



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA
MESTRADO EM MEDICINA
ÁREA DA CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-HIPERTENSIVO DA
ESPIRONOLACTONA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL
RESISTENTE VERDADEIRA AVALIADO PELA MONITORIZAÇÃO
AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL DE 24 HORAS**

FÁBIO DE SOUZA

**Rio de Janeiro
Julho 2009**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-HIPERTENSIVO DA ESPIRONOLACTONA NO
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE VERDADEIRA
AVALIADO PELA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO
ARTERIAL DE 24 HORAS**

FÁBIO DE SOUZA

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Curso de Pós-graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, área de concentração: Clínica Médica, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina (Clínica Médica).

Orientadores:

Prof. Dra. Elizabeth Silaid Muxfeldt e

Prof. Dr. Gil Fernando da Costa Mendes de Salles

Rio de Janeiro
Julho 2009

Souza, Fabio de

Avaliação do efeito anti-hipertensivo da espironolactona no tratamento da hipertensão arterial resistente verdadeira avaliado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas / Fábio de Souza – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2009.

x, 77 f.: ilust.; 31 cm

Orientadores: Elizabeth Silaid Muxfeldt e Gil Fernando da Costa Mendes de Salles.

Dissertação (mestrado) - UFRJ, Faculdade de Medicina, Pós-graduação em Clínica Médica, 2009.

Referências bibliográficas: f. 42-51.

1. Hipertensão arterial. 2. Monitorização arterial da pressão arterial. 3. Hiperaldosteronismo. 4. Espironolactona. 5. Clínica Médica. - Tese. I. Muxfeldt, Elizabeth Silaid. II. Salles, Gil Fernando da Costa Mendes de. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Pós-graduação em Clínica Médica. IV. Título.

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-HIPERTENSIVO DA ESPIRONOLACTONA NO
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE VERDADEIRA
AVALIADO PELA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL
DE 24 HORAS

FÁBIO DE SOUZA

Orientadores:

Prof. Dr. Elizabeth Silaid Muxfeldt
Prof. Dr. Gil Fernando da Costa Mendes de Salles

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Curso de Pós-graduação em Clínica Médica da
Universidade Federal do Rio de Janeiro, área de concentração: Clínica Médica, como parte
dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina (Clínica Médica).

Aprovada em __ de _____ de 2009 por:

Prof. Dr. Claudia Regina Lopes Cardoso
(Presidente da Banca)

Prof. Dr. Cristiane Alves Villela Nogueira

Prof. Dr. Flávia Lúcia Conceição

Rio de Janeiro
Julho 2009

“Todos os homens desejam, naturalmente, conhecer.”

(Aristóteles)

*Dedico esse trabalho à minha família: pai, mãe e irmãos
que tantos sacrifícios fizeram
para que eu chegasse até aqui.*

AGRADECIMENTOS

Ao professores Elizabeth Muxfeldt e Gil Salles pela sabedoria e atenção que dedicaram a esse trabalho e por toda orientação e aprendizado que me foram concedidos.

Aos membros do ProHArt: Fernanda, Bianca e Roberto Fiszman por toda cooperação e trabalho de equipe.

À Carol, por tudo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	Pág. vii
LISTA DE TABELAS	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
1- INTRODUÇÃO	1
2- REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1- Morbimortalidade Cardiovascular no Brasil	3
2.2- Hipertensão Arterial Resistente	3
2.3- Aldosterona e Hipertensão Arterial	7
2.4- O Papel da Espironolactona no Tratamento da Hipertensão Arterial Resistente	12
3- JUSTIFICATIVA	19
4- OBJETIVOS	20
5- ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO	21
6- METODOLOGIA	22
6.1- Local do Estudo	22
6.2- Desenho do Estudo	22
6.3- Pacientes	22
6.4- Avaliação clínica	23
6.4.1. Coleta de dados	23
6.4.2. Exames laboratoriais	24
6.4.3. Monitorização ambulatorial da pressão arterial	25
6.4.4. Ecocardiograma bidimensional	26
6.4.5. Velocidade de onda de pulso aórtica	26
6.5- Análise estatística	27
7- RESULTADOS	29
7.1- Efeitos adversos	36
8- DISCUSSÃO	37
9- CONCLUSÕES	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
Anexo I	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HAR	–	Hipertensão arterial resistente
PA	–	Pressão arterial
HP	–	Hiperaldosteronismo primário
ASCOT-BPLA	–	<i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm</i>
MAPA	–	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
ProHART	–	Programa de Hipertensão Arterial
HUCFF-UFRJ	–	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro
AVC	–	Acidente vascular cerebral
ALLHAT	–	<i>Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial</i>
PAS	–	Pressão arterial sistólica
PAD	–	Pressão arterial diastólica
HVE	–	Hipertrofia ventricular esquerda
SRAA	–	Sistema renina-angiotensina- aldosterona
JNC	–	<i>Joint National Commitee</i>
CPAP	–	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
RAR	–	Relação aldosterona/atividade de renina plasmática
CAP	–	Concentração plasmática de aldosterona
ARP	–	Atividade de renina plasmática
iECA	–	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
BRA	–	Bloqueador do receptor da angiotensina II
SM	–	Síndrome metabólica
IMVE	–	Índice de massa do ventrículo esquerdo
SALT	–	<i>The Spironolactone, Amiloride, Losartan, and Thiazide double-blind crossover trial</i>
AT II	–	Angiotensina II
VOP	–	Velocidade de onda de pulso
IMC	–	Índice de massa corporal

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

	Pág.
Tabela 1 - Características basais de todos os pacientes avaliados	30
Tabela 2 - Análise bivariada das características basais dos pacientes avaliados	34
Tabela 3 - Resultados da análise de regressão linear múltipla	35
Tabela 4 - Resultados da regressão logística múltipla	36
Figura 1 - Fluxograma do estudo	31
Figura 2-A - Gráfico tipo “box-plot” – Representação evolutiva da pressão arterial sistólica	32
Figura 2-B - Gráfico tipo “box-plot” – Representação evolutiva da pressão arterial diastólica	33

RESUMO

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-HIPERTENSIVO DA ESPIRONOLACTONA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE AVALIADO PELA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL.

FÁBIO DE SOUZA

Orientadores: Prof. Dr. Elizabeth Silaid Muxfeldt e Prof. Dr. Gil Fernando Salles

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Clínica Médica), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Clínica Médica).

Hipertensão arterial resistente (HAR) é definida como pressão arterial (PA) fora do alvo terapêutico apesar do uso de pelo menos três drogas anti-hipertensivas, incluindo um diurético. Estudos anteriores demonstraram a eficácia anti-hipertensiva da espironolactona em pacientes com HAR, com ou sem hiperaldosteronismo confirmado. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia da espironolactona em reduzir PA em pacientes com HAR verdadeira (PA 24 horas \geq 130/80 mmHg) avaliada pela monitorização ambulatorial da PA (MAPA). **Pacientes e Métodos:** 175 pacientes (72% sexo feminino, média de idade 62 ± 10 anos) com o diagnóstico de HAR verdadeira, confirmados em uma MAPA inicial, foram incluídos e receberam espironolactona em uma dose média de 50 mg/dia, associada ao esquema anti-hipertensivo prévio (mediana do número de drogas = 4.0). Após um intervalo mediano de 7 meses, uma segunda MAPA foi realizada para avaliar efeito anti-hipertensivo e controle da PA. Características clínicas e laboratoriais foram avaliadas assim como potássio e creatinina sérica monitorados. Análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS 13.0 e incluíram teste *t* Student pareado para avaliação das diferenças entre a PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD) antes e após administração de espironolactona. Regressão linear múltipla (redução percentual da PA como variável dependente) e regressão logística múltipla (utilizando a redução da PA $>10\%$ como variável dependente de forma categórica) foram realizadas em busca da identificação de preditores de uma resposta anti-hipertensiva satisfatória. Análises foram ajustadas para idade, sexo e número de drogas em uso. **Resultados:** Houve uma redução média da PAS e PAD de 24 horas de 16 e 9 mmHg (ICs 95%: 13-18 e 7-10 mmHg, respectivamente, $p < 0.001$). PAS e PAD de consultório também foram reduzidas (média 14 e 7 mmHg). Controle da PA na MAPA (24 horas $< 130/80$ mmHg) foi alcançado em 36% dos pacientes enquanto 24% atingiram os níveis preconizados no consultório ($< 140/90$ mmHg). Fatores associados com melhor resposta da PAS foram: maior circunferência abdominal (OR: 1,22, IC 95%: 1,02-1,48, para cada 5 cm incremento) e menor velocidade de onda de pulso (OR 1,25, IC 95%: 1,02-1,51, para cada 1 m/s de decremento). Observou-se ainda tendência à correlação de queda da PAS com maior IMC e menores níveis de potássio. Não foram observadas associações da resposta anti-hipertensiva com concentração de aldosterona plasmática, atividade de renina ou com a relação determinada entre elas. Efeitos adversos da espironolactona foram observados em 13 pacientes (7,4%), resultando em interrupção em 11 pacientes. Uma terceira MAPA foi realizada em 78 pacientes em intervalo mediano de 15 meses (8 meses após a segunda MAPA), com dose e número de drogas inalteradas, confirmando a persistência do efeito anti-hipertensivo da espironolactona. **Conclusão:** Espironolactona é segura e efetiva para reduzir PA na MAPA e no consultório em pacientes com HAR verdadeira. Em nosso estudo a redução da PAS foi associada com maior circunferência abdominal e menor rigidez aórtica. O efeito foi persistente após 15 meses de tratamento. A adição de espironolactona ao esquema anti-hipertensivo, como 4^a ou 5^a droga, é recomendada para o tratamento de HAR verdadeira.

PALAVRAS-CHAVE: Monitorização ambulatorial da pressão arterial; Hipertensão arterial resistente; Espironolactona.

ABSTRACT**ASSESSMENT OF ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF SPIRONOLACTONE IN THE TREATMENT OF TRUE RESISTANT HYPERTENSION EVALUATED BY AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING**

FÁBIO DE SOUZA

Orientadores: Prof. Dr. Elizabeth Silaid Muxfeldt e Prof. Dr. Gil Fernando Salles

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Clínica Médica), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Clínica Médica).

Resistant hypertension (RH) is defined as uncontrolled office blood pressure (BP), despite the use of at least three antihypertensive drugs, including a diuretic. Previous reports have shown the antihypertensive efficacy of spironolactone in subjects with RH, with or without confirmed hyperaldosteronism. The aim of this open trial was to assess the efficacy of spironolactone to reduce blood pressure (BP) in patients with true RH (24-hour BP \geq 130/80 mmHg) evaluated by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). **Patients and Methods:** One hundred seventy-five consecutive patients (72% female, mean age 62 ± 10 years) with the diagnosis of true RH, confirmed by an initial ABPM, were included and received spironolactone on an average dosage of 50 mg/day in addition to their previous antihypertensive therapeutic scheme (the median number of drugs was 4.0). After a median interval of 7 months a second ABPM was performed to evaluate the control of BP. Clinical-laboratory evaluation was performed and creatinine and potassium was monitored. Statistical analyses were performed using SPSS version 13.0 and included paired Student t test to assess differences in BP before and after spironolactone administration. A multiple linear regression (with continuous percentage BP reduction as the dependent variable) and a multivariate logistic regression (with percentage BP reduction $>10\%$ as the dependent variable) were performed to assess the predictors of a satisfactory BP response. Both analyses were further adjusted for age, gender and number of antihypertensive drugs in use at baseline. **Results:** There were mean reductions of 16 and 9 mmHg in 24-hour systolic BP and diastolic BP (95% CIs: 13-18 and 7-10 mmHg, respectively, $p < 0.001$). Office SBP and DBP also decreased (14 and 7 mmHg). Controlled ambulatory BP (24-hour BP $<$ 130/80 mmHg) was reached in 36% of patients while 24% obtained office BP control (BP $<$ 140/90 mmHg). Factors associated with a better response in SBP were a higher waist circumference (OR: 1.20, 95% CI: 1.02-1.48, for 5 cm increments) and a lower aortic pulse wave velocity (OR 1.25, 95% CI: 1.02-1.51, for 1 m/s decrements). There was also a trend towards a greater body mass index and lower serum potassium in those patients. No association with plasma aldosterone or with aldosterone-to-renin ratio was found. Adverse effects of spironolactone was observed in 13 patients (7.4%), resulting in discontinuation of the drug in 11 patients. A third ABPM performed in 78 patients after a median of 15 months (8 months after the second one) using the same dosage, confirmed the persistence of spironolactone BP lowering effect.

Conclusion: Spironolactone administration in true RH patients is safe and effective in decreasing office and ambulatory BP levels, especially in those with higher waist circumference and lower aortic stiffness. The effect was maintained during first 15 months of treatment. Its addition to antihypertensive regimen as fourth or fifth drug is recommended in true RH.

KEY-WORDS: Ambulatory blood pressure monitoring; Resistant hypertension; Spironolactone

1. INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial resistente (HAR) é definida como a falência em controlar a pressão arterial (PA) de consultório apesar do uso de três ou mais anti-hipertensivos em doses plenas com diferentes mecanismos de ação, incluindo-se um diurético.¹ Estudos prévios mostram prevalências que variam entre 10 e 30%.¹⁻³ Trata-se de um quadro grave, onde os níveis tensionais elevados por tempo prolongado levam à rápida evolução para lesões de órgãos-alvo e alta morbimortalidade cardiovascular.⁴ Não há consenso sobre esquema terapêutico mais adequado, entretanto por motivos óbvios, diuréticos, agentes bloqueadores do sistema renina-angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio e beta-bloqueadores são usados como esquemas preferenciais. Contudo faltam evidências sobre qual seria a ótima quarta ou quinta opção de droga anti-hipertensiva para tratar de forma mais eficaz esses pacientes e nesse contexto cresce o interesse no uso de antagonistas da aldosterona, em nosso meio mais especificamente a espironolactona.

A eficácia e segurança da espironolactona como droga anti-hipertensiva foi bem demonstrada no passado.⁵ Nos últimos 15 anos, após pesquisas e descobertas que trouxeram à tona a discussão sobre o hiperaldosteronismo primário (HP) ser muito mais prevalente do que diziam as estatísticas anteriores,⁶⁻⁹ muitos estudos têm se dedicado à avaliação da espironolactona em pacientes com hipertensão arterial, sobretudo nos grupos com refratariedade ao tratamento.¹⁰⁻¹⁵ A alta prevalência de hiperaldosteronismo em pacientes com HAR, chegando a 20% em algumas séries,^{8,9} parece ser um indicador dessa resposta, no entanto há relatos da efetividade da droga em grupos com ou sem HP determinado.^{10,11} O maior trabalho já publicado a esse respeito (ASCOT –BPLA)¹⁰ concluiu que espironolactona é efetiva para tratar HAR quando introduzida como quarta droga, porém não avaliou os níveis de aldosterona. Muitos outros autores¹¹⁻¹⁵ demonstraram efetividade da droga empregando-a em baixas doses em indivíduos com hipertensão não controlada, porém tais estudos avaliaram

um número limitado de pacientes e somente as medidas de PA de consultório foram analisadas. Dessa forma a HAR do jaleco branco (PA de consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg com PA de vigília $< 135 \times 85$ mmHg) foi negligenciada já que somente através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas esse fenômeno pode ser determinado e diferenciado dos pacientes com HAR verdadeira (PA de consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg com PA de vigília $\geq 135 \times 85$ mmHg).¹⁶ Recentes publicações das diretrizes da British Hypertension Society¹⁷ e European Hypertension Society,¹⁸ recomendam a espironolactona como terapêutica de quarta linha em pacientes hipertensos resistentes.

Neste trabalho avaliamos a eficácia terapêutica da espironolactona em reduzir a pressão arterial em portadores de HAR verdadeira acompanhados pelo Programa de Hipertensão Arterial do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ProHArt – HUCFF - UFRJ). Parâmetros demográficos, clínicos, laboratoriais e rigidez arterial central foram avaliados e associados com as alterações da pressão avaliadas e acompanhadas pela MAPA.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Morbimortalidade cardiovascular no Brasil

As doenças cardiovasculares são a primeira causa de mortalidade no Rio de Janeiro (29,9% em 2006), assim como no Brasil (29,3%).¹⁹ As principais causas de morte em todas as regiões do país foram o acidente vascular cerebral (AVC), acometendo as mulheres em maior proporção, e doenças isquêmicas do coração seguida de AVC entre os homens.¹⁹ Entre os fatores de risco para mortalidade, a hipertensão arterial explica 40% das mortes por AVC e 25% daquelas por doença arterial coronariana.²⁰ Inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do país mostram prevalência de hipertensão arterial (>140/90 mmHg) de 22,3% a 43,9%.²¹⁻²³ Assintomática na sua fase inicial, a hipertensão arterial muitas vezes só é diagnosticada quando suas complicações se manifestam clinicamente, dificultando a redução da mortalidade e levando à perda da qualidade de vida dos indivíduos acometidos. O ônus para a sociedade é elevado uma vez que esta doença atinge uma parcela da população economicamente ativa e a assistência terciária tem custos elevados. Em 2008, ocorreram 1.094.898 internações por doenças cardiovasculares, com custo global de R\$1.625.816.501,39.¹⁹ Pela sua elevada prevalência e peso significativo na morbimortalidade cardiovascular, a hipertensão arterial é um importante problema de saúde pública no país e no mundo.

2.2. Hipertensão Arterial Resistente

A hipertensão arterial é definida como resistente ou refratária ao tratamento quando o plano terapêutico, mudanças no estilo de vida associadas à prescrição de pelo menos três drogas (incluindo um diurético) em doses adequadas, não consegue reduzir os níveis tensionais de consultório, sistólicos e diastólicos, até o alvo preconizado (menor que 140 x 90 mmHg).¹ Dados exatos sobre prevalência são desconhecidos porém estudos anteriores

sugerem ser esta uma condição clínica bastante comum, variando entre 10-30% dos indivíduos hipertensos tratados.¹⁻³ No estudo ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial),³ considerado o mais relevante estudo nesse aspecto pois incluiu um grande número de pacientes com grande diversidade étnica, 8% dos pacientes tiveram quatro ou mais drogas prescritas, e foi calculado que no mínimo 15% deveriam ser classificados como resistentes.²⁴ Em uma população de 1699 hipertensos acompanhados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 20% dos pacientes usavam três ou mais drogas anti-hipertensivas, sendo que destes, 85% não estavam controlados, num total de 16,9% de hipertensos resistentes.² Outros estudos também realizados em hospitais terciários, encontraram valores de torno de 12% a 29%.²⁵⁻²⁷

Analisando-se as características clínicas de grupos com dificuldade no controle da PA, verifica-se que o alvo terapêutico não é atingido mais frequentemente devido à elevação persistente da pressão arterial sistólica (PAS). Dentre os participantes do estudo de Framingham em tratamento para hipertensão,²⁸ 90% atingiram pressão arterial diastólica (PAD) < 90 mmHg, enquanto em somente 49% foi alcançado PAS <140 mmHg. Esta disparidade piora em pacientes mais idosos e em dados derivados dessa coorte a idade foi o preditor mais forte da falta de controle da PAS seguida de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e obesidade (definida como índice de massa corporal >30 kg/m²). Para o controle da PAD o preditor negativo mais forte foi obesidade. No estudo ALLHAT, os preditores relacionados à necessidade de múltiplas drogas foram diabetes mellitus, doença renal crônica (definida como creatinina sérica > 1,5 mg/dL), descendência afro-americana (dados norte-americanos) e sexo feminino.³

Entretanto hipertensão arterial “sem controle” adequado nem sempre significa resistência real ao tratamento anti-hipertensivo e esta distinção é clinicamente importante.

Fatores classicamente associados à dificuldade de controle da pressão arterial são: terapia sub-ótima, sobrecarga de volume, não aderência ao tratamento medicamentoso e às modificações do estilo de vida, interação medicamentosa (uso de drogas que elevam a pressão arterial), efeito do “jaleco branco” e hipertensão secundária não identificada.^{1, 29,30}

Os fatores relacionados à terapêutica são mais facilmente identificados e corrigidos, em especial o uso inadequado de diuréticos (necessidade de inclusão na prescrição ou ajuste de doses).³¹ Por outro lado, as questões relacionadas à adesão são de mais difícil avaliação. Enquanto uma baixa aderência ao tratamento é comum em níveis de atenção primária, aonde 40% dos pacientes chegam a abandonar o tratamento durante o primeiro ano após o diagnóstico,^{32,33} isto parece ser menos frequente entre pacientes que estão sob avaliação de um especialista.³¹ A avaliação correta da adesão é fundamental para a classificação dos pacientes como hipertensos resistentes ou não.³⁴⁻³⁷

Maus hábitos de vida como ingestão excessiva de sal e álcool estão associados à hipertensão como também à resistência ao tratamento. Como citado anteriormente, a obesidade é uma característica comum em HAR. Mecanismos que explicam a relação de como a obesidade induz à hipertensão são complexos e ainda não foram completamente elucidados, mas incluem excreção prejudicada de sódio, hiperatividade simpática e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Um histórico detalhado de qualquer outra droga em uso pelo paciente também deve ser explorado. Algumas relativamente comuns como contraceptivos orais, anti-inflamatórios não esteroidais, psico-estimulantes ou as menos frequentes, como ciclosporina e eritropoetina podem estar associadas ao insucesso do tratamento.¹

Estudos demonstram que 30 a 50% dos hipertensos considerados resistentes, na verdade apresentam efeito do “jaleco branco”, isto é, quando avaliados pela MAPA têm níveis tensionais normais.^{1,16,25-27,38,39} O diagnóstico correto é fundamental para diminuir custos com

investigação de hipertensão arterial secundária, número de consultas médicas e tratamento excessivo destes pacientes, que parecem apresentar menor risco cardiovascular.^{27,38,39} O VII Joint National Committee (JNC) ²⁰ e as diretrizes da Sociedade Européia de Hipertensão e Sociedade Européia de Cardiologia¹⁸ consideram a MAPA como o método não invasivo indicado para a confirmação do diagnóstico de HAR verdadeira, diferenciando-a da HAR do jaleco branco. As Diretrizes Brasileiras da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia corroboram esta indicação.²³ O acompanhamento do paciente portador de HAR do jaleco branco só é possível através da realização de MAPAs seriadas que possam assegurar ao médico o real controle da PA neste grupo de pacientes. Dessa forma o controle rigoroso de níveis tensionais inferiores a 130 x 80 mmHg nas 24 horas, recomendado pelas diretrizes Européia e Brasileira,^{18,23} é mais facilmente alcançado no grupo de hipertensos resistentes, inclusive com menor número de drogas, menor custo, maior adesão e menos efeitos colaterais. Em adição, evidências robustas confirmam a importância prognóstica desse método que comparado à medida da PA isoladamente no consultório é capaz de melhor prever morbimortalidade em grupos com HAR.^{39,40}

Causas secundárias de hipertensão são comuns em pacientes com HAR. A frequência de uma causa secundária é maior entre os mais idosos pela maior prevalência de apnéia do sono, doença do parênquima renal, estenose de artéria renal, e possibilidade de hiperaldosteronismo.¹

Síndrome da apnéia obstrutiva do sono sem tratamento adequado está fortemente associada com hipertensão arterial e é particularmente comum em pacientes com HAR onde a prevalência relatada foi maior que 80%. Tratamento adequado com pressão positiva em vias aéreas (CPAP) foi relacionada com melhora dos níveis pressóricos.¹

Doença renovascular é encontrada de forma relativamente comum em pacientes submetidos à cateterismo cardíaco entretanto não há consenso sobre a real relação entre a presença de estenose e a gravidade da hipertensão como também o benefício da revascularização a longo prazo.⁴¹ Entretanto se a pressão arterial permanece sem controle apesar de tratamento clínico adequado, o procedimento de revascularização é recomendado, reconhecido o fato que não há certeza de significativa redução da PA após procedimento.^{41,42} Em pacientes por exemplo com doença renal crônica (clearance de creatinina < 30 ml/min), os diuréticos de alça podem ser necessários para maximizar o efeito diurético, sendo efetivos no controle da volemia e dos níveis tensionais.⁴²

O hiperaldosteronismo primário é a síndrome resultante da produção excessiva de aldosterona pela córtex adrenal independente da estimulação do eixo renina-angiotensina. As principais causas são adenoma produtor de aldosterona e hiperplasia bilateral macro ou micronodular (hiperaldosteronismo idiopático). Estudos recentes têm demonstrado que a prevalência do HP é bem maior do que a que se acreditava anteriormente, atingindo valores entre 12 e 20% na população de hipertensos,^{6,7} em especial entre os portadores de HAR.^{1,8}

2.3 Aldosterona e Hipertensão Arterial

Um substancial corpo de evidências clínicas relaciona o excesso de aldosterona ao desenvolvimento e a progressão de diferentes processos de adoecimento do sistema cardiovascular, incluindo hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, doença coronariana e cerebrovascular. A associação é particularmente forte com hipertensão arterial, onde existe evidência que a aldosterona contribui amplamente para o seu desenvolvimento e gravidade, independente da presença de hiperaldosteronismo primário,⁴³ embora essa condição represente a melhor forma de ilustrar tal associação.

Historicamente descrito em 1955 por Conn, o HP causado por tumor adrenal produtor de aldosterona foi estabelecido como causa incomum de hipertensão, com prevalência de aproximadamente 1% em grupos de hipertensos não selecionados.⁴⁴ Desde a introdução da relação entre a concentração de aldosterona e atividade de renina plasmática (RAR) como teste de *screening* diagnóstico para HP, muitos grupos estudaram a prevalência dessa síndrome em diferentes grupos de indivíduos com hipertensão arterial.^{44,45} Recente meta-análise publicada em 2008 mostrou uma prevalência de HP que variou entre 0.7 a 27% com uma média de 7,8%. As taxas foram altamente dependentes das características da população estudada, havendo uma proporção cerca de duas vezes maior em grupos de hipertensos previamente tratados comparados a pacientes não selecionados (9.0 versus 4.3%).⁴⁶ Outro fato que explica a ampla variação nas prevalências relatadas é a heterogeneidade dos protocolos usados nos estudos citados.⁴⁷ A RAR tem sido muito difundida como teste de *screening* mas existem grandes diferenças nos valores de corte empregados e nas unidades utilizadas. O uso concomitante de drogas anti-hipertensivas afetam diretamente os níveis de aldosterona e renina. Beta-bloqueadores diminuem a atividade de renina, enquanto inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) podem aumentá-la, levando a resultados falso-positivos ou falso-negativos, respectivamente.⁴⁷ Conseqüentemente alguns protocolos requereram a retirada prévia de alguns fármacos enquanto outros estudos permitiram o uso de certas combinações específicas de drogas, especialmente quando a interrupção, ainda que por curto espaço de tempo, poderia ser danosa, caso que se aplica aos hipertensos resistentes.⁴⁸ Alfa-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio foram as drogas mais frequentemente mantidas por não atuarem no SRAA. Embora tenha sido descrita com boa acurácia para diferenciação entre HP e hipertensão essencial quando aplicada de forma criteriosa e associada a níveis elevados de aldosterona,⁴⁹ alguns autores discutem a utilidade da RAR como ferramenta de *screening*,

argumentando ser um teste com reprodutibilidade ruim e com baixa sensibilidade e especificidade.^{46,50,51} Discutem ainda que uma elevada relação pode meramente refletir baixos níveis de renina sem indicar se há de fato secreção autônoma de aldosterona ou se trata apenas de um caso de hipertensão essencial com renina baixa, frequente em hipertensos resistentes.⁵¹⁻
⁵⁴ O uso da RAR como teste de rastreio rotineiro em pacientes com hipertensão arterial elevaria substancialmente os custos. Teste confirmatórios (também chamados testes de supressão) são necessários após a determinação da RAR elevada para que se confirme secreção autônoma de aldosterona. Os mais frequentemente aplicados são o teste de sobrecarga de sal (intravenosa ou oral), uso de fludocortisona ou teste com captopril.⁵⁵ A seguir o desafio é identificar o subtipo de HP onde basicamente busca-se diferenciar a presença de um tumor produtor de aldosterona (forma clássica descrita por Conn) de formas não passíveis de tratamento cirúrgico como no caso da hiperplasia bilateral ou HP idiopático, onde o tratamento baseia-se no uso de antagonista de aldosterona como a espironolactona.⁵⁶ Existe atualmente em andamento um estudo prospectivo com a proposta de melhor avaliar as controvérsias acima debatidas, entre elas a real prevalência de HP entre pacientes com HAR, a validade da RAR como teste de *screening* em uso de medicação anti-hipertensiva, e por último correlação com PA avaliada pela MAPA antes e após bloqueio do receptor da aldosterona.⁴⁶

Evidência fundamental para um papel da aldosterona na patogênese e curso da hipertensão essencial tem surgido mais recentemente. Em uma recente análise prospectiva realizada como parte do seguimento do Framingham Offspring Study, níveis de aldosterona sérica em indivíduos normotensos foram preditores do aumento da PA e do desenvolvimento de hipertensão ao longo de 4 anos.⁵⁷ Além disso, em jovens normotensos com história familiar positiva para hipertensão, a supressão da aldosterona com sobrecarga de sal foi

inadequada. Isto pode causar uma predisposição para expansão de volume e risco de desenvolvimento de hipertensão.⁵⁸

Altos níveis de aldosterona circulante dificultam o controle da PA apesar do uso de múltiplas drogas. Em pacientes com hipertensão associada a uma elevada RAR e altos níveis de aldosterona, porém sem confirmação demonstrada pelo teste de supressão com captopril, o controle da PA foi alcançado em uma parcela menor de pacientes e após período maior de tratamento do que quando comparado com pacientes com hipertensão essencial. No chamado grupo de “hipertensão associada a aldosterona”, sem o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, pacientes tiveram um curso clínico indistinguível dos hipertensos com diagnóstico de HP por hiperplasia adrenal bilateral. Os dados lançam dúvidas sobre os critérios diagnósticos vigentes para HP e sugerem que a “hipertensão associada a aldosterona” seja parte de uma mesma síndrome contínua entre hipertensão essencial com renina baixa e a hiperplasia adrenal bilateral.⁹

Aldosterona mostrou-se também relacionada à lesão de órgão alvo independente da PA. Há evidências de que ela age como um mediador para a promoção de inflamação vascular e fibrose perivascular e cardíaca. De fato, houve importante redução de morbimortalidade com bloqueio da aldosterona independente dos efeitos hemodinâmicos em grandes estudos randomizados que avaliaram pacientes com insuficiência cardíaca.⁵⁹ Da mesma forma, não explicada por diferenças na PA, existe maior frequência de complicações cardiovasculares relacionadas em grupos com HP comparados a grupos com hipertensão essencial.⁶⁰⁻⁶¹ Em avaliação retrospectiva, Milliez e cols.⁶⁰ encontrou um risco aumentado em 4,2 vezes de AVC, 6,5 vezes de infarto do miocárdio não fatal e 12,1 vezes mais risco da fibrilação atrial em HP comparado com hipertensão essencial com ajuste para sexo, idade e níveis de PA. Hipertrofia ventricular esquerda foi mais comum em pacientes com elevação primária ou secundária dos níveis de aldosterona após correção para vários possíveis confundidores.⁶²

Rigidez arterial está também aumentada em pacientes com HP comparados com hipertensão essencial.⁶³ Mesmo em pacientes com hipertensão essencial foi demonstrada uma correlação positiva entre medidas de rigidez arterial e RAR.⁶⁴

Há um substancial número de evidências relacionando níveis elevados de aldosterona à síndrome metabólica (SM) e seus componentes, especialmente a obesidade abdominal. Aldosterona está elevada em pacientes obesos e com SM e estudos clínicos e experimentais apontam para estimulação, independente da renina, de elevada secreção de aldosterona nesses pacientes. Existe ainda evidência sugerindo que a secreção de aldosterona estimulada pela angiotensina-II está acentuada na obesidade. A liberação de adipocinas e/ou ácidos graxos a partir de adipócitos pode ser a conexão entre níveis elevados de aldosterona e hipertensão em pacientes obesos com ou sem SM.^{65,66} O tecido adiposo visceral é fonte conhecida dessas adipocinas que funcionam como citocinas inflamatórias, provocando inflamação sistêmica, estresse oxidativo e resistência insulínica.⁶⁷ Em estudos experimentais, o aumento da aldosterona promove aumento da expressão de adipocinas inflamatórias pelo tecido adiposo.⁶⁸ De forma contrária, o bloqueio do receptor mineralocorticóide reduziu a expressão de mediadores pró-inflamatórios e pró-trombóticos por parte de células gordurosas e aumentou a expressão de adiponectina, a qual tem um potencial mecanismo de proteção contra as adipocinas.⁶⁹ Adipócitos humanos produzem um fator ainda não totalmente elucidado que estimula a liberação de aldosterona por meios de mecanismos parácrinos ou endócrinos. Um derivado oxidado do ácido linoleico foi identificado como potente estimulador da produção de aldosterona em pacientes obesos, sugerindo que o estresse oxidativo estimula a produção de fatores que aumentam a liberação de aldosterona.^{70,71} Outros estudos têm sugerido um efeito direto da aldosterona sobre a homeostase da glicose assim como diminuição do efeito cardioprotetor do HDL-colesterol, no entanto as relações exatas que explicam essas últimas interações precisam ser melhor elucidadas.⁶⁵

2.4 O papel da Espironolactona no tratamento da Hipertensão Arterial Resistente

Todas as evidências mencionadas apontam para o envolvimento da aldosterona na patogênese da hipertensão arterial, resistência ao tratamento e ainda efeitos deletérios metabólicos causando lesão sobre o sistema cardiovascular. Há argumentos bastante racionais para o uso de bloqueadores de receptor da aldosterona no tratamento de indivíduos hipertensos, sobretudo em grupos selecionados onde outros antagonistas do SRAA falharam no controle da PA, fazendo com que a prescrição de espironolactona não fique limitada ao tratamento da insuficiência cardíaca e HP.

O uso da espironolactona como monoterapia foi descrito há mais de 30 anos e quando comparada com placebo em doses entre 100 a 400 mg/dia foi mais efetiva em reduzir a pressão arterial.⁷² Em hipertensão essencial, mostrou ser tão efetiva quanto o propranolol e quanto a clortalidona em altas doses em hipertensos com renina baixa.⁷³ Apesar de a sua eficácia ser dose dependente, nenhum benefício adicional foi demonstrado com doses superiores a 150mg/dia.⁵ Administração em dose única é tão efetiva quanto se dividida em duas doses diárias.⁷⁴

A maioria dos estudos que avaliam a eficácia terapêutica da espironolactona foi realizado em pacientes classificados como resistentes,¹⁰⁻¹⁵ porém em vários destes estudos a definição de HAR é discutível.^{10-12,15} Além disso, não há nenhum estudo placebo controlado em que esta droga tenha sido testada como terapia combinada. Ouzan e cols.¹⁵ avaliaram a eficácia da espironolactona (1mg/Kg/dia) em 25 pacientes com elevação da PA confirmada pela MAPA, a despeito do uso de pelo menos dois outros anti-hipertensivos em um estudo aberto não controlado. Quando iECA ou BRA estava em uso, esses foram substituídos por espironolactona. A média da PA na MAPA foi reduzida significativamente de 152/86 mmHg para 128/76 mmHg após 1 mês do uso da droga. Todos os pacientes alcançaram o alvo terapêutico após 2 meses. Outro estudo também com um modelo de avaliação não

controlado,¹³ demonstrou o efeito do acréscimo da espironolactona em baixa dose (12.5-50 mg) em 76 pacientes com refratariedade ao tratamento. Desses, 34 foram diagnosticados com hiperaldosteronismo primário. Após 6 semanas a PA sistólica e a PA diastólica diminuíram 21 e 14 mmHg respectivamente, e esse efeito foi sustentado após 6 meses de acompanhamento. As reduções nos níveis tensionais foram semelhantes em pacientes com ou sem hiperaldosteronismo primário. Sharabi e cols,¹¹ em um estudo retrospectivo, analisou 340 pacientes encaminhados para avaliação terapêutica após estarem em uso de pelo menos duas drogas sem controle dos níveis tensionais. Em 42 pacientes foi adicionada espironolactona e em 298 houve adição de outra droga anti-hipertensiva. A associação de espironolactona mostrou uma queda da PA de 23,2/12,5 mmHg quando comparada com 7,6/5,8 mmHg do outro grupo ($p < 0,05$). Porém, por não se tratar de estudo duplo cego, o julgamento clínico parece ter influenciado a escolha dos pacientes que faziam uso da espironolactona entre aqueles com menores níveis de potássio sérico e maior índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE). Lane e cols.¹² avaliaram 119 hipertensos resistentes entre 1999 e 2006, adicionando espironolactona (dose média de 25 mg) ao esquema terapêutico em uso. Nesse estudo, 100 (84%) dos pacientes estavam em uso de doses intermediárias de tiazídicos associados a outras duas drogas, uma delas um bloqueador do sistema renina- angiotensina (iECA ou BRA). Foi observada uma redução média da PA de consultório de 21,7 mmHg na sistólica e 8,5 mmHg na PA diastólica.

Em 2007, Chapman¹⁰ publicou uma sub-análise do estudo ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm), estudo internacional multicêntrico onde 1411 pacientes receberam espironolactona como quarta droga na dose média de 25 mg. Esse foi o estudo que avaliou o maior número de pacientes e demonstrou eficácia semelhante a descrita anteriormente (aproximadamente 22 mmHg na PAS e 10 mmHg na PAD). Interessantemente, a redução da PA foi semelhante em ambos os grupos de

tratamento que consistiram em amlodipina/ perindopril ou atenolol/ tiazídico. O grupo pré tratado com diurético foi super-representado (75%), porém ¼ dos pacientes não preencheram os critérios para o diagnóstico de HAR, já que não estavam em uso de diuréticos. Neste estudo, o julgamento clínico também parece ter influenciado a escolha de prescrever espironolactona para os pacientes com maior expectativa de resposta em ambos os grupos.

Comparações entre espironolactona e amilorida foram propostas. Embora não represente em bloqueador genuíno do receptor da aldosterona, bloqueia os canais epiteliais impedindo a reabsorção de sódio pelo néfron com efeito poupador de potássio. Lane e Beevers⁷⁵ avaliaram o efeito da adição de 10 mg de amilorida comparado a 25 mg de espironolactona em pacientes sob tratamento prévio com mais de duas drogas. Apesar de ambas apresentarem redução adicional da PA, a espironolactona mostrou ser mais efetiva. Este resultado contrasta com outro estudo comparativo em pacientes afro-americanos pré-tratados com diurético e bloqueador de cálcio onde houve vantagem com uso da amilorida (4,6/1,8 mmHg versus 9,8/3,4 mmHg de redução na PA sistólica e diastólica para 25 mg de espironolactona e 10 mg de amilorida respectivamente).⁷⁶ A combinação das duas drogas exerceu efeito adicional. Nenhum estudo comparou espironolactona e amilorida em hipertensão arterial resistente corretamente definida. É interessante ressaltar que a ação da amilorida é somente de bloquear os efeitos renais da aldosterona, permitindo que mecanismos compensatórios possam aumentar aldosterona plasmática durante o tratamento com amilorida levando às complicações discutidas anteriormente.

Permanece então a questão se o benefício da espironolactona provém do bloqueio específico da aldosterona ou trata-se apenas de aumentar o efeito diurético. O estudo SALT (*The Spironolactone, Amiloride, Losartan, and Thiazide double-blind crossover trial*),⁷⁷ randomizado e placebo controlado, recentemente demonstrou ser a espironolactona (100 mg) tão efetiva quanto tiazídico em doses máximas, quando prescrita entre pacientes selecionados

com RAR aumentada e renina baixa. Porém o efeito natriurético da espironolactona foi maior nesse mesmo grupo, sugerindo que liberação inapropriada ou resposta alterada à aldosterona possa contribuir para retenção de sódio nos indivíduos com hipertensão arterial e baixa atividade de renina plasmática. Adicionalmente os efeitos metabólicos desfavoráveis descritos com tiazídicos em altas doses devem ser considerados tornando essa talvez uma má alternativa comparado com o uso da espironolactona.⁷⁸

Certamente, a maior parte do efeito anti-hipertensivo da espironolactona pode ser atribuído ao antagonismo competitivo pelo receptor mineralocorticóide nas porções distais do néfron, entretanto, nos últimos anos tornou-se claro que a aldosterona exerce efeitos em sítios alternativos como vasos, coração e cérebro. Conseqüentemente, parte do potencial anti-hipertensivo da espironolactona pode estar relacionada com o bloqueio de receptores localizados em tecidos extra-renais.⁷⁹ A administração de espironolactona 100 mg/dia em oito pacientes com doença renal crônica oligoanúricos em tratamento dialítico, resultou em diminuição da PAS de 142 para 131 mmHg aferida antes da diálise após duas semanas de tratamento. Este é um forte indício que a espironolactona exerce efeitos anti-hipertensivos independente de suas ações diuréticas.⁸⁰

As ações extra-renais do antagonismo do receptor da aldosterona podem ser atribuídas a efeitos intra-cerebrais, modulação do tônus simpático e efeitos vasculares diretos e indiretos. Em estudos experimentais a infusão de aldosterona intra-cerebroventricular causou aumento da PA em ratos⁸¹ assim como a administração intra-cerebroventricular de um bloqueador seletivo do receptor mineralocorticóide induziu a natriurese e queda da PA.⁸² Em pacientes com miocardiopatia dilatada, espironolactona reduziu atividade simpática diminuindo o prejuízo induzido pela aldosterona na recaptção de noradrenalina na sinapse.⁸³

Estudos experimentais evidenciaram que a exposição prolongada à aldosterona aumenta a reatividade vascular a angiotensina-II (AT II) através do aumento da expressão do

receptor de angiotensina tipo 1.^{84,85} Em artérias coronárias humanas, a exposição aguda a aldosterona aumentou a resposta vasoconstrictora a AT-II, no entanto esses efeitos não foram bloqueados pelos antagonistas clássicos do receptor e portanto a relevância desse fenômeno para explicar benefício do seu uso é incerta.⁸⁶ Tratamento com espironolactona foi associado à redução dos níveis plasmáticos de endotelina-1, um potente vasoconstrictor, pressupondo um outro mecanismo potencial para justificar efeito anti-hipertensivo extra-renal.⁷⁵

A rigidez arterial é uma importante determinante de hipertensão sistólica⁸⁷ e um preditor independente de mortalidade em pacientes hipertensos.⁸⁸ O uso de espironolactona em grupos com hipertensão essencial reduziu a velocidade de onda de pulso e o “*augmentation index*” (medida relacionada com a rigidez arterial)⁶³, contribuindo indiretamente para redução da PAS nesses pacientes.

Entre tantas alterações fisiológicas que possam justificar o efeito anti-hipertensivo da espironolactona, sobretudo em indivíduos em uso de múltiplas drogas, cabe enfatizar que bloquear o SRAA com iECA ou BRA é frequentemente associado a uma diminuição inicial dos níveis plasmáticos de aldosterona seguida por um aumento da aldosterona para níveis superiores àqueles observados antes da terapia.^{89,90} Este efeito conhecido como escape da aldosterona (“*aldosterone breakthrough*”) pode contribuir para a refratariedade ao tratamento anti-hipertensivo. Em uma revisão sistemática, Bomback e Klemmer⁹¹ estimaram uma incidência de escape da aldosterona entre 10-53% em pacientes com doença cardíaca ou renal crônica em tratamento com iECA ou BRA. Nessas condições o escape da aldosterona está associado a um desfecho cardiovascular e renal negativo, inferindo que a adição de um antagonista do receptor da aldosterona poderia ter benefício através de redução sustentada da PA.

Outros efeitos benéficos foram relacionados ao uso de bloqueadores do receptor mineralocorticóide, talvez tanto quanto os malefícios apontados pela ação da aldosterona.

Independente do efeito anti-hipertensivo, houve desfecho positivo em relação à HVE, redução de fibrose cardíaca e perivascular, e redução de proteinúria.⁷⁹

Os principais efeitos colaterais estão relacionados à interação da espironolactona com hormônios sexuais e aumento dos níveis séricos de potássio. Ginecomastia, mastalgia, disfunção erétil e alterações menstruais são relatadas. Esses efeitos podem ser atribuídos às ações anti-androgênicas. A espironolactona compete com a 5-alfa-dihidrotestosterona pelo receptor de testosterona⁹² Além disso ela causa uma redução da testosterona plasmática e aumento do estradiol devido a alterações metabólicas.⁹³ Em uma análise retrospectiva⁵, a incidência de ginecomastia foi dose dependente (6,9% dos homens com doses até 50mg/dia e 52% com doses acima de 150 mg/dia). Chapman relatou 6% de ginecomastia e mastalgia no total de 1790 pacientes tratados com doses de até 50 mg, representando 10% do total de homens avaliados, onde 52 (3%) suspenderam a medicação pelos efeitos colaterais.¹⁰ Embora não tão frequente em baixa dosagem, esses para-efeitos têm limitado de forma importante o uso da espironolactona. Nesse aspecto a introdução da eplerenona, um antagonista específico do receptor de aldosterona, tem sido promissora. A principal vantagem apresentada com essa nova droga foi a menor incidência de efeitos colaterais hormonais. Apesar da sua efetividade e segurança terem sido testadas^{94,95} este fármaco não está disponível para uso no Brasil.

Hiperpotassemia e piora da função renal são outras complicações temidas porém em geral menos frequentes que as anteriores. No estudo ASCOT-BPLA,¹⁰ estas anormalidades bioquímicas foram descritas em 2% dos pacientes, resultando em interrupção da droga em metade deles. Em análise retrospectiva citada anteriormente⁵ foram analisados 182 pacientes por um período de 23 meses com doses de aproximadamente 100 mg/dia. O potássio e a creatinina sérica aumentaram em média 0,6 meq/L e 0,1 mg/dl, respectivamente. Em estudo caso-controle em pacientes com insuficiência cardíaca recebendo espironolactona, os fatores de risco identificados para desenvolvimento de hiperpotassemia foram idade avançada,

presença de diabetes mellitus, altos níveis séricos basais de potássio, uso de doses de suplementação de potássio e uso de beta-bloqueadores; enquanto o desenvolvimento de insuficiência renal foi associado a baixo peso, creatinina basal elevada e associação com outros diuréticos.⁹⁶ Há relato de possível associação à ulceração e sangramentos digestivos com uso de espironolactona em altas doses,⁹⁷ no entanto não há evidência forte o suficiente para contra-indicação ao seu uso em pacientes com histórico de úlcera ou sangramento gastrointestinal, especialmente nas doses recomendadas para tratamento de hipertensão resistente.

Em conclusão, há dados que sugerem que a espironolactona é um agente anti-hipertensivo efetivo, sobretudo quando usado em pacientes selecionados com hipertensão resistente. Embora reconhecendo as limitações da grande maioria dos estudos que trazem essa afirmação, por se tratarem de estudos observacionais e não controlados, eles acumulam um consistente número de argumentos que sustentam atualmente o uso de espironolactona como terapêutica de quarta linha no tratamento de hipertensão arterial resistente. Esta conduta é corroborada pelas recomendações da British Hypertension Society¹⁷ e da European Hypertension Society.¹⁸

3. JUSTIFICATIVA

A elevada prevalência da hipertensão resistente e suas graves consequências justificam uma abordagem mais agressiva para melhores resultados no controle da pressão arterial. A busca exaustiva por fatores relacionados à dificuldade de controle dos níveis tensionais pode nos levar a condutas terapêuticas adequadas e conseqüentemente à redução da morbimortalidade cardiovascular. Nesse contexto tem sido proposto que a espironolactona é efetiva para tratamento da pressão arterial em grupos de hipertensos resistentes com ou sem excesso de aldosterona determinado.

4. OBJETIVOS

1. Testar a eficácia terapêutica da espironolactona na redução da pressão arterial, de consultório e da MAPA, em indivíduos com hipertensão arterial resistente verdadeira.
2. Investigar a associação entre a resposta terapêutica e parâmetros demográficos, clínicos, laboratoriais, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e rigidez arterial central.

5. ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO:

Eficácia da Espironolactona em pacientes com Hipertensão Arterial Resistente Verdadeira

O estudo realizado com objetivo de avaliar efetividade da espironolactona empregada em baixas doses em pacientes com HAR verdadeira e, através da avaliação de características clínicas e laboratoriais identificar os possíveis preditores de resposta anti-hipertensiva.

Foram avaliados inicialmente 236 pacientes com HAR, todos em acompanhamento no ProHart – HUCFF - UFRJ. Uma primeira MAPA foi realizada identificando 175 pacientes com HAR verdadeira os quais receberam espironolactona na dose inicial de 25 a 50 mg/dia. Após período de acompanhamento (mediana de 7 meses) uma segunda MAPA foi realizada e as medidas de PA foram comparadas. Uma sub-amostra (78 pacientes) foram novamente submetidos à 3ª MAPA entre 6 e 12 meses após o segundo exame, sem alteração da prescrição, com objetivo de checar a manutenção do efeito terapêutico.

Todos os pacientes tiveram análise clínica e laboratorial assim como realização de exames complementares (eletrocardiograma de repouso, ecocardiograma bidimensional e medida de velocidade de onda de pulso) cuja metodologia será detalhada a seguir. Níveis séricos de potássio e creatinina foram monitorados, e não foram incluídos pacientes com valores basais $> 5,5$ meq/L ou 1,5 mg/dL, respectivamente. Valores de aldosterona e atividade de renina plasmática foram obtidos retrospectivamente entre março de 2005 e setembro de 2006.

O trabalho enviado para publicação encontra-se na íntegra no Anexo I.

6. METODOLOGIA

6.1. Local do estudo

Estudo realizado no ambulatório do Programa de Hipertensão Arterial, Serviço de Clínica Médica, do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro entre abril de 2007 e setembro de 2008.

6.2. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, realizado com 175 pacientes portadores de hipertensão arterial resistente em acompanhamento no ambulatório do ProHArt – HUCFF – UFRJ que foram submetidos a MAPA e tiveram o diagnóstico de Hipertensão Arterial Resistente Verdadeira. Após a MAPA, foi adicionada espironolactona ao esquema terapêutico em uso na dose inicial diária de 25 a 50 mg (Figura 1). Nova MAPA foi programada após pelo menos 2 meses de uso regular da espironolactona em doses adequadas. Um terceiro exame foi realizado no mínimo 6 meses após o segundo em uma sub-amostra dos pacientes, com o objetivo de avaliar a reprodutibilidade e manutenção do efeito anti-hipertensivo. O cálculo amostral inicial foi de 100 pacientes, calculado a partir da expectativa de uma queda mínima esperada de 10 mmHg na PAS e 5 mmHg na PAD com o uso da espironolactona.

6.3. Pacientes

Os pacientes estudados fazem parte da coorte de hipertensos resistentes acompanhados pelo ProHArt - HUCFF - UFRJ. Todos os pacientes deram o consentimento informado por escrito e o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Faculdade de Medicina em 11/05/2000 (projeto nº 058/00) e em 29/07/2004 (projeto no 124/04). Todos os pacientes da coorte foram

diagnosticados como hipertensos resistentes, isto é, com PA de consultório $\geq 140/90$ mmHg apesar do uso de 3 ou mais drogas anti-hipertensivas, com diferentes mecanismos de ação em doses adequadas, incluindo um diurético, há pelo menos 3 meses e foram previamente considerados aderentes ao tratamento anti-hipertensivo por um questionário validado³⁶. Os critérios de inclusão para este estudo foram pacientes com mais de 18 anos, em acompanhamento regular no ambulatório com diagnóstico de HAR verdadeira pela MAPA ($\geq 130/80$ mmHg nas 24horas). Foram critérios de exclusão: potássio sérico $\geq 5,5$ mEq/L, creatinina sérica $> 1,5$ mg/dL e/ou clearance de creatinina < 50 ml/min. Devido aos possíveis efeitos adversos sobre o feto não foram incluídas mulheres em idade fértil ou possibilidade de gestação.

6.4. Avaliação clínica

6.4.1. Coleta de dados

Todos os pacientes acompanhados pelo Programa de Hipertensão Arterial (ProHArt), possuem uma ficha de cadastro que é preenchida na consulta de admissão no programa pelo médico assistente, com informações sócio-demográficas (sexo, idade, raça, procedência, estado civil, vínculo empregatício), antropométricas (peso, altura e circunferência abdominal) e clínicas (fatores de risco cardiovascular e lesões de órgão-alvo da hipertensão arterial). Os fatores de risco cardiovascular investigados são: diabetes, dislipidemia, sedentarismo (sem atividade física regular por no mínimo 30 minutos diários, na maioria dos dias da semana), sobrepeso/obesidade (sobrepeso corresponde a índice de massa corporal (IMC) > 25 kg/m² e obesidade IMC > 30 kg/m²), tabagismo, história familiar de hipertensão arterial e de doença coronariana precoce (homens < 55 anos e mulheres < 65 anos).

No momento de inclusão na coorte, os pacientes são submetidos a um protocolo *standard* que inclui exame clínico, laboratorial, MAPA de 24 horas, eletrocardiograma de repouso, ecocardiograma bidimensional e medida de velocidade de onda de pulso (VOP).

As lesões de órgãos-alvo avaliadas na consulta clínica são insuficiência cardíaca congestiva (diagnóstico clínico e ecocardiográfico), doença coronariana (história de angina e/ou infarto do miocárdio corroborada por eletrocardiograma, teste de esforço, cintilografia miocárdica e/ou cineangiocoronariografia), doença cerebrovascular (história clínica de AVC e/ou ataque isquêmico transitório), doença arterial periférica (exame clínico utilizando-se do índice tornozelo–braquial e/ou Doppler de membros inferiores), retinopatia hipertensiva (fundoscopia), nefropatia (clearance de creatinina, proteinúria e microalbuminúria), e rigidez arterial (VOP)

Foram realizadas duas medidas da pressão arterial com o paciente sentado (com intervalo de pelo menos 5 minutos entre elas) seguindo-se as recomendações do VII JNC.²⁰ Foram utilizados para medida da pressão arterial monitores digitais oscilométricos de pressão arterial (Onrom, modelo HEM-907 XL) com manguito adequado para circunferência do braço. A pressão arterial de consultório foi a média das duas medidas. A pressão de pulso (PP) foi calculada como a diferença entre a PAS e a PAD. O peso em Kg e altura em cm foram medidos e o IMC calculado pela fórmula: $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura (m)}^2$.

6.4.2. Exames laboratoriais

A avaliação laboratorial de rotina incluiu a dosagem sérica de creatinina, glicose, potássio, colesterol total, HDL colesterol e triglicerídios, além de coleta de urina estéril de 24 horas para dosagem de microalbuminúria, creatinina urinária e proteinúria. Potássio e creatinina séricos foram monitorizados a cada dois meses. Concentração plasmática de aldosterona (CAP) e atividade de renina plasmática (ARP) foram obtidos de modo

retrospectivo entre março 2005 e outubro de 2006 com descrição detalhada do protocolo empregado descrito anteriormente.⁹⁸ Na ocasião foram suspensos beta-bloqueadores e uso de antagonista da aldosterona com substituição destes por bloqueador de cálcio (verapamil) por no mínimo 2 semanas antes da coleta de sangue. A relação entre CAP (ng/dL) e ARP (ng/mL/hora) (RAR) foi definida como alterada quando ≥ 30 . Em nosso estudo, ARP teve seu valor corrigido para 0,5 ng/ml/hora quando a dosagem foi $< 0,5$ evitando-se assim relações > 30 na ausência de aldosterona plasmática menor que 15 ng/dL. Tomografia Computadorizada helicoidal de adrenal em pacientes com RAR elevada seguida de teste de supressão com solução salina em pacientes com imagens suspeitas foram realizadas. Pacientes com diagnóstico confirmado de HP e imagens suspeitas de adenoma não foram incluídos.

6.4.3. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

Foi utilizado aparelho oscilométrico Mobil O Graph, versão 12 (Dynamapa - Cardios) aprovado pela Sociedade Britânica de Hipertensão.⁹⁹ O protocolo utilizado prevê a realização de medidas a cada 15 minutos durante a vigília e a cada 30 minutos durante o sono. O período noturno é reajustado de acordo com os registros feitos pelo paciente, que são orientados a fazer uso regular da medicação anti-hipertensiva prescrita no dia do exame. O exame é considerado adequado, quando são obtidas pelo menos 40 medidas válidas nas 24 horas, com no mínimo 2 registros a cada hora durante a vigília e 1 durante a noite.¹⁰⁰ Foram avaliados os seguintes parâmetros: médias das pressões sistólica e diastólica de vigília, sono e 24 horas, descenso noturno (percentual de variação da PA nos períodos vigília x sono) e pressão de pulso de vigília, sono e 24 horas (diferença entre PA sistólica e diastólica).

Após a primeira MAPA, os pacientes foram classificados como portadores de hipertensão arterial resistente verdadeira (PA de consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg e média da PA de 24 horas na MAPA $\geq 130 \times 80$ mmHg) ou hipertensão arterial resistente do jaleco branco

(PA de consultório $\geq 140 \times 90$ mmHg e média da PA de 24 horas na MAPA $< 130 \times 80$ mmHg). Apenas o primeiro grupo é objeto de interesse nesse estudo.

Após a segunda MAPA, os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a resposta terapêutica à espironolactona. Foram categorizados de acordo com as diferenças da pressão arterial sistólica e diastólica como \geq ou $< 10\%$. Uma sub-amostra de pacientes foi submetida a terceira MAPA, usando o mesmo esquema terapêutico, para avaliação da manutenção da resposta terapêutica.

6.4.4. Ecocardiograma bidimensional

Os pacientes são submetidos à ecocardiografia bidimensional (Siemens, Sonoline G60S) para diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda e avaliação de função diastólica e sistólica de ventrículo esquerdo. A massa de VE é calculada pela fórmula de Devereux e normalizada pela superfície corporal para obtenção do IMVE.¹⁰¹ O diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda foi considerado se $IMVE > 125g/m^2$ em homens e $> 110g/m^2$ em mulheres.¹⁸

6.4.5 Velocidade de onda de pulso

A medida da velocidade de onda de pulso foi realizada em todos os pacientes imediatamente após a realização da MAPA. O paciente permaneceu em decúbito dorsal, com repouso de 5 minutos em ambiente silencioso e temperatura adequada. As ondas de pulso arteriais foram registradas simultaneamente através de mecano-transdutores transcutâneos aplicados diretamente sobre a pele e posicionados na artéria carótida interna direita e artéria femoral direita com aparelho de tonometria de aplanção da marca COMPLIOR SP (Artech Medical, Paris, França) previamente validado.¹⁰² O *software* oferecido pelo aparelho mede a diferença de tempo transcorrido entre o início da onda carotídea e femoral. Este tempo (t) é

medido em milissegundos e a referência utilizada é o início da ascensão da onda de pulso carotídea e femoral (o pé de cada onda), método conhecido como “*foot-to-foot*”. A distância fornecida para os cálculos da VOP carótida-femoral foi obtida diretamente do ponto de registro femoral até o ponto de registro carotídeo, medida em centímetros. A fórmula utilizada $VOP = D / t$ (metros por segundo). O registro foi realizado simultaneamente das ondas de pulso carotídeo e femoral por um período mínimo de 10 a 15 segundos, e 3 registros foram obtidos de cada paciente, sendo então calculada a média entre as 3 medidas.

6.5. Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o pacote estatístico SPSS versão 13.0.(SPSS Inc. Chicago, Illinois). Os dados contínuos foram descritos como médias e desvios padrões caso apresentassem distribuição normal, ou como mediana e intervalos interquartil se apresentassem distribuição assimétrica. Teste *t* pareado foi usado para avaliar as diferenças entre as pressões de consultório a pressões avaliadas pela MAPA antes e depois de introdução da espironolactona, *on an intention-to-treat basis*. O efeito anti-hipertensivo da espironolactona foi também avaliado como queda percentual em relação aos valores basais $[(PA \text{ na } 1^{\text{a}} \text{ MAPA} - PA \text{ na } 2^{\text{a}} \text{ MAPA} / PA \text{ na } 1^{\text{a}} \text{ MAPA}) \times 100]$ e considerado satisfatório se $> 10\%$, separadamente para PAS e PAD. Teste *t* não pareado, teste de Mann-Whitney e teste χ^2 foram usados, quando adequados, para comparações das características clínicas e laboratoriais entre pacientes com resposta satisfatória e não satisfatória da PA com uso da espironolactona. Finalmente para avaliar os preditores de resposta anti-hipertensiva à espironolactona, foram realizadas uma regressão linear múltipla (com valores de redução percentual da PA usados de forma contínua como variável dependente) e regressão logística multivariada (com queda da PA $>10\%$ como variável dependente). Ambas as análises foram posteriormente ajustadas para

idade, sexo e número de drogas anti-hipertensivas em uso no início do protocolo. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

7. RESULTADOS

Um total de 175 pacientes (74%) foram classificados com HAR verdadeira após realização da primeira MAPA e receberam espironolactona de acordo com o protocolo. Na tabela 1 são mostradas todas as características basais do estudo. As mulheres representaram 72% da amostra e a idade variou entre 37 e 93 anos.

Tabela 1: Características basais de todos os pacientes avaliados com HAR verdadeira (n=175)

<i>Características</i>	<i>Valores*</i>
Sexo, % feminino	72,4
Idade, anos	62 (10)
Circunferência abdominal, cm	100 (11)
IMC, kg/m ²	30,2 (5,1)
Diabetes, %	33,1
Tabagismo, %	9,9
Sedentarismo, %	69,2
Dislipidemia, %	85,5
Doença cardiovascular prévia,%	51,7
Drogas anti-hipertensivas, N ^o ,	4 (3-5)
Inibidores do SRAA (%)	94
Beta-bloqueadores (%)	85
Bloqueadores canais de cálcio (%)	71
Vasodilatores (%)	46
Alfa-agonistas de ação central (%)	23
PA sistólica, mmHg	
Consultório	169 (27)
24 horas	149 (14)
Vigília	151 (15)
Sono	139 (18)
PA diastólica, mmHg	
Consultório	92 (18)
24 horas	86 (11)
Vigília	88 (12)
Sono	79 (12)
HVE (ecocardiografia), %	75,6
VOP Aórtica, m/s	10,4 (2,0)
Características laboratoriais	
Potássio sérico, mEq/L	4,2 (0,5)
Creatinina sérica, mg/dL	0,8 (0,7-1,0)
Aldosterona plasmática, ng/dL	11,7 (7,8-16,4)
ARP, ng/mL/h	0,9 (0,3-3,3)
Aldosterona plasmática / ARP (RAR) [†]	10,3 (3,0-26,0)
Glicose, mg/dL	115 (49)
Colesterol total, mg/dL	204 (42)
Colesterol HDL, mg/dL	46 (11)
Microalbuminúria (mg/24h)	9,8 (5,8-19,1)

* Valores são média (DP) ou proporções, exceto para número de anti-hipertensivos em uso, creatinina , aldosterona, ARP, RAR e microalbuminúria expressadas em medianas (intervalos inter-quartis).

[†] Valores de ARP < 0,5 ng/mL/h foram considerados iguais a 0,5 ng/mL/h para cálculo da RAR.

Abreviações: IMC, índice de massa corporal; PA, pressão arterial; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; VOP, velocidade de onda de pulso; ARP, atividade de renina plasmática; RAR, relação entre aldosterona e atividade de renina plasmática; HDL, *high- density lipoprotein*.

A segunda MAPA foi realizada entre 3 e 9 meses depois da o primeiro exame (mediana de 7 meses) e 173 pacientes foram incluídos nas análises (Figura 1). Os pacientes usavam em média 4 drogas anti-hipertensivas (intervalo de 3 a 6), portanto a espironolactona foi adicionada na maioria das vezes como 5ª droga do esquema terapêutico. A dose utilizada variou de 25 a 100 mg/dia (mediana de 50 mg).

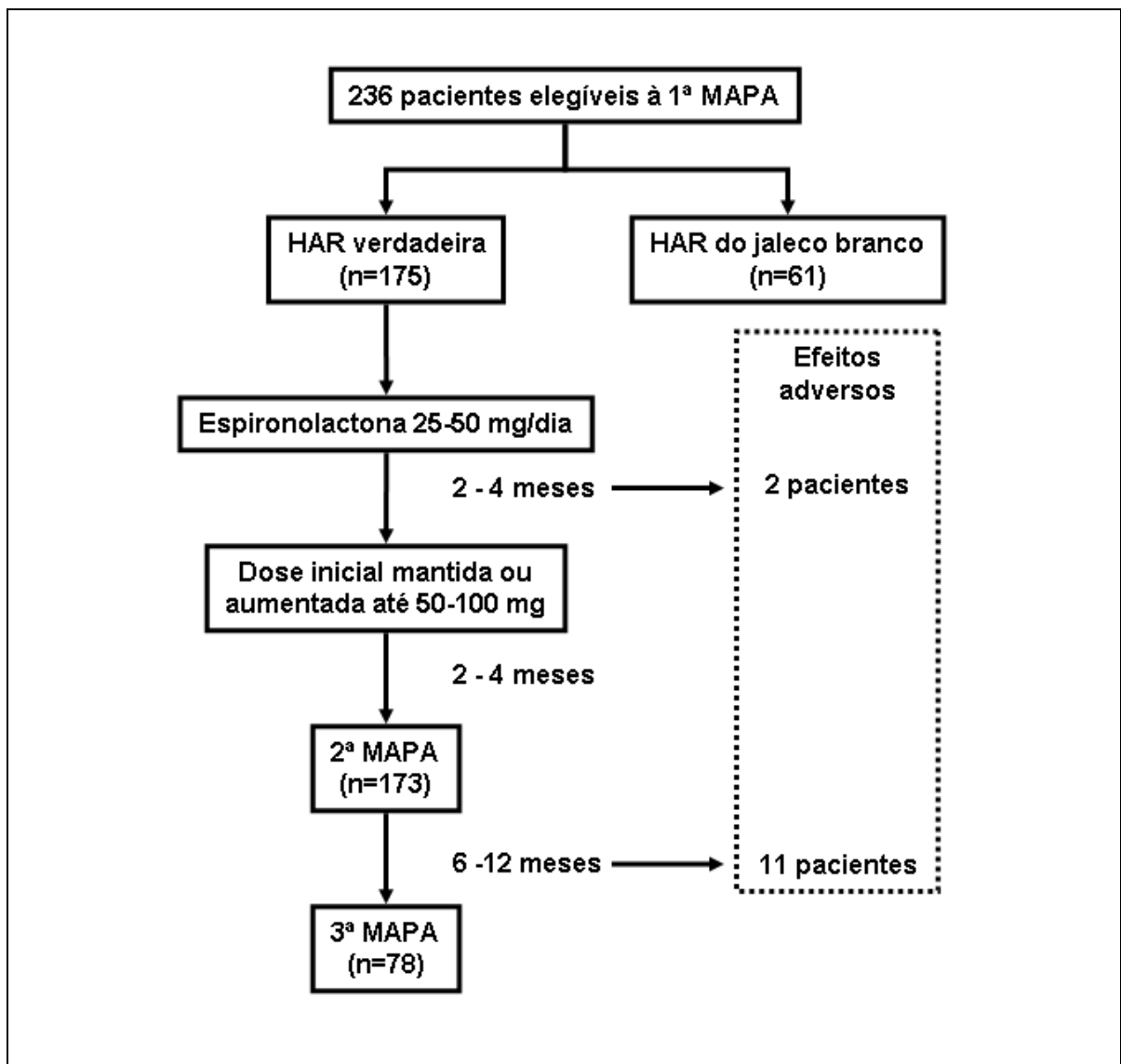


Figura 1 – Fluxograma do estudo

A figura 2 (A e B) mostra a representação gráfica das pressões arteriais obtidas no consultório e medidas na MAPA antes e durante o uso da espironolactona. Média (\pm DP) da pressão arterial nas 24 horas caiu de 149 (14) / 86 (11) para 133 (17) / 77(12) mmHg. A redução média da PAS e PAD nas 24 horas foi de 16 mmHg (IC 95%: 13-18mmHg) e 9 mmHg (IC 95%: 7-10 mmHg), respectivamente. Estes resultados representam uma redução relativa em média de 10,2% para PAS e 9,5% para PAD. Pressão arterial de consultório também foi reduzida em média de 14 mmHg (IC 95%: 9-18 mmHg) para PAS e 7 mmHg (IC 95%: 4-9 mmHg) para PAD. Análises individualizadas da pressão de vigília e sono mostraram resultados similares. Todas as comparações entre PA antes e durante o uso de espironolactona foram significativas ($p < 0,001$). O controle da PA na MAPA (24 horas $< 130/80$ mmHg) foi alcançado em 36% dos pacientes enquanto 24% atingiram o alvo na PA de consultório ($<140/90$ mmHg).

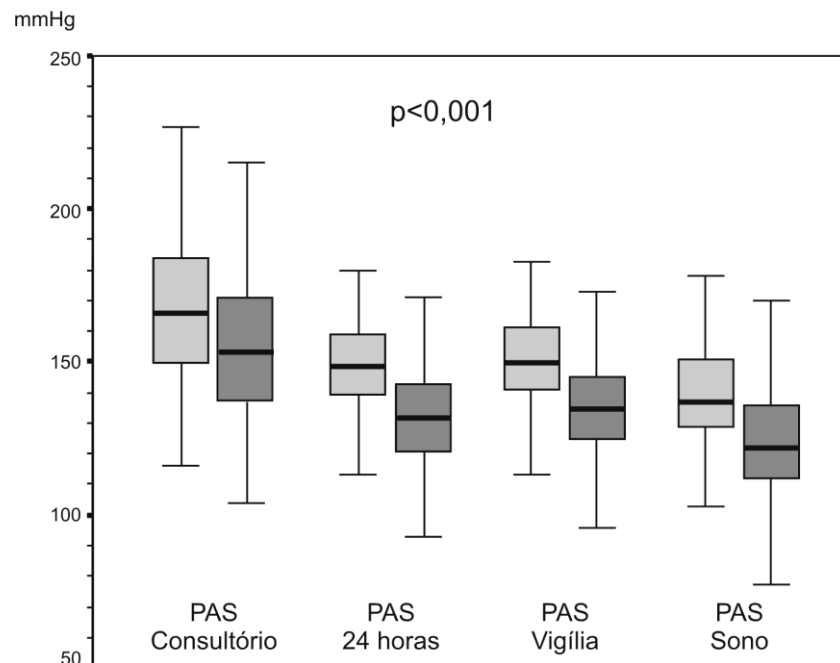


Figura 2A – Representação da pressão arterial sistólica de consultório e da MAPA antes (claro) e após (escuro) o uso da espironolactona

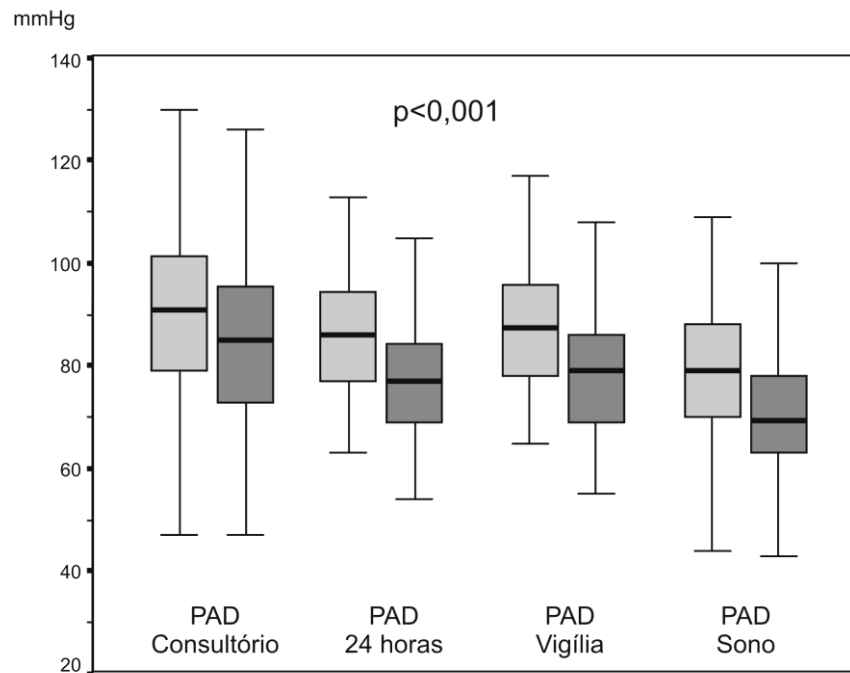


Figura 2B – Representação da pressão arterial diastólica de consultório e da MAPA antes (claro) e após (escuro) o uso da espironolactona

A tabela 2 demonstra as características dos pacientes que obtiveram uma resposta considerada satisfatória da PAS (queda $>10\%$) em comparação aos demais. A queda superior a 10% foi relacionada com maior circunferência abdominal e menor velocidade de onda de pulso. Houve ainda uma tendência à correlação da queda significativa da PAS com maior IMC e menor níveis séricos de potássio. Nenhuma diferença entre concentração de aldosterona plasmática, atividade de renina ou da razão determinada entre eles foi observada nos pacientes com HAR com resposta ao uso da espironolactona.

Tabela 2 – Análise bivariada das características basais dos pacientes com resposta anti-hipertensiva satisfatória (queda > 10%) e não satisfatória (\leq 10%) com uso da espironolactona.

<i>Características</i>	<i>Resposta PA sistólica</i>		<i>p-valor</i>	<i>Resposta da PA diastólica</i>		<i>p-valor</i>
	\leq 10%	> 10%		\leq 10%	> 10%	
Nº de pacientes	81	92	-	90	83	-
Sexo feminino, %	71,6	72,8	0,86	76,7	67,5	0,23
Idade, anos	62 (11)	61 (9)	0,30	62 (10)	61 (10)	0,30
Circunferência abdominal, cm	98 (12)	102 (10)	0,04	99 (11)	102 (11)	0,05
IMC, kg/m ²	29,5 (5,0)	30,9 (5,1)	0,08	30,0 (4,9)	30,6 (5,3)	0,37
Diabetes, %	28,4	36,3	0,33	33,3	31,7	0,87
Tabagismo, %	11,1	8,8	0,62	11,1	8,5	0,62
Sedentarismo, %	66,7	71,4	0,51	67,8	70,7	0,74
Dislipidemia, %	86,3	84,9	0,83	85,1	86,1	1,00
Doença cardiovascular prévia, %	51,9	51,1	0,99	52,2	50,6	0,88
Nº de drogas anti-hipertensivas	4 (3-5)	4 (3-5)	0,39	4 (3-5)	4 (3-5)	0,48
HVE no Ecocardiograma, %	75,3	75,9	0,99	76,3	75,0	0,99
VOP aórtica, m/s	10,8 (2,1)	10,0 (1,9)	0,03	10,6 (2,1)	10,2 (2,0)	0,12
Potássio sérico, mEq/L	4,3 (0,5)	4,1 (0,5)	0,09	4,2 (0,5)	4,1 (0,4)	0,24
Creatinina sérica, mg/dL	0,8 (0,7-1,0)	0,8 (0,7-1,0)	0,27	0,8 (0,7-1,0)	0,8 (0,7-1,0)	0,93
Aldosterona plasmática, ng/dL	12,0 (8,0-16,0)	11,6 (7,1-18,0)	0,63	11,0 (7,5-15,6)	12,6 (9,1-18,3)	0,13
ARP, ng/mL/h	1,0 (0,3-3,0)	0,7 (0,3-3,7)	0,82	1,3 (0,3-2,9)	0,7 (0,4-2,8)	0,54
RAR	10,4 (4,4-23,0)	10,2 (2,3-27,0)	0,46	10,0 (3,8-21,3)	13,1 (2,7-32,1)	0,12
Glicose, mg/dL	114 (54)	114 (44)	0,86	117 (39)	114 (44)	0,66
Colesterol total, mg/dL	204 (42)	204 (46)	0,98	204 (38)	208 (46)	0,45
Colesterol HDL, mg/dL	42 (11)	46 (15)	0,39	46 (11)	46 (15)	0,30
Microalbuminúria, mg/24h	10,5 (5,6-18,5)	8,6 (5,9-20,0)	0,94	10,3 (5,8-18,0)	9,6 (5,7-26,9)	0,70

Valores são, a exemplo da tabela 1, médias (DP) ou medianas (intervalo inter-quartil), e proporções.

Abreviações: IMC, índice de massa corporal; PA, pressão arterial; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; VOP, velocidade de onda de pulso; ARP, atividade de renina plasmática ; RAR, relação entre aldosterona e atividade de renina plasmática; HDL, *high-density lipoprotein*.

Na tabela 3 estão demonstrados os resultados de regressão linear múltipla para fatores correlacionados com resposta da PAS à espironolactona. Uma maior circunferência abdominal, menor rigidez arterial e menor potássio sérico foram as variáveis independentemente associadas com maior redução da PAS durante o uso de espironolactona.

Tabela 3: Resultados da análise de regressão linear múltipla (variável dependente: queda percentual da PAS durante tratamento com espironolactona).

Covariáveis	Coefficiente B (EP)	Coefficiente de correlação parcial	p-valor
Circunferência abdominal (cm)	0,98 (0,45)	0,17	0,03
VOP aórtica (m/s)	-0,95 (0,47)	-0,16	0,04
Potássio (mEq/L)	-3,66 (1,77)	-0,16	0,04
Sexo	1,96 (1,91)	0,08	0,30
Idade (ano)	0,02 (0,10)	0,02	0,80
Nº de drogas anti-hipertensivas	-0,58 (0,90)	-0,08	0,52
Diabetes	0,63 (1,81)	0,02	0,72
Clearence da creatinina (ml/min)	0,02 (0,03)	0,004	0,95

R quadrado do modelo: 0,10

A Tabela 4 mostra os preditores independentes de resposta satisfatória da PAS (queda maior que 10%). Novamente, maior circunferência abdominal e menores medidas da velocidade de onda de pulso foram preditores de efeito anti-hipertensivo da espironolactona. As mesmas análises foram realizadas em relação à resposta da PAD porém não houve nenhuma associação com significância estatística.

Tabela 4: Resultados da regressão logística múltipla (variável dependente: resposta satisfatória da PAS com uso da espironolactona).

Variáveis	Razão de chance	IC 95%	p-valor
Circunferência abdominal (incremento de 5 cm)	1,22	1,02 – 1,48	0,03
VOP aórtica (decremento 1 m/s)	1,25	1,02 – 1,51	0,02
Potássio (decremento 1 mEq/L)	1,73	0,85 – 3,53	0,13
Sexo (feminino)	1,18	0,55 – 2,51	0,67
Idade (incremento 1 ano)	1,00	0,96 – 1,04	0,84
Nº de drogas anti-hipertensivas	1,08	0,75 – 1,55	0,67
Diabetes	1,79	0,86 - 3,70	0,16
Clearence da creatinina (ml/min)	1,00	0,98 – 1,02	0,63

Uma terceira MAPA foi realizada em 78 pacientes em intervalo mediano de 8 meses após o segundo exame. A dose de espironolactona assim como dos demais anti-hipertensivos em uso foram mantidos inalterados. Não houve diferença entre medidas da PA em relação à 2ª monitorização, confirmando a persistência do efeito anti-hipertensivo após um intervalo total (mediana) de 15 meses, medidos a partir do início da droga.

7.1. Efeitos adversos

Durante o período de acompanhamento, 13 pacientes (7,4%), apresentaram efeitos adversos atribuídos à espironolactona. Ginecomastia ou mastalgia ocorreu em 7 pacientes (4%), resultando na descontinuação da droga em 6 (3,4%): 3 homens com ginecomastia, 1 homem e 2 mulheres com mastalgia. Dois pacientes interromperam o tratamento antes da realização da 2ª MAPA (Figura 1). Um homem (0,6%) teve queixa de redução da libido e suspendeu a droga durante acompanhamento. Alterações bioquímicas foram encontradas em 5 pacientes (2,8%) sendo que em 4 deles (2,3%) foi necessário retirar a espironolactona: 2 pacientes apresentaram piora aguda da função renal (creatinina sérica > 1,5) e 2 por apresentarem aumento dos níveis de potássio (> 5,5 meq/L); um paciente(0,6%) apresentou normalização do potássio após redução na dosagem administrada.

8. DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo confirmam que a espironolactona é efetiva em reduzir a pressão arterial de consultório e na monitorização ambulatorial de 24 horas em pacientes com HAR. Pela primeira vez testada em um grupo de hipertensos resistentes com diagnóstico sistematicamente confirmado, o efeito anti-hipertensivo foi igualmente demonstrado e acompanhado pela MAPA. A queda da PA foi mantida quando analisados os dados provenientes de uma 3ª MAPA realizada em um subgrupo de pacientes considerados como bons respondedores. Além disso, esse trabalho contém dois outros importantes resultados: a menor rigidez arterial e a maior circunferência abdominal foram independentemente correlacionados com a queda da PAS (OR 1.25, IC 95%: 1.02 -1.51 e OR 1.22, IC 95%: 1.02-1.48, respectivamente).

Muitos autores¹⁰⁻¹⁴ relataram o impacto da espironolactona no tratamento de pacientes com HAR, porém não através da MAPA. Semelhante aos nossos achados, em outros estudos prospectivos¹²⁻¹³ com hipertensos resistentes, o efeito da espironolactona foi considerado adicional ao uso de outro diurético (100% dos pacientes avaliados em nosso grupo) e de outro agente bloqueador do SRAA (94% dos nossos pacientes estavam em uso de iECA ou BRA). No estudo de Nishizaka e cols,¹³ a redução da PA também foi semelhante entre pacientes com ou sem hiperaldosteronismo, sem correlação com níveis de aldosterona ou RAR. Este estudo aumentou o interesse na avaliação do bloqueio do receptor da aldosterona em hipertensos, independente do diagnóstico prévio de hiperaldosteronismo.

Em outro estudo mais recente¹⁴ também foi demonstrada uma significativa redução nas PAS e PAD de consultório (29 mmHg e 12 mmHg, respectivamente) em 95 pacientes com HAR quando a espironolactona foi prescrita em dose menor que 50 mg/dia. Obteve-se o alvo terapêutico com normalização da PA em 38% dos pacientes após 4 meses de

acompanhamento, sendo que a PAS inicial elevada e a presença de DM foram preditores negativos para tal controle. De maneira discordante, em nossa avaliação a prevalência de DM foi maior no grupo com melhor resposta da PAS (36,3% vs 28,4%) porém não houve significância estatística. Considerando os valores de normalidade da PA nas 24 horas (< 130/80mmHg), 36% dos pacientes atingiram o controle dos níveis tensionais na MAPA enquanto 24% alcançaram o alvo no consultório (<140/90mmHg).

Existe até o momento apenas uma outra pesquisa que avaliou efeito da adição da espironolactona baseado em níveis de PA determinados pela MAPA semelhante ao nosso. No entanto, este estudo avaliou apenas 25 pacientes hipertensos não controlados a despeito do uso de pelo menos duas outras drogas (não preenchendo os critérios para o diagnóstico de HAR) e com um tempo de acompanhamento de apenas 1 mês.¹⁵

O maior estudo já realizado (ASCOT – BPLA)¹⁰ avaliou apenas a PA de consultório (queda de 22 mmHg na PAS e 9,5 mmHg na PAD) e cerca de ¼ dos 1411 pacientes que receberam espironolactona como 4ª droga não podem ser considerados hipertensos resistentes, pois não estavam em uso de diuréticos (amlodipina e perindopril como esquema inicial, sendo posteriormente adicionado um alfa-bloqueador). Fatores que se relacionaram fracamente à queda da PA foram os valores iniciais baixos dos níveis séricos de HDL-C e potássio, e o aumento evolutivo do potássio durante tratamento.

Em levantamento retrospectivo,¹¹ o acréscimo da espironolactona comparada com a adição de outro anti-hipertensivo em hipertensos resistentes sem controle adequado da PA de consultório, obteve melhor resposta terapêutica relacionada aos menores níveis de potássio determinado pré-tratamento. Nós, de forma semelhante, mostramos em nossos resultados que incrementos de 1meq/L no potássio sérico foram inversamente relacionados com a queda da PAS (Tabela 3), porém esse achado perde força na análise de regressão logística múltipla com

ajuste para sexo, idade, número de drogas em uso, presença de DM e clearance da creatinina (Tabela 4).

Para discutirmos nossos achados relacionados às medidas de VOP aórtica é oportuno lembrar que aldosterona e rigidez arterial estão bastante ligadas^{63,64,79}, com seus efeitos bem descritos sobre sistema cardiovascular.¹⁰³ Rigidez arterial é um importante determinante da PAS⁸⁷ e preditor independente de mortalidade em pacientes hipertensos.⁸⁸ A aldosterona está relacionada a dano vascular e foi demonstrada redução da VOP aórtica através do seu bloqueio.^{64,79} Nós não avaliamos de modo prospectivo a variação das medidas de VOP, e nossos resultados permitem apenas afirmar que a espironolactona foi mais efetiva em reduzir a PAS nos pacientes que apresentavam menor rigidez aórtica avaliada pela VOP. Os pacientes do nosso estudo fazem parte de uma grande coorte de hipertensos resistentes acompanhados por até 9 anos,³⁹ o que nos faz supor que a melhor resposta observada ocorreu naqueles que apresentam menor rigidez arterial estabelecida.

A ligação entre aldosterona elevada e síndrome metabólica e seus componentes, especialmente obesidade, também está bem estabelecida.^{65,104-110} Não obstante, nós demonstramos que maior circunferência abdominal foi preditor da redução da PAS, havendo ainda tendência a uma correlação com IMC porém não significativa ($p=0.08$). Assim como demonstrado antes,¹³ o uso de um bloqueador do receptor da aldosterona foi efetivo embora nenhuma correlação com níveis de aldosterona ou RAR tenha sido evidenciada. Foi sugerido que a hipertensão associada à obesidade pode ser causada pelo acúmulo de tecido adiposo “disfuncional”, o qual induziria ativação do sistema nervoso simpático e SRAA, causando hipertensão e até mesmo hiperaldosteronismo.^{111,112} Outros autores^{70,71,113} publicaram pesquisas interessantes sobre obesidade e estimulação da secreção adrenal de aldosterona independente da renina. Goodfriend e cols.⁷⁰ sugeriram que outros estímulos para secreção de aldosterona com origem nos adipócitos podem ser operantes em pacientes obesos. Aumento

dos níveis de ácidos graxos livres, tal como seus derivados oxidados foram associados à obesidade e ao aumento da secreção de aldosterona.⁷¹ Foram demonstradas interações entre a ativação e antagonismo do receptor mineralocorticóide no tecido adiposo com aumento e redução, respectivamente, de adipocinas inflamatórias, as quais causam redução da expressão do receptor de insulina e pioram a captação de glicose.⁶⁷⁻⁶⁹ Sobrepeso e obesidade estão associadas ao estímulo adrenal para produção de aldosterona, a qual de forma recíproca está associada com resistência insulínica, SM e aumento do risco para desenvolvimento de DM tipo 2.⁶⁶ Mais estudos são necessários para responder se o bloqueio da aldosterona em HAR tem maior relevância em pacientes com obesidade abdominal e síndrome metabólica, talvez independentemente da determinação dos níveis de aldosterona ou RAR, confirmando ou refutando nossos achados.

Nesse estudo demonstramos que a espironolactona foi segura e bem tolerada quando utilizada em baixas doses, onde um total de 13 pacientes (7,4%) apresentaram algum efeito colateral relacionado e 11 (6,3%) necessitaram que o tratamento interrompido. Na prática clínica diária é observado relutância ao seu uso principalmente em homens devido aos possíveis efeitos anti-androgênicos. De fato, nós incluímos 48 homens em nossa avaliação dos quais 4 (8,3%) apresentaram ginecomastia, 1 (2%) teve queixa de dor mamária, e um interrompeu a droga por queixa de redução da libido e disfunção erétil. Esses e demais efeitos adversos observados por nós foram percentualmente similares aos descritos na literatura.^{5,10-14,}

9. CONCLUSÕES

1. A adição de espironolactona ao esquema anti-hipertensivo de pacientes com HAR verdadeira é efetiva para reduzir pressão arterial no consultório e na MAPA.
2. Em nosso estudo, a redução da PAS foi associada com maior circunferência abdominal e menor rigidez aórtica.
3. O efeito anti-hipertensivo foi persistente, mostrando-se sustentado após mediana de 15 meses de acompanhamento.
4. Os pacientes mostraram uma boa tolerância ao uso da espironolactona com pequeno percentual de suspensão da droga por efeitos colaterais.
5. Com base em nossos resultados e de acordo com revisão de dados da literatura, o uso de espironolactona para tratamento de HAR verdadeira quando introduzida como 4ª ou 5ª droga, é recomendado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment – a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Pressure Research. *Circulation* 2008; 117:e510-e526.
2. Muxfeldt ES, Nogueira AR, Salles GF, Bloch KV. Demographic and clinical characteristics of hypertensive patients in the internal medicine outpatient clinic of a university hospital in Rio de Janeiro. *São Paulo Med J* 2004; 122: 87-93.
3. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens(Greenwich)* 2002; 4:393-404.
4. McAlister FA, Lewanczuk RZ, Teo KK. Resistant hypertension: an overview. *Can J Cardiol* 1996; 12:9, 822-828.
5. Jeunemetrie X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60:820-825.
6. Gordon RD, Ziesak MD, Tunny TJ, Stowasser M. et al. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20:296-298.
7. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Kleem SA. et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315-318.
8. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB et al.. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40:892-896.
9. Sartori M, Calo LA, Mascagna V, Realdi A et al. Aldosterone and refractory hypertension: a prospective cohort study. *Am J Hypertens* 2006;19: 373-379.
10. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839-845.

11. Sharabi Y, Adler E, Shamis A, Nussinovitch N et al.. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 750-755.
12. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25: 891-894.
13. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925-930.
14. Rodilla E, Costa JA, Pérez-Lahiguera F, González C et al. Spironolactone in patients with resistant hypertension. *Med Clin (Barc)* 2008; 131:406-411.
15. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E et al. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 333-339.
16. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monitor.* 2003; 8: 181-185.
17. British Hypertension Society guidelines for management 2004 (BHS- IV): summary. *BMJ* 2004; 328:634-640.
18. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105-1187
19. DATASUS – www.datasus.gov.br. Estatísticas vitais. Acessado em 23/05/2009.
20. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-2572.
21. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C. et al. Prevalence, awareness and control of systemic arterial hypertension in the State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83(5): 429-433.
22. Matos AC, Ladeia AM. Assessment cardiovascular risk factors in a rural community in the Brazilian State of Bahia. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81(3):297-302.
23. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. 2006. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Hipertensão* 2006; 9(4):126-156
24. Calhoun DA. Use of aldosterone antagonist in resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 387-396.

25. Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F et al. White-coat resistant hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10:11, 1302-1307.
26. Hernandez-delRey R, Armario P, Martin-Baranera M, Sanchez P et al. Target organ damage and cardiovascular risk profile in resistant hypertension. Influence of the white-coat effect. *Blood Press Monit* 1998; 3(6): 331-337.
27. Veglio F, Rabbia F, Riva P, Martini G et al. Ambulatory blood pressure monitoring and clinical characteristics of the true and white-coat resistant hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23:203-211.
28. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36: 594-599.
29. Graves J. Management of difficult-to-control hypertension. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75 (3):278-284.
30. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1786-1792.
31. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR, RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens.* 2005; 18: 619 -626.
32. Yiannakopoulou ECH, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Moutlikalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005; 12: 243-249.
33. Massaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MCJM, Fillipi A et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens.* 2005; 23: 2093 -2100.
34. Cronin CC, Higgins TM, Murphy MB, Ferriss JB. Supervised drug administration in patients with refractory hypertension unmasking noncompliance. *Postgrad Med J* 1997; 73:858, 239-240.
35. Burnier M, Schneider MP, Chioléro A, Stubi CLF, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens* 2001; 19:335-341.

36. Bloch KV, de Melo AN, Nogueira AR. Prevalence of anti-hypertensive treatment adherence in patients with resistant hypertension and validation of three indirect methods for assessing treatment adherence. *Cad Saúde Pública* 2008; 24: 2979-2984.
37. Nuesch R, Schroeder K, Dieterle T, Martina B, Battegay E. Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. *Br Med J* 2001; 323:142-146.
38. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. True resistant hypertension: Is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens* 2005; 18:1534-1540.
39. Salles G, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2008; 168:2340-2346.
40. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL et al.. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension.* 1998; 31:712-718.
41. Textor, SC. Atherosclerotic renal artery stenosis. Overtreated but underrated? *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:656-659.
42. Gonzaga CC, Calhoun DA. 2008 American Heart Association Statement on diagnosis, evaluation, and treatment of resistant hypertension: what should we remember in everyday practice? *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(7-8):396-397.
43. Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease. *Circulation* 2006; 114: 2572-2574.
44. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(5): 607-618.
45. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045-1050.
46. Jansen PM, Boomsma F, van den Meiracker AH; Dutch ARRAT Investigators. Aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism - the Dutch ARRAT Study. *Neth J Med.* 2008; 66:220-228.
47. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2008; 26:613-621.

48. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez- Sanchez et al.. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3266-3281.
49. Kater CE, Biglieri EG. The syndromes of low-renin hypertension: “Separating the wheat from the chaff”. *Arq Bras Endocrinol Matabol* 2004; 48: 674-681.
50. Gordon RD. The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *J Hypertens* 2004; 22:251-255.
51. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes e consequences. *J Hypertens* 2004; 22-863-869.
52. Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2000;357: 953-954.
53. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E et al.. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:877-882.
54. Eide JK, Torjesen PA, Droslum A, Babovic A et al.. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertension* 2004; 22: 2217-2226
55. Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G et al. Comparison of confirmatory tests for diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2618–2623.
56. Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, et al. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16:114–119.
57. Vasan R, Evans JC, Larson MG, Wilson PW et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Eng J Med* 2004; 351: 333-341.
58. Schlaich MP, Klinbeil AU, Jacobi J, Delles C et al. Altered aldosterone response to salt intake and angiotensin II infusion in young normotensive men with parental history of arterial hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 117-124.

59. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation* 2000; 102:2700-2706.
60. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1243-1248.
61. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A et al. Cardiovascular outcome in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168:80-85.
62. Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19:13-18.
63. Strauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T et al. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2006; 19:909-914.
64. Mahmud A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18:50-55.
65. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertension*. 2008; 51:1252-1258.
66. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150: 776-783.
67. Ehrhart-Bornstein M, Arakelyan K, Krug AW, Scherbaum WA, Bornstein SR. Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterona secretion from adrenocortical cells. *Endocr Res* 2004; 30:865-870.
68. Rondinone CM, Rodbard D, Baker ME. Aldosterone differentiation of mouse 3T3-L1 cells into adipocytes. *Endocrinology* 1993; 132:2421-2426.

69. Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, Yao TM et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expressions of adiponectin, peroxisome proliferators-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation* 2008; 117: 2253-2261.
70. Goodfriend TL, Ball DL, Gardner HW. An oxidized derivative of linoleic acid affects aldosterone secretion by adrenal cells in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2002; 67:163-167.
71. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension*. 2004;43:358-363
72. Ogilvie RI, Piafsky KM, Ruedy J. Antihypertensive responses to spironolactone in normal renin hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 525-530.
73. Kreeft JH, Larochelle P, Ogilvie RI. Comparison of clortalidone and spironolactone in low-renin essential hypertension. *Can Med Assoc J* 1983; 128: 31-34.
74. Bell GM, Fananapazir L, Anderton JL. Comparison of single and divided daily dose spironolactone in the control of hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 585-588.
75. Lane DA, Beevers DG. Amiloride 10 mg is less effective than spironolactone 25 mg in patients with hypertension resistant to a multidrug regime including an angiotensin-blocking agent. *J Hypertens*. 2007; 25:2515-2516.
76. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 481-487.
77. Hood SJ, Taylor KP, Ashby MJ, Brown MJ. The spironolactone, amiloride, losartan, and thiazide (SALT) double-blind crossover trial in patients with low-renin hypertension and elevated aldosterone-renin ratio. *Circulation* 2007; 116: 268-275.
78. Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR. Diabetes, impaired glucose tolerance and insulin resistance with diuretics. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl G: 68-71.
79. Jansen PM, Jan Danser AH, Imholz BP, van den Meiracker AH. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 680-691.

80. Gross E, Rothstein M, Dombek S, Juknis HI, Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin- aldosterone system in oligoanuric hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 533-543.
81. Gomez-Sanchez EP. Intracerebroventricular infusion of aldosterone induces hypertension in rats. *Endocrinology* 1986; 18:819-823.
82. Rahmouni K, Sibug RM, De Kloet ER, Barthelmebs M, Grima M, Imbs JL et al. Effects of brain mineralocorticoid receptor blockade on blood pressure and renal functions in DOCA- salt hypertension. *Eur J Pharamacol* 2002; 436: 207-216.
83. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, et al. Effect of spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 574-581.
84. Schiffrin EL, Franks DJ, Gutkowska J. Effect of aldosterone on vascular angiotensin II receptor in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63:1522-1527.
85. Ullian ME, Schelling JR, Linas SL. Aldosterone enhances angiotensin II receptor binding and inositol phosphate responses. *Hypertension* 1992; 20: 67-73.
86. Chai W, Garrelds IM, de Vries R, Batenburg WW et al. Nongenomic effects of aldosterone in the human heart: interaction with angiotensin II. *Hypertension* 2005; 46:701-706.
87. London GM. Role of arterial wall properties in the pathogenesis of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 19S- 22S.
88. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236-1241.
89. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression.. *J Endocrinol* 1981; 91: 457-465.
90. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L et al. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin- aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004; 47:1936-1939.

91. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 486-492.
92. Corvol P, Michaud A, Menard J, Freifeld M et al. Antiandrogenic effect of spironolactones: mechanism of action. *Endocrinology* 1975; 97:52-58.
93. Rose LI, Underwood RH, Newmark SR, Kisch ES, Williams GH, Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. *Ann Intern Med* 1977; 87:398-403.
94. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope LM et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol*; 2004; 93: 990-996.
95. Piit B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F et al. Effects of eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831-1838.
96. Tamirisa KP, Aaronson KD, Koelling TM. Spironolactone- induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 971-978.
97. Verhamme K, Mosis G, Dieleman J, Stricker B et al.. Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333:330.
98. Nogueira AR, Bloch KV. Screening for primary aldosteronism in a cohort of Brazilian patients with resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10:619-623.
99. Jones CR, Taylor K, Chowienczyk P, Poston L et al. A validation of the Mobil O Graph (version 12) ambulatory blood pressure monitor. *Blood Press Monit*. 2000; 5:233-238
100. IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, II Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial (IV MAPA / II MRPA). *Arq. Bras. Cardiol* 2005; 85, Suplemento II.
101. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
102. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P et al.. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26:485-490.

103. Schiffrin EL. Effects of aldosterone in the vasculature. *Hypertension* 2006; 47: 312-318.
104. Kidambi S, Kotchen GM, Grim CE, Raff H, et al. Association of adrenal steroids with hypertension and metabolic syndrome in blacks. *Hypertension* 2007; 49: 704 -711.
105. Pickering TG. Arterial stiffness as a cause of resistant hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9:390-395.
106. Mosso LM, Carvajal CA, Maiz A, Ortiz EH et al. A possible association between primary aldosteronism and a lower β -cell function. *J Hypertens.* 2007; 25: 2125-2130.
107. Bochud M, Nussberger J, Bovet P, Maillard MR et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2006; 48: 239-245.
108. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 454-459.
109. Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, Agostinelli L et al.. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study. *J Hypertens.* 2007; 25: 177-186.
110. Pimenta E, Calhoun DA. Aldosterone and metabolic dysfunction: an unresolved issue. *Hypertension* 2009; 53: 585-586.
111. Pausova Z. From big fat cells to high BP: a pathway to obesity-associated hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:173-178.
112. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens.* 2007; 25:747-750.
113. Laumonier-Zepter V, Rotthoff T, Ansurudeen I, Kopprasch S et al. Increased aldosterone/renin quotient in obese hypertensive women: a novel role for low-density lipoproteins? *Horm Met Res* 2006; 38:471-475.

Anexo I

Circulation

Circulation

Efficacy of Spironolactone Therapy in Patients with True Resistant Hypertension
Fabio de Souza, Elizabeth Silaid Muxfeldt, Roberto Fiszman, and Gil Salles
CIRCULATIONAHA/2009/886853

This information is current as of June 14, 2009

Disclaimer: The manuscript and its contents are confidential, intended for journal review purposes only, and not to be further disclosed.
Downloaded from <http://submit-circ.ahajournals.org> on June 14, 2009

Title Page

Title: Efficacy of Spironolactone Therapy in Patients with True Resistant Hypertension.

Short Title: de Souza et al. Spironolactone in Resistant Hypertension

Authors: Fabio de Souza, MD; Elizabeth S Muxfeldt, MD, PhD; Roberto Fiszman, MD; Gil

F Salles, MD, PhD

Affiliation: Hypertension Program, University Hospital Clementino Fraga Filho, Medical School, Federal University of Rio de Janeiro.

Corresponding Author: Fabio de Souza

Address: Rua Cinco de Julho, n. 63 /504, Copacabana,

Rio de Janeiro – RJ, Brazil. CEP: 22051-030

Tel: 55 21 25497676 Fax: 55 21 25622514

E-mail: fabiosouz@ufrj.br

Word count: 5254

Journal Subject Code: [193] Hypertension Clinical studies

[118] Cardiovascular pharmacology

Abstract

Background: The efficacy of spironolactone in resistant hypertension (RH) management is unclear. The aim of this prospective trial was to evaluate the anti-hypertensive effect of spironolactone in patients with true RH diagnosed by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Methods and Results: One-hundred seventy-five patients had clinical and complementary exams obtained at baseline and received spironolactone in doses of 25-100mg/day. A second ABPM was performed after a median interval of 7 months. Paired Student *t* test was used to assess differences in BP before and during spironolactone administration and multivariate analysis adjusted for age, gender, and number of anti-hypertensive drugs to assess the predictors of a satisfactory BP response. There were mean reductions of 16 and 9mmHg, respectively in 24-hour SBP and DBP (95% CIs: 13-18 and 7-10mmHg, respectively, $p < 0.001$). Office SBP and DBP also decreased (14 and 7mmHg). Controlled ambulatory BP was reached in 48% of patients. Factors associated with a better response were a higher waist circumference and lower aortic pulse wave velocity and serum potassium. No association with plasma aldosterone or aldosterone-to-renin ratio was found. Adverse effects of spironolactone were observed in 13 patients (7.4%), resulting in discontinuation of the drug in 11 patients. A third ABPM performed in 78 patients after a median of 15 months confirmed the persistence of spironolactone effect.

Conclusions: Spironolactone administration to true RH patients is safe and effective in decreasing BPs, especially in those with abdominal obesity and lower arterial stiffness. Its addition to anti-hypertensive regimen as fourth or fifth drug is recommended.

Key words: Ambulatory blood pressure monitoring; Resistant hypertension; Spironolactone.

Resistant hypertension (RH) is a common clinical condition defined as the failure to control office blood pressure (BP) despite an optimal treatment with at least three antihypertensive drugs in full dosages, always including a diuretic.¹ Previous surveys have shown prevalence ranges from 10% to almost 30%.¹⁻³ Although there is no consensus about the better therapeutic scheme for RH patients, in general, for obvious reasons, diuretics, angiotensin-blocking agents, calcium-channel blockers, and beta-blockers are used as the first line choices. However, there is a lack of evidence about the optimal choice of fourth or fifth line anti-hypertensive drug, and in this context there has been increasing interest in the role of aldosterone antagonists, particularly spironolactone.

The efficacy and safety of spironolactone in reducing BP have already been demonstrated before.⁴ Over the past 15 years, after many reports had suggested that primary hyperaldosteronism is probably more common than it was previously regarded,⁵⁻⁸ several studies have been dedicated to evaluate spironolactone effect in patients with refractoriness to treatment, most demonstrating that low-dose spironolactone actually provides BP reduction in subjects with RH with or without underlying hyperaldosteronism.⁹⁻¹⁴ However, many of these studies evaluated a small number of patients,^{10,12-14} some included patients that did not fulfill criteria for RH mainly because of not using diuretics,^{9-11,14} and in most of them only office BP was assessed.⁹⁻¹³ By doing so, the white-coat effect, which underlies resistant to anti-hypertensive treatment in up to 40% of adherent RH patients,¹⁵ was neglected. Because of this, ambulatory BP monitoring (ABPM) is mandatory in RH patients to diagnose true or white-coat RH.¹⁵

Therefore, the objective of this prospective open trial was to evaluate the anti-hypertensive effect of spironolactone in patients with true RH, confirmed and followed-up by ABPM. We also aimed to investigate and identify factors that are related to a better anti-

hypertensive response, particularly the association with aldosterone excess laboratory measurements.

Methods

Patients and baseline and follow-up procedures

We conducted an open observational trial on the use of spironolactone in the management of patients with true RH. Two-hundred and thirty-six patients with RH were evaluated between April 2007 and September 2008 in the hypertension outpatient clinic of our University Hospital. All of the participants gave written informed consent, and the local Research Ethics Committee had previously approved the study protocol. The enrollment criteria, baseline protocol, and diagnostic definitions have been detailed previously.¹⁵⁻¹⁷ In brief, all hypertensive patients referred who fulfilled the criteria for RH (office BP \geq 140/90 mmHg, using \geq 3 antihypertensive drugs in full dosages, always including a diuretic, and considered at least moderately adherent using a standard validated questionnaire¹⁸) were submitted to a standard protocol that included a complete clinical examination (with particular attention to the presence of cardiovascular risk factors and target-organ damage), a laboratory evaluation, standard 12-lead electrocardiography, 2-dimensional echocardiography, 24-hour ABPM, and carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) measurement.

Office BP was measured twice, with patients in the sitting position, using a digital blood pressure monitor Omron HEM-907 XL with a suitably sized cuff and the BP considered was the mean between the 2 readings.¹⁹ Echocardiographic left ventricular mass was calculated by the Devereux formula²⁰ and indexed to body surface area (LVMI). Left ventricular hypertrophy was defined as LVMI $>$ 125 g/m² in men and $>$ 110 g/m² in women. The ABPM was recorded using Mobil-O-Graph (version 12, Dynamapa, Cardios, São Paulo,

Brazil) equipment, approved by the British Society of Hypertension.²¹ All patients used their prescribed anti-hypertensive medications during ABPM. A reading was taken every 15 minutes throughout the day and every 30 minutes at night. Variables evaluated were mean 24-hour, daytime and nighttime systolic (SBP) and diastolic BP (DBP). The nighttime period was ascertained for each individual patient from registered diaries and personal interviews. After ABPM, patients were classified as true uncontrolled RH if either mean daytime BP $\geq 135/85$ mmHg or nighttime BP $\geq 120/70$ mmHg. Carotid-femoral (aortic) PWV was measured in the morning just after the ABPM examination with the Complior equipment (Artech-Medical, Paris, France), previously validated.²² Its methods have been detailed before.¹⁷ Three consecutive measurements were performed and the mean value was used.

Laboratory evaluation included serum lipids, glucose, electrolytes, and creatinine after an overnight fasting. A baseline serum creatinine >132 $\mu\text{mol/L}$ or potassium >5.5 mmol/L were exclusion criteria to this study. Plasma aldosterone concentration (PAC), plasma renin activity (PRA), and aldosterone-to-renin ratio (ARR) were obtained according to a protocol previously reported.²³ For calculation of ARR, PRA was corrected to 0.5 ng/mL/h when less than this value. Patients with $\text{ARR} \geq 30$, unilateral adrenal alterations in abdominal CT-scan, and a non-suppressible PAC following saline infusion test were identified as having surgical curable subtype of primary aldosteronism (aldosterone-producing adenoma) and were not included in this study.

Figure 1 outlines the flow chart of the study. Spironolactone was initiated at a dose of 25 to 50 mg/day to patients with true RH on first ABPM. Follow-up visits were at 2, 4, and 6 months after spironolactone beginning, and included assessment of tolerance to treatment, office BP measurements, and serum creatinine and potassium evaluation. If it was well tolerated, the dosage could be titrated up to 50 or 100 mg during this period and then a second ABPM was performed (after a median of 7 months). A third ABPM was performed in

a sub-sample of enrolled patients, 6 to 12 months after the second one to evaluate the persistence of spironolactone anti-hypertensive effect.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS version 13.0 package (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Continuous variables are described as means (SDs) if normally distributed and as medians (interquartile range) if asymmetrically distributed. A paired Student *t* test was used to assess differences in office and ambulatory BPs before and after spironolactone administration on an intention-to-treat basis. Ambulatory BP response to spironolactone was also evaluated as the percentage change from baseline values [(first BP – second BP / first BP) x 100] and considered satisfactory if >10%, separately for SBP and DBP. Unpaired *t* test, Mann-Whitney test and χ^2 test were used, when adequate, to compare patients with satisfactory and unsatisfactory BP responses to spironolactone. Finally, to assess the predictors of a satisfactory BP response, both a multiple linear regression (with continuous percentage BP reduction as the dependent variable) and a multivariate logistic regression (with percentage BP reduction >10% as the dependent variable) were performed. Both analyses were further adjusted for age, gender and number of anti-hypertensive drugs in use at baseline. A probability value <0.05 was considered to be statistically significant.

The authors had full access to the data and take responsibility for its integrity. All authors have read and agree to the manuscript as written.

Results

A total of 175 subjects (75%) had a diagnosis of true RH and received spironolactone according to protocol. Table 1 outlines the baseline characteristics of these patients, 72% were women and age ranged from 37 to 93 years. A second ABPM was performed between 3 and 9 months (median 7 months) after the first one and 173 patients were included in this

analysis (Figure 1). The median spironolactone dose was 50 mg (range: 25-100 mg). The median number of antihypertensive drugs were 4 (range: 3-6) before spironolactone, meaning that spironolactone was the median fifth drug added to anti-hypertensive therapy.

Figure 2 shows the graphic representation of office and ambulatory SBP and DBP before and during spironolactone use. Mean (SD) 24-hour BP fell from 149 (14) / 86 (11) mmHg to 133 (17) / 77 (12) mmHg. The mean decrease in 24-hour SBP and DBP was 16 mmHg (95%CI: 13-18 mmHg) and 9 mmHg (95%CI: 7-10 mmHg), respectively. These figures correspond to mean relative reductions of 10.2% for SBP and 9.5% for DBP. Office BPs also decreased a mean of 14 mmHg (95%CI: 9-18 mmHg) in SBP and 7 mmHg (95%CI: 4-9 mmHg) in DBP. Analyses of daytime and nighttime BPs showed comparable BP reductions. All comparisons between BP levels before and during spironolactone use were significant ($p < 0.001$). Controlled ambulatory BP (daytime BP $< 135/85$ mmHg) was reached in 48% of patients.

Table 2 shows the characteristics of patients with satisfactory ($>10\%$) and unsatisfactory BP responses to spironolactone. A satisfactory SBP response was related to higher waist circumference and lower aortic PWV than those with unsatisfactory responses. There was also a trend towards a greater body mass index and lower serum potassium in those patients. No difference in PAC, PRA, and ARR was observed between patients with satisfactory and unsatisfactory responses to spironolactone.

Table 3 shows the results of multiple linear regression for the independent correlates to SBP response to spironolactone. A higher waist circumference, a lower aortic stiffness, and a lower serum potassium were the covariates independently associated with a greater SBP reduction during spironolactone use. Table 4 shows the independent predictors of a satisfactory (higher than 10%) SBP response to spironolactone. Again, a higher waist circumference and a lower aortic PWV were the predictors of a satisfactory anti-hypertensive

effect of spironolactone. The same analysis performed for the DBP response provided no significant associations.

A third ABPM was performed in 78 patients a median of 8 months after the second one. The median dose of spironolactone, as well as the median number of anti-hypertensive drugs in use, in this third ABPM was equal to that in the second ABPM. There were no differences in ambulatory BPs between the second and third ABPM examinations, confirming the persistence of the anti-hypertensive effect of spironolactone over a median of 15 months of use (interquartile range: 13-20 months).

Adverse Effects

During follow-up, 13 patients (7.4%) had adverse effects attributed to spironolactone. Gynecomastia or breast discomfort occurred in 7 subjects (4%), resulting in discontinuation in 6 (3.4%): 3 men with gynecomastia, 1 man and 2 women with breast discomfort. Two of these patients discontinued spironolactone in the first 2 months and did not perform the second ABPM (Figure 1). One man (0.6%) interrupted spironolactone because of libido reduction. Biochemical abnormalities were observed in 5 patients (2.8%) in whom 4 (2.3%) required withdrawal of the drug: 2 patients because of acute worsening of renal function (serum creatinine ≥ 177 $\mu\text{mol/L}$ or doubling from baseline values) and 2 because of asymptomatic hyperkalemia (serum potassium > 5.5 mmol/L); one patient (0.6%) had normalization of serum potassium after decrease in spironolactone dosage.

Discussion

This prospective trial has some important findings. First, it confirms that spironolactone is effective in reducing office and ambulatory BPs in patients with true RH. As far as we know, this is the first study in which true RH was systematically established and followed-up by ABPM. Second, it demonstrates that spironolactone administration is

relatively safe and that its BP lowering effect is persistent over at least a 15-18 months interval. And third, it shows that the presence of an increased waist circumference and a lower aortic stiffness were the predictors of a higher BP reduction during spironolactone treatment, whereas neither PAC nor ARR influenced the BP response to spironolactone.

Many authors⁹⁻¹³ reported the impact of spironolactone in RH treatment but none of them evaluated this effect on ambulatory BP. A prospective study¹² evaluated office BP response to low-dose (12.5-50 mg) spironolactone in 76 RH patients taking an average of 4 antihypertensive drugs, all of them receiving a diuretic and a renin-angiotensin system (RAS) inhibitor, and at the same time investigated hyperaldosteronism based on a suppressed renin activity and high urinary aldosterone excretion. They reported an important decrease in office BP after 6 weeks of treatment (21 mm Hg in SBP and 10 mmHg in DBP) and persistence of this effect up to the sixth month of follow-up. Similar to our results, spironolactone effect was considered additive to the use of diuretics (100% of our patients) and RAS inhibitors (94% of our patients) and the decrease of BP was similar in subjects with or without hyperaldosteronism. This report increased the interest for studying the aldosterone receptor blockade in RH irrespective of hyperaldosteronism evaluation. Another open observational study in RH patients,¹¹ concluded that spironolactone at a low dosage is an effective add-on drug to a regimen that already included a RAS inhibitor. A recent study¹³ also demonstrated significant reduction in office SBP and DBP (29 mmHg and 12 mmHg, respectively) in 95 RH patients, who received low-dose spironolactone; 38% of them achieved the goal of BP control after 4-months of follow-up, and higher initial SBP and diabetes were predictors of a worse response. There is only one survey¹⁴ that evaluated the effect of the addition of spironolactone based on ambulatory BP as ours, but not specifically in RH. This study evaluated only 25 patients with uncontrolled hypertension (high BP despite the use of at least two other anti-hypertensive drugs) after a very short follow-up of only 1 month.

Other authors⁹⁻¹¹ reported the impact of spironolactone in resistant hypertension treatment but the patient population was poorly characterized. The largest study, derived from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – BP Lowering Arm (ASCOT – BPLA)⁹ demonstrated a mean reduction of 22 mmHg in the SBP and 9.5 mmHg in DBP in 1411 participants evaluated in whom low-dose spironolactone was introduced as a fourth drug. Nevertheless, patients originally from the amlodipine-perindopril based regimen were not receiving diuretics in their therapeutic schemes, so they could not be considered RH patients.¹ Furthermore, in this study only office BP was assessed. The only variables that appeared to weakly predict a better response were a lower baseline HDL-cholesterol, a lower baseline serum potassium and its rise during treatment. A retrospective study¹⁰ showed in an uncontrolled hypertension population, that the BP reduction in 42 patients receiving spironolactone was greater than the observed reduction in 298 patients on a standard add-on treatment (23.2 / 7.6 mmHg vs. 12.5 / 5.8 mmHg, respectively), and this better response was correlated with lower baseline serum potassium levels. We also showed that serum potassium levels were independently and inversely correlated with the SBP response to spironolactone when analyzed as a continuous variable (Table 3), but not when response was categorized (Table 4).

To discuss our findings related to aortic PWV measurements, it is opportune to remember that aldosterone and arterial stiffness are linked²⁴⁻²⁶ and that its effects on vasculature have already been reported.²⁷ Arterial stiffness is an important determinant of systolic hypertension²⁸ and an independent predictor of mortality in hypertensive patients.²⁹ Aldosterone is related to vascular damage and its blockade has already demonstrated to decrease aortic PWV.^{24, 25} We did not evaluate the prospective effect of spironolactone on aortic PWV, and our results allow us only to affirm that spironolactone was more effective in decreasing SBP in patients with baseline lower aortic stiffness. The patients were enrolled

from a large cohort of RH patients followed-up for up to 9 years,¹⁶ hence we believe that the better response occurred in those who had a less grade of established aortic wall fibrosis.³⁰

The link between elevated plasma aldosterone levels and the metabolic syndrome and its single components, especially abdominal obesity, is well established.³¹⁻³⁷ In spite of failing to reveal, as other study also did,¹² any correlation between PAC or ARR and spironolactone response, we demonstrated that a higher waist circumference was one of the predictors of a greater SBP reduction following spironolactone use; thus supporting the relationship between obesity and potential aldosterone excess. It was suggested that obesity-associated hypertension may be causally related to the accumulation of “dysfunctional” adipose tissue, which may induce activation of the sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone systems and oxidative stress, causing obesity-associated hypertension and even hyperaldosteronism.^{38,39} Other authors⁴⁰⁻⁴² have reported interesting researches about obesity and renin-independent stimulation of adrenal aldosterone secretion. One of them⁴¹ suggested that other aldosterone secretagogues originating from adipocytes may be operative in overweight-obese patients. Indeed, there is increasing evidence indicating the role of fat tissue, especially abdominal, as the main cause of increased aldosterone production in obesity. An oxidized derivative of linoleic acid, the most common polyunsaturated fatty acid in humans, was demonstrated to be a potent stimulant to aldosterone secretion. Its levels were correlated with aldosterone levels and also with measures of metabolic syndrome in black subjects, suggesting its involvement in the stimulation of aldosterone secretion in obese patients.⁴² Whether this mechanism is involved and how much it is important in resistant hypertension, has not been established yet. Further studies are necessary to clarify if aldosterone-blockade in RH is more important in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome, perhaps independently of traditional measurements of aldosterone excess.

We showed that spironolactone at low doses was safe and well tolerated, as only 11 patients (6.3%) stopped the drug during the follow-up due to adverse effects. In clinical practice, there is a reluctance to use spironolactone in men because of its oestrogenic side effects.^{4,9,39} Actually, we included 48 male patients in our study and 5 (10.5%) presented gynecomastia (3), breast discomfort (1), or libido reduction (1). The rate of adverse effects observed in the present study was similar to that reported previously.^{4,9,13,24,39}

This study has some limitations that warrant discussion. The major one is that it is an open observational trial and not a randomized, placebo-controlled clinical trial. However, the difficulties, including ethical issues, of treating such high risk RH patients with placebo are clear, and, as far as we know, such clinical trial has never been performed nor it is being actually planned. Although this study enrolled the largest reported group of true RH patients, our sample size may have been small to detect some associations between BP response to spironolactone and patients baseline characteristics. Particularly, the absence of correlation between measurements of aldosterone excess and spironolactone-induced BP reduction should be faced with caution.

In conclusion, we strongly recommend the use of low-dose spironolactone as fourth or fifth drug in true RH management for decreasing office and ambulatory BPs, especially in those with abdominal obesity and lower aortic stiffness. Indeed, these findings provide a rationale for the designing of a large multicenter randomized double-blinded trial to confirm the efficacy and safety of spironolactone use in resistant hypertension.

Funding Sources: This study was supported by a grant from PETROBRAS-FINEP, and Dr G Salles has research grants from the Brazilian National Research Council (CNPq) and from the Research Support Foundation of Rio de Janeiro State (FAPERJ).

Disclosures: None.

References

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Pressure Research. *Circulation*. 2008;117:e510-e526.
2. Muxfeldt ES, Nogueira AR, Salles GF, Bloch KV. Demographic and clinical characteristics of hipertensive patients in the internal medicine outpatient clinic of a university hospital in Rio de Janeiro. *São Paulo Med J*. 2004;122:87-93.
3. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT Jr, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2002;4:393-404.
4. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, Corvol P, Menard J. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1987;60:820-825.
5. Gordon RD, Ziesak MD, Tunny TJ, Stowasser M, Klemm SA. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993;20:296-298.
6. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994;21:315-318.

7. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40:892-896.
8. Sartori M, Calò LA, Mascagna V, Realdi A, Macchini L, Ciccariello L, De Toni R, Cattelan F, Pessina AC, Semplicini A. Aldosterone and refractory hypertension: a prospective cohort study. *Am J Hypertens*. 2006;19:373-379.
9. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;49:839-845.
10. Sharabi Y, Adler E, Shamis A, Nussinovitch N, Markovitz A, Grossman E. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19:750-755.
11. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens*. 2007;25:891-894.
12. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:925-930.
13. Rodilla E, Costa JA, Pérez-Lahiguera F, González C, Pascual JM. Spironolactone in patients with resistant hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:406-411.
14. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertension*. 2002;15:333-339.
15. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit*. 2003;8:181-5.

16. Salles G, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2008;168:2340-2346.
17. Muxfeldt ES, Fiszman R, Castelpoggi CH, Salles GF. Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: which correlates better with arterial stiffness in resistant hypertension? *Hypertens Res.* 2008;31:607-613.
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74
19. JNC 7 – complete version. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-1252.
20. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977;55:613-618.
21. Jones CR, Taylor K, Chowienczyk P, Poston L, Shennan AH. A validation of the Mobil O Graph (version 12) ambulatory blood pressure monitor. *Blood Press Monit.* 2000;5:233-238.
22. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity: validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995;26:485-490
23. Nogueira AR, Bloch KV. Screening for primary aldosteronism in a cohort of Brazilian patients with resistant hypertension. *J Clin Hypertens.* 2008;10:619-623.
24. Jansen PM, Danser AH, Imholz BP, van den Meiracker AH. Aldosterone- receptor antagonism in hypertension. *J Hypertens.* 2009;27:680-691.
25. Mahmud A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18:50-55.

26. Strauch B, Petrak O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimsky J Jr. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19:909-914.
27. Schiffrin EL. Effects of aldosterone in the vasculature. *Hypertension*. 2006;47:312 - 318.
28. London GM. Role of arterial wall properties in the pathogenesis of systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:19S- 22S.
29. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Dulcimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-1241.
30. Pickering TG. Arterial stiffness as a cause of resistant hypertension? *J Clin Hypertens*. 2007;9:390-395.
31. Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, Raff H, Mao J, Singh RJ, Kotchen TA. Association of adrenal steroids with hypertension and metabolic syndrome in blacks. *Hypertension*. 2007;49:704-711.
32. Mosso LM, Carvajal CA, Maiz A, Ortiz EH, Castillo CR, Artigas RA, Fardella CE. A possible association between primary aldosteronism and a lower β -cell function. *J Hypertens*. 2007;25:2125-2130.
33. Bochud M, Nussberger J, Bovet P, Maillard MR, Elston RC, Paccaud F, Shamlaye C, Burnier M. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2006;48:239-245.
34. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:454-459.

35. Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, Agostinelli L, Mantero F, Rilli S, Boscaro M. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study. *J Hypertens*. 2007;25:177-186.
36. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertension*. 2008; 51:1252-1258.
37. Pimenta E, Calhoun DA. Aldosterone and metabolic dysfunction: an unresolved issue. *Hypertension*. 2009; 53: 585-586.
38. Pausova Z. From big fat cells to high BP: a pathway to obesity-associated hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:173-178.
39. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:747-75.
40. Laumonier-Zepter V, Rotthoff T, Ansurudeen I, Kopprasch S, Scherbaum WA, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. Increased aldosterone/renin quotient in obese hypertensive women: a novel role for low-density lipoproteins? *Horm Met Res*. 2006;38:471-475.
41. Goodfriend TL, Ball DL, Gardner HW. An oxidized derivative of linoleic acid affects aldosterone secretion by adrenal cells in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2002;67:163-167.
42. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension*. 2004;43:358-363.

Figure Legends

Figure 1: The flow chart of the study.

Figure 2: Box-plot graphic representation of office and ambulatory systolic (upper panel) and diastolic (lower panel) blood pressure before (clear box) and during (dark box) spironolactone use.

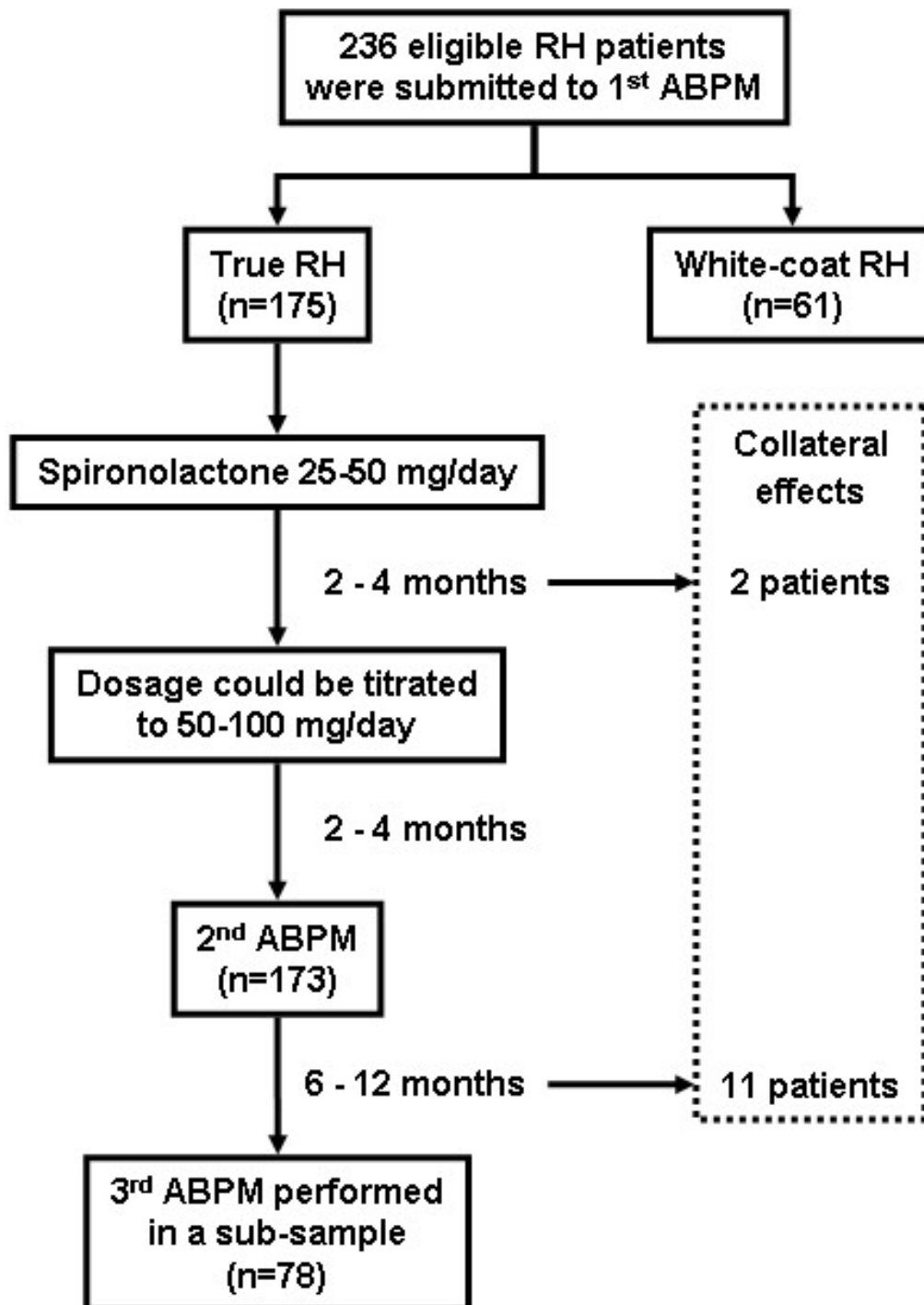


Figure 1

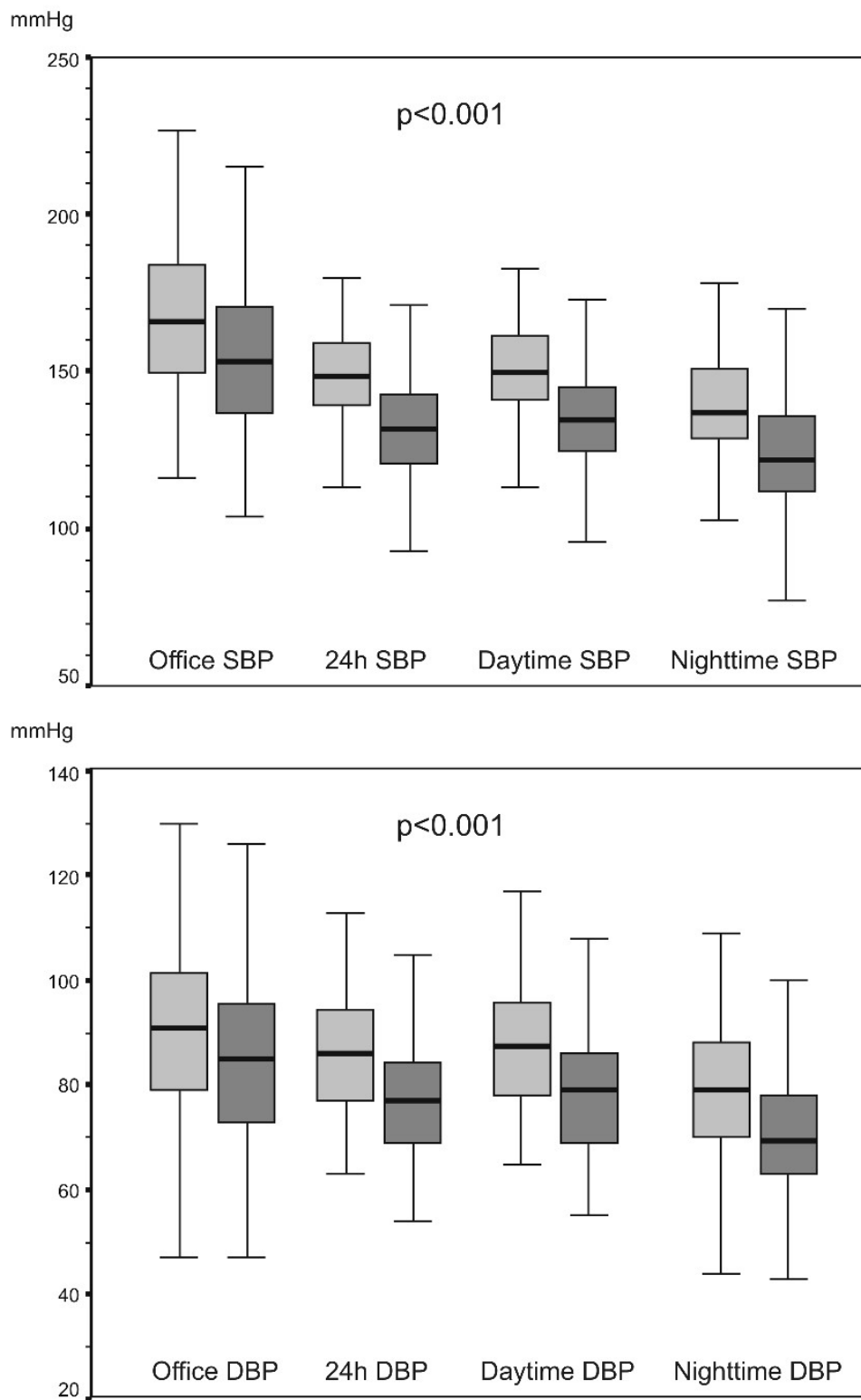
**Figure 2**

Table 1: Baseline characteristics of all patients with true resistant hypertension studied (n = 175).

<i>Characteristics</i>	<i>Values*</i>
Gender, % female	72.4
Age, years	62 (10)
Waist circumference, cm	100 (11)
BMI, Kg/m ²	30.2 (5.1)
Diabetes, %	33.1
Current smoking, %	9.9
Physical inactivity, %	69.2
Dyslipidemia, %	85.5
Previous cardiovascular diseases, %	51.7
Antihypertensive drugs, number.	4 (3-5)
ACE inhibitors/AR blockers, %	94
Beta-blockers, %	85
Calcium channel blockers, %	71
Direct vasodilators, %	46
Central alfa-agonists, %	23
Systolic BP, mmHg	
Office	169 (27)
24 hours	149 (14)
Daytime	151 (15)
Nighttime	139 (18)
Diastolic BP, mmHg	
Office	92 (18)
24 hour	86 (11)
Daytime	88 (12)
Nighttime	79 (12)
Echocardiographic LVH, %	75.6
Aortic PWV, m/s	10.4 (2.0)
Laboratory variables	
Serum potassium, mEq/L	4.2 (0.5)
Serum creatinine, µmol/L	70 (61-88)
Plasma Aldosterone, ng/dL	11.7 (7.8-16.4)
PRA , ng/mL/h	0.9 (0.3-3.3)
Plasma Aldosterone / PRA (or ARR) [†]	10.3 (3.0-26.0)
Glucose , mmol/L	6.8 (2.9)
Total cholesterol, mmol/L	5.3 (1.1)
HDL cholesterol, mmol/L	1.2 (0.3)
Microalbuminuria (mg/24h)	9.8 (5.8-19.1)

Abbreviations: BMI, body mass index; ACE, angiotensin-converting enzyme; AR, angiotensin II receptor; BP, blood pressure; LVH, left ventricular hypertrophy; PWV, pulse wave velocity; PRA, plasma renin activity; ARR, plasma aldosterone /plasma renin activity ratio; HDL, high-density lipoprotein.

* Values are mean (SD) or proportions, except for serum creatinine, Aldosterone, PRA, Aldosterone–renin ratio (ARR) and microalbuminuria that are median (interquartile range).

[†] Values of PRA < 0.5 ng/mL/h were considered equal to 0.5 ng/mL/h to calculate ARR.

Table 2: Bivariate comparisons of baseline characteristics between patients with satisfactory (>10%) and unsatisfactory BP responses (≤10%) to spironolactone.

<i>Characteristics</i>	<i>SBP response</i>		<i>P-value</i>	<i>DBP response</i>		<i>P-value</i>
	≤ 10 %	> 10%		≤ 10%	> 10%	
Gender, % female	71.6	72.8	0.86	76.7	67.5	0.23
Age, years	62 (11)	61 (9)	0.30	62 (10)	61 (10)	0.30
Waist Circumference, cm	98 (12)	102 (10)	0.04	99 (11)	102 (11)	0.05
BMI, Kg/m ²	29.5 (5.0)	30.9 (5.1)	0.08	30.0 (4.9)	30.6 (5.3)	0.37
Diabetes, %	28.4	36.3	0.33	33.3	31.7	0.87
Current smoking, %	11.1	8.8	0.62	11.1	8.5	0.62
Physical inactivity, %	66.7	71.4	0.51	67.8	70.7	0.74
Dyslipidemia,%	86.3	84.9	0.83	85.1	86.1	1.00
Previous cardiovascular diseases, %	51.9	51.1	0.99	52.2	50.6	0.88
Anti-hypertensive drugs, No.	4 (3-5)	4 (3-5)	0.39	4 (3-5)	4 (3-5)	0.48
Echocardiographic LVH, %	75.3	75.9	0.99	76.3	75.0	0.99
Aortic PWV, m/s	10.8 (2.1)	10.0 (1.9)	0.03	10.6 (2.1)	10.2 (2.0)	0.12
Serum potassium, mEq/L	4.3 (0.5)	4.1 (0.5)	0.09	4.2 (0.5)	4.1 (0.4)	0.24
Serum creatinine, μmol/L	71 (62-88)	71 (62-88)	0.27	71 (62-88)	71 (62-88)	0.93
Plasma Aldosterone, ng/dL	12.0 (8.0-16.0)	11.6 (7.1-18.0)	0.63	11.0 (7.5-15.6)	12.6 (9.1-18.3)	0.13
PRA, ng/mL/h	1.0 (0.3-3.0)	0.7 (0.3-3.7)	0.82	1.3 (0.3-2.9)	0.7 (0.4-2.8)	0.54
ARR	10.4 (4.4-23.0)	10.2 (2.3-27.0)	0.46	10.0 (3.8-21.3)	13.1 (2.7-32.1)	0.12
Glucose, mmol/L	6.7 (3.2)	6.8 (2.6)	0.86	6.9 (3.1)	6.7 (2.6)	0.66
Total cholesterol, mmol/L	5.3 (1.1)	5.3 (1.2)	0.98	5.3 (1.0)	5.4 (1.2)	0.45
HDL cholesterol, mmol/L	1.1 (0.3)	1.2 (0.4)	0.39	1.2 (0.3)	1.2 (0.4)	0.30
Microalbuminuria, mg/24h	10.5 (5.6-18.5)	8.6 (5.9-20.0)	0.94	10.3 (5.8-18.0)	9.6 (5.7-26.9)	0.70

Values are as in Table 1 means (SD) or medians (interquartile range), and proportions.

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; LVH, left ventricular hypertrophy; PWV, pulse wave velocity; PRA, plasma renin activity; ARR, plasma aldosterone /plasma renin activity ratio; HDL, high- density lipoprotein.

Table 3: Results of multiple linear regression analysis (dependent variable: relative percentage SBP decrease during spironolactone administration).

<i>Covariates</i>	<i>B coefficient (SE)</i>	<i>Partial correlation</i>	<i>P-value</i>
Waist Circumference (5 cm)	0.97 (0.38)	0.19	0.013
Aortic PWV (1 m/s)	- 0.99 (0.44)	- 0.17	0.026
Potassium (1 mmol/L)	-3.52 (1.73)	- 0.15	0.044
Gender (1= male, 2= female)	1.79 (1.84)	0.08	0.33
Age (1 year)	0.02 (0.09)	0.02	0.78
Number of anti-hypertensive drugs	-0.87 (0.88)	-0.08	0.32

Abbreviations: SE, standard error; PWV, pulse wave velocity.

Table 4: Results of multivariate logistic regression (dependent variable: satisfactory [$>10\%$] SBP response to spironolactone).

<i>Variables</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>95% CI</i>	<i>P-value</i>
Waist Circumference (5cm increment)	1.20	1.03 – 1.41	0.019
Aortic PWV (1m/s decrement)	1.23	1.03 – 1.47	0.021
Potassium (1mEq/L decrement)	1.60	0.80 – 3.16	0.18
Gender (female)	1.37	0.67 – 2.86	0.39
Age (1year increment)	1.00	0.97 – 1.03	0.82
Number of anti-hypertensive drugs	1.00	0.77 – 1.54	0.60

Abbreviation: CI, confidence interval; PWV, pulse wave velocity.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)