21,45	
PAD mm Hg	84,62±10,22	86,50±12,99	NS
PAM mm Hg	103,1±10,84	108,0±14,83	NS
PP mm Hg	56,30±13,58	64,63±14,36	
FC bpm	76,36±14,99	68,04±11,31	
V 5			
PAS mm Hg	133,1±13,49	143,0±22,75	
PAD mm Hg	81,93±9,00	80,67±13,43	NS
PAM mm Hg	98,99±29,36	102,0±15,52	NS
PP mm Hg	51,17±11,0	62,29±16,59	
FC bpm	80,08±10,24	63,52±8,33	
V final			
PAS mm Hg	127,0±14,74	134,4±23,25	
PAD mm Hg	78,11±9,28	77,33±13,75	NS
PAM mm Hg	94,42±10,19	96,51±15,73	NS
PP mm Hg	48,89±10,77	57,13±15,56	
FC bpm	79,37±10,77	66,18±10,27	
N	35	36	

Gráfico 1 – Evolução da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos Bloqueio Sequencial do Néfron (BSN) e duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (DB)

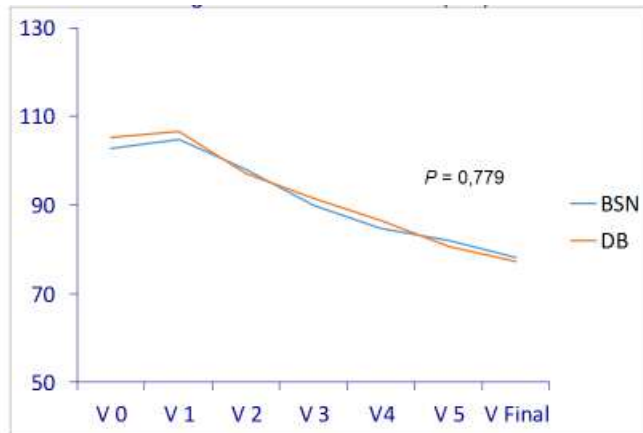
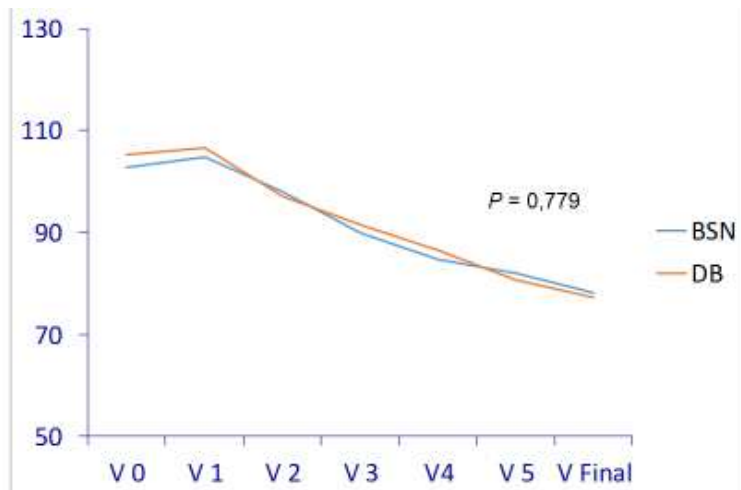


Gráfico 2 – Evolução da pressão arterial diastólica (PAD) nos grupos Bloqueio Sequencial do Néfron (BSN) e duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (DBSRAA)



4.4 Resultados da MAPA

As tabelas 7,8, 9 e 10 mostram os resultados da MAPA pré e pós intervenção nos grupos BSN e DBSRAA. OS valores são expressos em média, desvio padrão, mediana e intervalo de confiança de 95%

Os Gráficos 3 e 4 amostram o comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica durante monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 h nos dois grupos: BSN e DBSRAA.

Houve redução significativa da PAS e PAD durante a MAPA. Grupo BSN: $p < 0,0001$ para PAS e PAD pré x pós-intervenção. Grupo DBSRAA $p < 0,0001$ para PAS e PAD pré x pós-intervenção..

Tabela 7 – Resultados MAPA pré-intervenção no grupo Bloqueio Sequencial do Néfron. Valores expressos em Média, Desvio Padrão, Mediana e Intervalo de Confiança 95%

	N	Média	Intervalo de confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
PAS	35	151,85	145,55 - 158,16	147,00	18,35
PAD	35	93,00	88,89 - 97,107=	94,00	11,95
PAM	35	114,22	109,72 - 118,714=	112,00	13,08
PP	35	58,65	53,66 - 63,65	56,00	14,53
FC	35	80,22	77,39 - 83,06	80,00	8,25

Tabela 8 – Resultados MAPA pós-intervenção no grupo Bloqueio Sequencial do Néfron. Valores expressos em Média, Desvio Padrão, Mediana e

	N	Média	Intervalo de confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
PAS	35	127,31	121,19 - 133,43	123,00	17,81
PAD	35	77,54	73,91 - 81,17	75,00	10,57
PAM	35	96,65	92,42 - 100,88	95,00	12,31
PP	35	49,80	45,80 - 53,79	50,00	11,63
FC	35	82,314	78,51 - 86,11	81,00	11,06

Intervalo de Confiança 95%

Tabela 9 – Resultados MAPA pré-intervenção no grupo Duplo Bloqueio. Valores expressos em Média, Desvio Padrão, Mediana e Intervalo de Confiança 95%

	N	Média	Intervalo de confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
PAS	37	153,32	147,921 - 158,728	149,00	16,20
PAD	37	92,78	88,170 - 97,397	92,00	13,83
PAM	37	114,80	110,146 - 119,459	112,000	13,96
PP	37	61,51	56,229 - 66,799	60,00	15,85
FC	37	77,94	73,812 - 82,080	77,00	12,39

Tabela 10 – Resultados MAPA pós-intervenção no grupo Duplo Bloqueio. Valores expressos em Média, Desvio Padrão, Mediana e Intervalo de Confiança 95%

	N	Média	Intervalo de confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
PAS	37	134,08	126,25 - 141,90	129,00	23,46
PAD	37	80,29	74,86 - 85,72	80,00	16,28
PAM	37	101,78	95,82 - 107,74	103,00	17,88
PP	37	53,94	49,13 - 58,75	52,00	14,43
FC	37	70,27	66,99 - 73,54	68,00	9,82

Gráfico 3 –Comportamento da Pressão Arterial Sistólica e da Pressão Arterial Diastólica durante MAPA no grupo Bloqueio Sequencial do Néfron

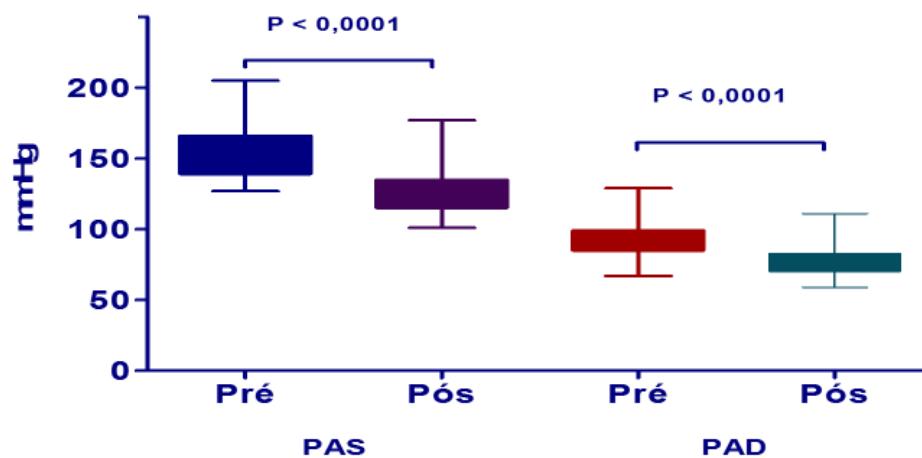
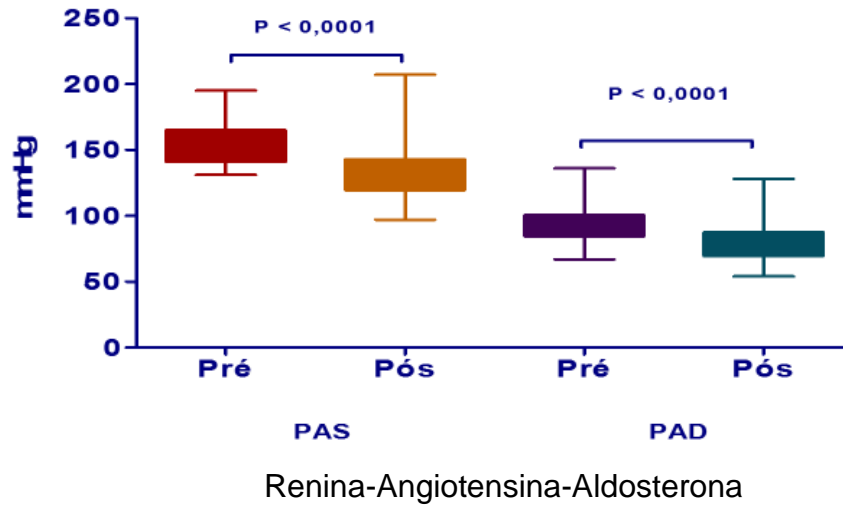


Gráfico 4 – Comportamento da Pressão Arterial Sistólica e da Pressão Arterial Diastólica durante MAPA no grupo Duplo Bloqueio do Sistema



4.5 Dados da Pressão Central

As tabelas 11,12, 13 e 14 mostram os resultados da MAPA pré e pós intervenção nos grupos BSN e DBSRAA. OS valores são expressos em média, desvio padrão, mediana e intervalo de confiança de 95%

Os gráficos 5 e 6 mostram o comportamento da Pressão Central e do AI75

Houve queda da pressão sistólica central em ambos os grupos, porém a maior redução foi observada no grupo BSN ($p < 0,005$.)

Tabela 11 – Resultados pré-intervenção da Pressão Sistólica Central e *Augmentation Index* (AI e AI75) nos pacientes do grupo Bloqueio Sequencial do Néfron. Valores expressos em Média, Desvio Padrão, Mediana e Intervalo de Confiança 95%

	N	Média	Intervalo de confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
PAS1	35	132,58	123,83 - 141,326	130,33	25,45
PAS2	35	126,90	117,32 - 136,489	123,67	27,90
AI	35	89,70	84,82 - 94,581	92,33	14,19
AI75	35	85,41	80,91 - 89,923	86,67	13,11
FC1	35	64,219	59,90 - 68,532	60,33	12,55

Tabela 12 - Resultados pré-intervenção da Pressão Sistólica Central e *Augmentation Index* (AI e AI75) nos pacientes do grupo Duplo Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Valores expressos em Média, Desvio Padrão, Mediana e Intervalo de Confiança 95%

	N	Média	Intervalo de confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
PAS1	35	149,86	130,35 - 169,38	142,70	56,80
PAS2	35	131,44	123,41 - 139,47	130,70	23,36
AI	35	85,57	81,54 - 89,61	82,70	11,74
AI75	35	84,59	80,94 - 88,25	83,00	10,64
FC1	35	74,59	71,50 - 77,68	74,300	8,99

Tabela 13 - Resultados pós-intervenção da Pressão Sistólica Central e *Augmentation Index* (AI e AI75) nos pacientes do grupo Bloqueio Sequencial do Néfron. Valores expressos em Média, Desvio Padrão, Mediana e Intervalo de Confiança 95%

	N	Média	Intervalo de confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
PAS1	35	132,58	123,83 - 141,326	130,33	25,45
PAS2	35	126,90	117,32 - 136,489	123,67	27,90
AI	35	89,70	84,82 - 94,581	92,33	14,19
AI75	35	85,41	80,91 - 89,923	86,67	13,11
FC1	35	64,219	59,90 - 68,532	60,33	12,55

Tabela 14 - Resultados pós-intervenção da Pressão Sistólica Central e *Augmentation Index* (AI e AI75) nos pacientes do grupo Duplo Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Valores expressos em Média, Desvio Padrão, Mediana e Intervalo de Confiança 95%

	N	Média	Intervalo de confiança 95%	Mediana	Desvio Padrão
PAS1	35	126,57	119,87 - 133,27	125,00	19,50
PAS2	35	116,89	110,36 - 123,42	112,30	19,02
AI	35	82,22	77,53 - 86,90	80,70	13,62
AI75	35	83,62	79,32 - 87,91	83,30	12,50
FC1	35	77,48	73,31 - 81,65	77,00	12,13

Gráfico 5 – Comportamento da Pressão Arterial Sistólica Central e do *Augmentation Index* (AI75) no grupo Bloqueio Sequencial do Néfron

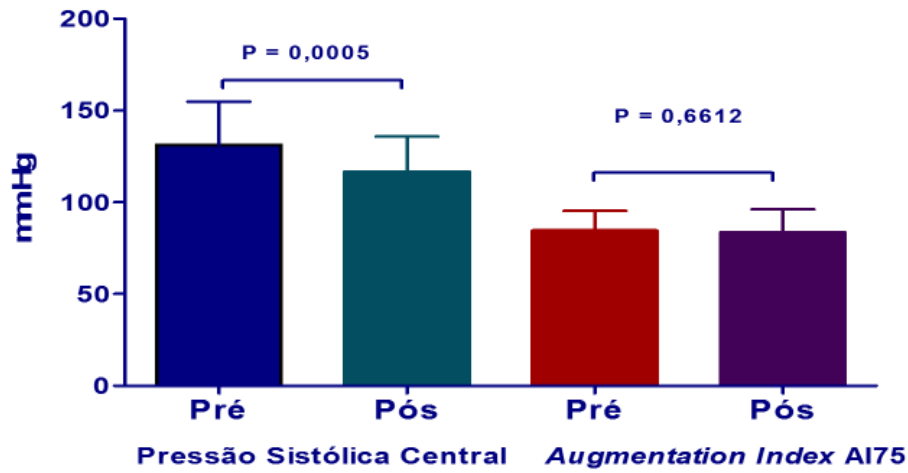
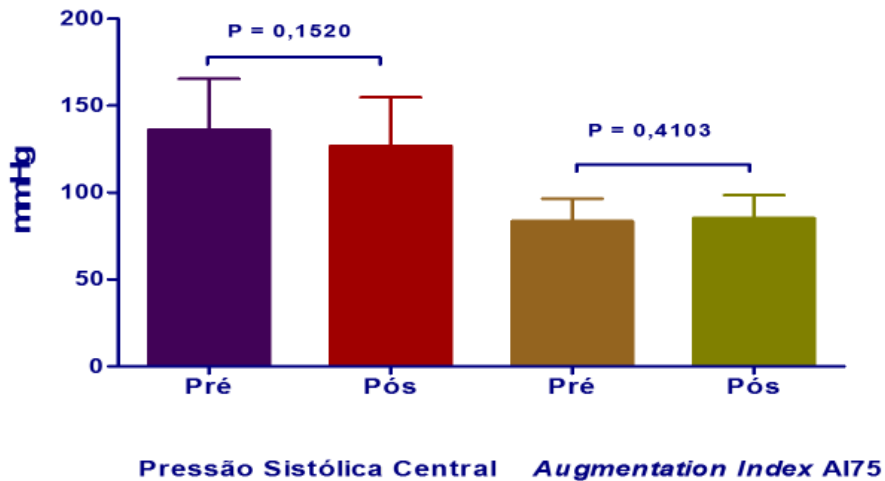


Gráfico 6 – Comportamento da Pressão Arterial Sistólica Central e do *Augmentation Index* (AI75) no grupo Duplo Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona



A hipertensão arterial devido à sua alta prevalência é, atualmente, a patologia que mais afeta a humanidade. Ela afeta homens e mulheres igualmente, do mesmo modo ocorre em países desenvolvidos e em desenvolvimento. (76)

De acordo com as evidências científicas, os indivíduos hipertensos possuem mais riscos, em relação aos normotensos, de desenvolverem, durante a vida, um acidente vascular cerebral isquêmico, síndrome coronariana, insuficiência cardíaca ou renal e doença arterial periférica. (77) Além disso, existe ainda o risco de apresentarem arritmias, em especial a fibrilação atrial, e perda das funções cognitivas, com surgimento de demência. (78) Podendo ocorrer ainda a sua pior evolução que é o AVC hemorrágico. (79)

Tudo isso está relacionado ao envelhecimento vascular, rarefação capilar, necrose fibrinóide que leva à rigidez arterial. A vasoconstrição, o remodelamento eutrófico alterando o lumen vascular, as alterações na distensibilidade, a diminuição da reserva vasodilatadora e a rarefação caracterizam a resistência das pequenas artérias nos pacientes portadores de hipertensão. (80)

A HAR contribui de forma importante para o risco cardiovascular e renal, ocupando lugar de destaque no custo desta patologia em todo o mundo. (81)

Muito embora a terapêutica empregada, muitos pacientes hipertensos resistentes não apresentam controle da pressão arterial. A figura 10 mostra como os pacientes HAR se comportam em relação ao controle e número de fármacos administrados.

		Número de anti-hipertensivos		
Hipertensão resistente controlada		n	Hipertensão resistente não controlada	
		6		
		5		
		4		
		3		
		2		
		1		
< 140/90	Pressão arterial mmHg		> 140/90	
			Hipertensão resistente	

Figura 10 – Hipertensão Arterial Resistente - Definição

Os pacientes HAR apresentam com frequência um balanço positivo de sódio (20, 82), baseado nisso e com a proposta de Bobrie em 2012 nós investigamos a reprodutibilidade dessa proposta. Combinamos então o uso de diferentes diuréticos atuando em diferentes segmentos do néfron, em vez de seguir a abordagem usual de aumentar a dose de um único diurético com ação em um único local ou alterando a classe de diurético. A literatura relata que altas doses de uma tiazida ou furosemida sozinhas são efetivas para reduzir a PA porém mal tolerados (59).

Outras abordagens têm utilizado o bloqueio do receptor mineralocorticoide usando a espironolactona (25 a 100 mg / dia). Embora tenha sido relatada em estudos isolados de pacientes com hipertensão resistente para produzir reduções adicionais na PA quando adicionados a outras drogas anti-

hipertensivas (72), fazemos uma ressalva a esses estudos pois eles não foram controlados ou randomizados, com inclusão mal caracterizada dos pacientes (83).

O estudo CALM (Candesatan e Lisinopril Microalbuminúria) publicado em 2000, apresentou dados promissores em paciente diabéticos tipo 2 com microalbuminúria. O grupo de duplo bloqueio apresentou 50% de redução da albuminuria em 12 semanas. Porém esse estudo foi realizado com n pequeno (199 pacientes).(84)

O estudo IMPROVE com 405 diabéticos tipo 2, hipertensos e com albuminúria não mostrou nenhum benefício significativo na terapia combinada de Ramipril com ibersartana quando comparado com a terapia isolada. Também não houve diferença estatística entre os grupos em relação aos efeitos adversos. (85)

O estudo PRONEDI investigou a combinação de Lisinopril e Irbesartana e cada droga em monoterapia. Após 32 semanas e 133 pacientes avaliados não houve diferença significativa na redução da proteinuria ou no controle da pressão arterial. (86)

Mehdi e colaboradores testaram losartana e lisinopril com adição de aldosterona em 81 diabéticos com macroalbuminuria. Após 48 semanas de tratamento o grupo espironolactona apresentou 30 % de redução da macroalbuminuria. O nível de potássio sérico foi o mesmo nos dois grupos. (87)

O estudo ONTARGET testou a hipótese de que o DB do SRAA poderia promover a diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes de alto risco. Total de pacientes andomizados: mais de 25 mil. Usou-se Ramipril

e Telmisartan, isolado ou associados. O tempo de acompanhamento foi de 56 meses. Não houve superioridade do duplo bloqueio em relação à monoterapia dos fármacos analisados. Houve aumento dos riscos de eventos adversos. (66)

O estudo AVOID avaliou 599 pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia com a combinação de losartana 100 mg e Alisquereno 300 mg e após 6 meses de tratamento, o grupo alisquereno apresentou redução de 20% de albuminúria mas com 5,7% de hipercalemia. (88)

Após o AVOID veio o estudo ALTITUDE com a proposta de avaliar se o uso do alisquereno reduziria os eventos CV e renais em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e doença renal crônica, DCV ou ambas. Esse estudo avaliou 8 561 pacientes para fazer uso do alisquereno ou placebo, associado à terapia com IECA ou BRA (DB do SRAA). Em dezembro de 2011 após um aumento significativo de eventos adversos e a ausência de benefícios com o uso do DB do SRAA houve a interrupção antecipada do estudo. Os eventos adversos mais frequentes foram: hipercalemia, hipotensão e complicações renais, em um período de seguimento de 32,9 meses. (89)

A justificativa para o BSN é tentar neutralizar os mecanismos compensatórios intrarrenais que são desencadeados quando apenas um local do néfron é bloqueado, especialmente quando usamos em altas doses (73). Em verdade o que ocorre é que quando um diurético que atua em um único local é administrado por longo prazo, a expressão, transferência e número de transportadores de sódio apical localizados nos segmentos a montante ou a jusante do néfron são modificados para a estimulação da reabsorção tubular de

sódio. (90) Ao aumentar a anti-natriurese, estes mecanismos compensatórios reduzem a eficácia em longo prazo de diuréticos que atuam em um único local.

As doses diuréticas usadas no grupo BSN deste estudo foram com base em doses baixas de cada um dos quatro diuréticos [16,25] a fim de evitar natriurese excessiva, hipotensão ortostática, fadiga, distúrbios eletrolíticos, disfunção sexual, câimbras e insuficiência renal funcional.

No estudo de Alvarez, o DBSRA teve menor eficácia de redução de PA em relação aos pacientes hipertensos resistentes que utilizaram espironolactona (72). Levando em consideração o estudo ONTARGET, o DBSRA não apresenta redução eficiente para tratar os pacientes hipertensos não controlados. Quando se adiciona bisoprolol se consegue um controle melhor da pressão arterial. O bisoprolol pode diminuir a PA por outros mecanismos, além de diminuir o plasma concentrações de renina (91) e pode ser uma excelente quarta opção como sugerido pelas recomendações britânicas de 2011. (92)

Os resultados do presente estudo demonstram que as características clínicas e os parâmetros laboratoriais dos 72 pacientes com HAR randomizados para BSN (n=35) ou DBSRAA (n=37) foram semelhantes em ambos os grupos. No final do estudo, houve redução significativa da pressão de consultório (PAS e PAD) em ambos os grupos pós-intervenção (Grupo BSN: PAS inicial: 174,5 ±21,08; PAS final: 127,0 ± 14,74; PAD inicial:105,3 ±15,5; PAD final: 78,11 ±9,28 (p<0,0001); Grupo DBSRAA: PAS inicial: 178,4 ±21,08; PAS final: 134,4 ± 23,25; PAD inicial:102,7 ±11,07; PAD final: 77,33 ±13,75 (p<0,0001). A maior redução da pressão sistólica central foi observada no grupo BSN (p<0,005.) A MAPA apresentou redução significativa da PAS e PAD em ambos os grupos (Grupo

BSN $p < 0,0001$ para PAS e PAD pré x pós-intervenção. Grupo DBSRAA $p < 0,0001$ para PAS e PAD pré x pós-intervenção). Não houve abandono do tratamento devido a eventos adversos da medicação e a taxa de incidência destes foi a mesma nos dois grupos.

Os resultados do estudo demonstram que as duas estratégias são efetivas na redução da pressão arterial de forma significativa. Entretanto, observamos, também, uma maior redução da pressão central nos pacientes do grupo BSN. Assim, a adição sequencial do DBSRA não promove maior redução da PA em comparação ao grupo BSN, o que sugere que os pacientes foram mais sensíveis ao reforço da depleção do sódio do que a o reforço do bloqueio do SRAA.

Este estudo apresenta limitações, independente do grupo de tratamento:

1- Neste estudo pode ter sido subestimada a verdadeira incidência de eventos adversos (93), porque os dados foram coletados de forma aberta, não blindada.

2- A validade externa do estudo torna-se limitada pois o estudo foi desenvolvido em um único centro de referência terciário, onde os pacientes foram cuidadosamente selecionados, com a taxa de filtração glomerular superior a 40 ml / min por 1.73m^2 , e acompanhados, com coleta seriada de amostras de sangue para potássio e creatinina. Ainda assim não podemos excluir a possibilidade de insuficiência renal e hipocalcemia ao longo do tratamento, principalmente nos pacientes idosos frágeis, na vigência de desidratação e uso de drogas nefrotóxicas.

Os dois regimes de tratamento: Bloqueio Sequencial do Néfron e Duplo Bloqueio do Sistema Renina Angiotensina associado ao betabloqueador em hipertensos resistentes com adesão plena ao tratamento apresentam excelente eficácia terapêutica. Entretanto, o grupo Bloqueio Sequencial do Néfron mostra maior redução absoluta dos valores da pressão arterial, bem como maior redução da pressão central. Porém mais estudos são necessários para determinar a ordem de excelência para a prescrição dos diferentes diuréticos e confirmar essa eficácia no tratamento dos hipertensos resistentes.

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82.
2. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(11):2063-70.
3. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22(1):11-9.
5. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension*. 2005;46(2):280-6.
6. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):498-504.
7. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Central blood pressure estimation for the masses moves a step closer. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):495-7.
8. Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Berry KL, Kingwell BA, Dewar EM, et al. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives. ANBP2 Investigators. Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 1):573-7.

9. Rosario TM, Scala LC, Franca GV, Pereira MR, Jardim PC. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres - MT. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6):622-8, 72-8.
10. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cordeiro JA, et al. Prevalence and sociodemographic factors in a hypertensive population in Sao Jose do Rio Preto, Sao Paulo, Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(1):29-35.
11. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens.* 2009;27(5):963-75.
12. Gkaliagkousi E, Douma S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. *Hippokratia.* 2009;13(2):70-5.
13. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M, Scientific QCC, et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens.* 2001;19(4):813-8.
14. Marco A. Mota-Gomes AMF, Maria Clara B. Brandão, Hilton Chaves. Augmentation Index – novo preditor de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens* 2006;13(1):2.
15. Gedikli O, Kiris A, Ozturk S, Baltaci D, Karaman K, Durmus I, et al. Effects of prehypertension on arterial stiffness and wave reflections. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(2):84-9.

16. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48255.
17. Wenzel UO, Bode M, Kurts C, Ehmke H. Salt, inflammation, IL-17 and hypertension. *Br J Pharmacol*. 2018.
18. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97.
19. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29(3):610-8.
20. 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*. 2008;51(6):1403-19.
21. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
22. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(1):3-15.

23. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 2013;22(4):193-278.
24. PEDROSA. R. P DLF. Hipertensão arterial sistêmica: diagnóstico e classificação. In: José Carlos Nicolau FT, Leonardo Vieira da Rosa, Francisco de Paula Machado, editor. *Condutas práticas em Cardiologia.* Sao Paulo: Manole; 2010. p. 3-8.
25. Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):7-13.
26. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120(16):1598-605.
27. Kumara WA, Perera T, Dissanayake M, Ranasinghe P, Constantine GR. Prevalence and risk factors for resistant hypertension among hypertensive patients from a developing country. *BMC Res Notes.* 2013;6:373.
28. Alessi A, Brandao AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diogenes de Magalhaes F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):576-85.
29. Carey RM. Resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;61(4):746-50.
30. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension.* 2011;57(6):1076-80.

31. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902.
32. Guyton AC. *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders.; 1980.
33. Irigoyen MC, Krieger, E.M., Consolim-Colombo, F.M. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. *Hipertensão*. 2005;8(1):5.
34. Parreira RC, Lacerda LHG, Vasconcellos R, Lima SS, Santos AK, Fontana V, et al. Decoding resistant hypertension signalling pathways. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(23):2813-34.
35. Fagyas M, Uri K, Siket IM, Darago A, Boczan J, Banyai E, 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.
36. Giestas A, Palma I, Ramos MH. [Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and its pharmacologic modulation]. *Acta Med Port*. 2010;23(4):677-88.
37. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(8):463-8.
38. Kougias 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.
39. Raven PB, Chapleau MW. Blood pressure regulation XI: overview and future research directions. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(3):579-86.
40. Yugar- Toledo JCea. Hipertensão arterial refratária e de difícil controle-bases fisiopatológicas da terapêutica. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2005;8(2):6.

41. White WB. Ambulatory blood pressure monitoring as an investigative tool for characterizing resistant hypertension and its rational treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(1 Suppl 1):6.
42. Grigoryan L, Pavlik VN, Hyman DJ. Characteristics, drug combinations and dosages of primary care patients with uncontrolled ambulatory blood pressure and high medication adherence. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(6):471-6.
43. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common secondary causes of resistant hypertension and rational for treatment. *Int J Hypertens*. 2011;2011:236239.
44. Durier S, Fassot C, Laurent S, Boutouyrie P, Couetil JP, Fine E, et al. Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. *Circulation*. 2003;108(15):1845-51.
45. Yugar-Toledo JC, Tanus-Santos JE, Sabha M, Sousa MG, Cittadino M, Tacito LH, et al. Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. *Chest*. 2004;125(3):823-30.
46. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
47. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010;56(1):56-61.

48. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*. 2010;31(1):85-91.
49. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*. 2010;55(2):195-200.
50. Malachias MVB, Franco RJ, Forjaz CLM, Pierin AMG, Gowdak MM, Klein M, et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 6 - Non-pharmacological treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):30-4.
51. Malachias MVB, Paulo Cesar Veiga Jardim PCVJ, Almeida FA, Lima EJ, Feitosa GS. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 7 - Pharmacological Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):35-43.
52. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765-73.
53. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, Mohaupt M, Kroon AA, de Leeuw PW, et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension*. 2009;54(3):530-6.
54. Symplicity HTNI. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911-7.

55. 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. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-401.
56. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):5-13.
57. Fernandez-Llama P. [Molecular physiology of the urinary concentration mechanism, role of renal aquaporins]. *Nefrologia*. 2000;20(6):486-94.
58. Alvarez MS. Digital y diuréticos en el tratamiento de la ICC. *Rev Insuf Cardíaca* 2009;4(4):7.
59. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(22):2153-64.
60. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, 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.
61. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369(9568):1208-19.
62. Gullapalli N, Bloch MJ, Basile J. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in high-risk hypertensive patients: current approaches and future trends. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2010;4(6):359-73.
63. Prisantmd LM. Target-organ protection with combination renin-angiotensin-system blockade. *Clin Cardiol*. 2009;32(1):4-12.
64. Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther*. 2007;29(9):1803-24.

65. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation*. 2004;109(21):2492-9.
66. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
67. Erika Maria Gonçalves Campana RAF, Andréa Araujo Brandão. Duplo-Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona: Ainda Há Espaço? *Rev Bras Cardiol*. 2013;26(6):3.
68. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(6):683-92.
69. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008;148(1):30-48.
70. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
71. Krause MW, Fonseca VA, Shah SV. Combination inhibition of the renin-angiotensin system: is more better? *Kidney Int*. 2011;80(3):245-55.
72. Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens*. 2010;28(11):2329-35.

73. Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(3):367-72.
74. Blumenfeld JD, Sealey JE, Mann SJ, Bragat A, Marion R, Pecker MS, et al. Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 1999;12(5):451-9.
75. Sociedade Brasileira de C, Sociedade Brasileira de H, Sociedade Brasileira de N. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51.
76. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
77. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
78. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
79. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009;54(2):233-40.
80. Rizzoni D, Agabiti-Rosei E. Structural abnormalities of small resistance arteries in essential hypertension. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):205-12.

81. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases C. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):634-47.
82. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(22):1749-57.
83. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(4):747-50.
84. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 2000;321(7274):1440-4.
85. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, Ptaszynska A, Pieske B, de Champlain J, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int.* 2007;72(7):879-85.
86. Fernandez Juarez G, Luno J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):211-8.
87. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(12):2641-50.

88. Schmieder RE, Nitschmann S. [Optimal therapy of diabetic nephropathy: AVOID Study (Aliskiren in the evaluation of proteinuria in diabetes)]. *Internist (Berl)*. 2009;50(7):895-6.
89. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Baseline characteristics in the Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012;13(3):387-93.
90. Nielsen J, Kwon TH, Masilamani S, Beutler K, Hager H, Nielsen S, et al. Sodium transporter abundance profiling in kidney: effect of spironolactone. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(5):F923-33.
91. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Verschueren LJ, Amery A. Double-blind comparison between propranolol and bendroflumethiazide in captopril-treated resistant hypertensive patients. *Am Heart J*. 1983;106(2):321-8.
92. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B, Guideline Development G. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d4891.
93. Psaty BM, Siscovick DS. Minimizing bias due to confounding by indication in comparative effectiveness research: the importance of restriction. *JAMA*. 2010;304(8):897-8.

ANEXOS

ANEXO I

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Autarquia Estadual – LEI Nº 8899 de 27/09/94

(Reconhecida pelo Decreto Federal nº 74179 de 14/06/74)

Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416 – CEP 15090-000

São José do Rio Preto – São Paulo – Brasil

TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAR DE PROJETO DE PESQUISA

Projeto: BLOQUEIO SEQUENCIAL DO NÉFRON EM COMPARAÇÃO COM O BLOQUEIO DUPLO DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

Objetivos do estudo:

Estamos realizando um estudo para saber qual a sequencia de medicamentos é melhor para tratar a hipertensão arterial resistente ou de difícil controle: uso sequencial de diuréticos ou uso de duas drogas para bloquear o sistema renina-angiotensina.

O Sr.(a) está sendo convidado a participar do estudo. Leia as explicações abaixo e solicite todos os esclarecimentos que desejar para decidir se quer participar.

Como será o estudo:

Para participar do estudo Bloqueio do Néfron x Bloqueio do SRA é necessário um período de confirmação dos seus níveis pressóricos. Nesse

período todos os participantes serão orientados a seguir medidas de estilo de vida saudável, juntamente com o uso da terapia padrão.

O que são medidas de estilo de vida

Medidas de estilo de vida são comportamentos que beneficiam a saúde em geral e principalmente previnem doenças cardiovasculares, como infarto, derrame e diabetes. São recomendadas a todas as pessoas e principalmente àquelas portadoras de fatores de risco que aumentam a chance de ter estas doenças. Essas medidas envolvem prática de exercício, alimentação saudável, controle de peso, não fumar e não beber.

Objetivos da fase de medidas de estilo de vida

Todos os participantes do Estudo Bloqueio do Néfron x Bloqueio do SRA antes da fase de intervenção, devem seguir as medidas de estilo de vida por 3 meses, e ao final terão a pressão arterial avaliada novamente para confirmar se os níveis normalizaram ou estão elevados. De acordo com a sua pressão, o Sr.(a) participará de um dos braços do estudo ou se estiver normal, não será elegível para participar da próxima fase.

Como será realizada

O Sr. (a) receberá orientações sobre prática de atividade física, incluindo tipo de atividade e tempo de realização; sobre dieta para manter ou perder peso, orientações que podem ajudá-lo a parar de fumar se for o seu caso e redução do uso de bebidas alcóolicas.

Na consulta após os 3 meses, será realizada avaliação da pressão arterial com aparelho automático. Serão feitas perguntas sobre os hábitos de vida, medido peso, altura, cintura, quadril novamente.

Fase de tratamento medicamentoso

Participantes com hipertensão arterial resistente serão sorteados para receber uma sequência de diuréticos ou uma sequência de bloqueadores do sistema renina-angiotensina, que será tomado uma vez por dia, pela manhã. Os diuréticos eliminam o excesso de água e sal do corpo diminuindo a pressão. Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina provocam relaxamento das artérias, reduzindo também a pressão.

Serão realizadas 05 consultas em intervalos mensais, a primeira para confirmação do diagnóstico, quatro revisões e a última para verificar os resultados atingidos. Nas consultas será realizado exame físico e medida a pressão arterial com aparelho automático. Também serão feitas perguntas sobre sua saúde e hábitos de vida, médio peso, altura, cintura, quadril. Deverá realizar eletrocardiograma e coletar sangue e urina para exames no início e no final do estudo. Além dos medicamentos do estudo, o participante receberá orientações de medidas não medicamentosas para melhorar o controle da pressão.

O sangue coletado será armazenado e no caso de novas análises, será solicitado novo consentimento especificamente para sua realização.

Riscos e desconfortos

A verificação da pressão ocasiona um pouco de desconforto quando o aparelho enche para medir a pressão e aperta o braço. Pode ocorrer pequeno hematoma no local da coleta de sangue.

Os medicamentos deste estudo são utilizados há bastante tempo para tratamento da hipertensão e são considerados seguros. Os riscos do estudo são devidos à possibilidade de ocorrer efeito colateral dos medicamentos. Os efeitos

colaterais mais frequentes são: câibras, boca seca, aumento do volume de urina e menos frequentemente aumento da glicose e do ácido úrico e normalmente não exigem interrupção do tratamento.

Também pode haver fotossensibilidade e por isso deve ser evitada a exposição excessiva ao sol. No caso de ocorrência de efeito colateral ou problemas relacionados com a sua participação no estudo, os investigadores e a Instituição lhe darão assistência médica sem ônus. Mulheres grávidas não poderão participar e se ocorrer gravidez, deve ser imediatamente comunicado aos pesquisadores e a participante será retirada do estudo permanecendo em acompanhamento até o parto.

Benefícios ao participar

Não haverá remuneração pela participação no estudo, mas as despesas com transporte serão custeada pela pesquisa. Como benefício o participante terá a avaliação clínica e receberá orientações sobre estilo de vida que contribuem para uma vida saudável. Os participantes estarão colaborando para que se possa diminuir o risco de doenças cardiovasculares na população.

Privacidade e confidencialidade

É assegurado o anonimato aos participantes. Os resultados serão divulgados em artigos científicos sem que sejam identificados os participantes do estudo.

Ao concordar em participar do estudo, o participante estará se comprometendo a seguir as orientações do estudo e comparecer às consultas previstas. Se mudar de idéia durante o estudo, pode desistir de participar a qualquer momento, mas deverá comparecer para realizar a consulta de

encerramento do estudo. A recusa em participar também em nada afetará atendimentos futuros na Instituição. Se tiver alguma dúvida, deve perguntar antes de se decidir.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto e pode ser contatado pelo telefone (17) 3201-5813. O pesquisador responsável pelo estudo é: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo que poderá ser contatado pelos telefones (17) 3201 -5727/ (17) 9155-5084 ou coordenadora Dr^a. Elizabeth do Espírito Santo Cestário que poderá ser contatada pelo telefone (17) 997186562

O Sr.(a) concorda em participar?

Declaro que me foram dadas as informações descritas acima e que concordo em participar do estudo.

Participante

Testemunha

Pesquisador

Local e Data: _____/_____/201____

Anexo II

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

ANEXO III

Artigo Publicado

