

Novas Perspectivas no Tratamento da Hipertensão

New Perspectives in the Treatment of Hypertension

Heno F. Lopes¹ 

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Cardiopneumologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos da Terapia com Anti-TNF- α na Pressão Arterial em Pacientes com Hipertensão Resistente: Um Estudo Piloto Randomizado, Duplo-Cego e Controlado por Placebo

A hipertensão arterial é certamente o maior fator de risco para doenças cardiovasculares. Tiocianatos, barbitúricos, brometos e bismuto foram testados no tratamento da hipertensão arterial no início da década de 1940.¹ O uso dessas drogas foi interrompido por se mostrarem ineficazes e com diversos efeitos colaterais. Em meados da década de 1950, bloqueadores ganglionares como hexametônio, pentolínio, mecamilamina e substâncias simpátolíticas de ação periférica (guanetidina) foram testadas no tratamento da hipertensão arterial e mostraram-se eficazes na sua redução, mas pouco toleradas.² Novos medicamentos foram introduzidos para este fim na década de 1950, incluindo diuréticos.³

Em 1956, em estudo observacional, Moser e Magaulay acompanharam 106 pacientes hipertensos que receberam rauwolfia, hidralazina, reserpina, mecamilamina e clorotiazida como tratamento para hipertensão arterial, isoladamente ou em combinação. A dose de clorotiazida utilizada neste estudo variou de 0,5 a 1,5 gramas e a combinação de clorotiazida resultou em melhor controle da pressão arterial. Desde esse estudo observacional até os dias atuais, vários estudos relacionados ao tratamento farmacológico da hipertensão foram realizados.⁴ O primeiro estudo randomizado e controlado por placebo realizado foi o *Veteran Administration (VA)*, publicado em 1967.⁵ É importante notar que o critério de inclusão do estudo para o tratamento ativo versus placebo foi a pressão diastólica entre 115 e 129 mmHg. Após a publicação do estudo VA-I em 1967⁵ e do VA-II em 1970⁶, diversos estudos randomizados controlados abordando o tratamento da hipertensão arterial foram realizados. O foco inicial do tratamento para hipertensão arterial foi a excreção renal de sódio, uma vez que se pensava inicialmente que as doenças renais fossem a principal causa da hipertensão. Posteriormente, os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão foram elucidados e a terapia foi direcionada aos principais deles. A ativação do sistema nervoso simpático como importante mecanismo fisiopatológico da hipertensão já havia sido percebida na década de 1950, e várias formas de

bloqueio do sistema nervoso simpático e até simpatectomia foram então testadas.⁷ A partir da década de 1980, com a introdução da microneurografia e a técnica de spillover de norepinefrina, a importância da ativação do sistema nervoso simpático na fisiopatologia da hipertensão tornou-se ainda mais evidente.^{8,9} Embora mal tolerados, os bloqueadores adrenérgicos centrais e periféricos sempre fizeram parte do tratamento da hipertensão arterial.¹⁰ A ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRA) e a curva de pressão da natriurese alterada são dois outros mecanismos importantes na fisiopatologia da hipertensão arterial. Atualmente, o uso de diuréticos para correção da curva alterada de pressão da natriurese e de inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona, que atuam em diferentes locais, tem sido rotina no tratamento da hipertensão arterial.¹¹

O sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina aldosterona estão envolvidos diretamente nos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial. Um aspecto importante nesse sentido é que a ativação desses dois sistemas está relacionada a um processo inflamatório no paciente hipertenso.¹² Eles interagem com citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). O sistema nervoso simpático estimula a secreção de citocinas pró-inflamatórias e, ao mesmo tempo, funciona como fonte de citocinas.¹³ A angiotensina-II é um importante fator pró-inflamatório. Está relacionada à produção de TNF- α e IL-6 e estimula a proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1) e o fator nuclear B.^{14,15} Por outro lado, o tipo de droga utilizada no tratamento de pacientes hipertensos pode reduzir o processo inflamatório relacionado à hipertensão. O uso de moxonidina simpátolítica de ação central no tratamento de mulheres hipertensas na pós-menopausa resultou em uma redução do TNF- α .¹⁶

Em um estudo envolvendo pacientes com hipertensão resistente, Barbaro et al. encontraram valores mais elevados de TNF- α em pacientes com hipertensão resistente em comparação com o grupo normotenso.¹⁷ Os resultados apontam para TNF- α como um possível mediador de dano vascular em pacientes com hipertensão resistente. Bautista et al.,¹⁸ encontraram associação dos níveis de IL-6 e TNF- α com os valores da pressão arterial, independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal, história familiar de hipertensão e outras citocinas pró-inflamatórias. No estudo,¹⁹ os autores avaliaram o infliximabe, medicamento inibidor do TNF- α , para o tratamento de hipertensos resistentes. O infliximabe em dose única de 3 mg/kg (infusão) resultou em queda de 6,3 mmHg na pressão arterial média e 4,9 mmHg na pressão diastólica. Este efeito agudo do

Palavras-chave

Hipertensão/tendências, Pressão Arterial, Diuréticos/uso terapêutico; Doenças Cardiovasculares/complicações, Tratamento Farmacológico/tendências

Correspondência: Heno F. Lopes •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Cardiopneumologia - Av. Dr. Eneas de C. Aguiar, 44 Bloco 2, sala 8. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: hipheno@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201164>

infiximabe na pressão arterial abre uma nova perspectiva no tratamento da hipertensão arterial. Independentemente da queda da pressão arterial, o uso de anti-TNF- α bloqueia um fator que pode ser agravante nas lesões vasculares. Sabe-se que a gravidade da hipertensão está relacionada a um ciclo

vicioso decorrente da ativação dos sistemas pressóricos (sistema nervoso simpático e sistema renina-angiotensina-aldosterona).²⁰ A interrupção desse ciclo é essencial para a proteção do organismo e para uma melhor ação de drogas hipotensoras já bem conhecidas.

Referências

1. Moser M. Historical Perspectives on the Management of Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2006;8(Suppl 2):15–20.
2. Moser M, Mattingly TW. Critical evaluation of drug therapy of hypertension - Postgraduate medicine 1955;17(5):351-61.
3. Moser M, and Magaulay AI. Chlorothiazide as an Adjuvant in the Treatment of Essential Hypertension. *Am J Cardiol* 1959;3(2):214-9.
4. Saklayen MG and Deshpande NV. Timeline of History of Hypertension Treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3(1):3. doi: 10.3389/fcvm.2016.00003.
5. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effect of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967;202(11):1028–34.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213(7):1143–52.
7. Moser M, Mattingly TW. Critical evaluation of drug therapy of hypertension - Postgrad Med. 1955;17(5):351-61.
8. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1988;14(2):1277-83.
9. Esler M, Lambert G, Jennings G. Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J Hypertens*. 1990;8(7):S53–57.
10. DeQuattro V and Li D. Sympatholytic therapy in primary hypertension: a user friendly role for the future. *Journal of Human Hypertension* 2002; 16(Suppl 1):S118–S123.
11. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):e116-e135.
12. Chae CU, Lee RT, Rifai N, and Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38(3): 399 – 403.
13. Zhang ZH, Wei SG, Francis J, and Felder RB. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF in rat: the role of central prostaglandins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(4):R916 – R927.
14. Han Y, Runge MS, and Braiser AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor- κ B transcription factors. *Circ Res*. 1999;84(6): 695– 703.
15. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, and Egidio J. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int*. 2002;82(Suppl):S12–S22.
16. Poyhonen-Alho MK, Manhem K, Katzman P, Kibarskis A, Antikainen RL, Erkkola RU, et al. Central sympatholytic therapy has anti-inflammatory properties in hypertensive postmenopausal women. *J Hypertens*. 2008; 26(12):2445–9.
17. Barbaro NR, Araújo TM, Tanus-Santos JE, Anê GF, Fontana V, Moreno H. Vascular Damage in Resistant Hypertension: TNF- α Inhibition Effects on Endothelial Cells. *BioMed Res Internat*. 2015;2015:1-8.631594
18. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, and Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2005;19(2):149–54.
19. Faria AP, Ritter AMV, Santa-Catharina A, Souza DP, EstephNaseri EP, Manoel B. Bertolo, et al. Effects of Anti-TNF α Therapy on Blood Pressure in Resistant Hypertensive Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):443–451.
20. Matsukawa T, Mano T, Gotoh E, Ishii M. Elevated Sympathetic Nerve Activity in Patients with Accelerated Essential Hypertension. *J Clin Invest*. 1993;92(1):25-8.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons