

SAMIRA UBAID GIRIOLI

**HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE:
Papel da aldosterona e o efeito de seu antagonista
espironolactona no remodelamento cardiovascular
e função endotelial**

CAMPINAS

Unicamp

2009

SAMIRA UBAID GIRIOLI

**HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE:
Papel da aldosterona e o efeito de seu antagonista
espironolactona no remodelamento cardiovascular
e função endotelial**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção do título de Doutor em
Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

CAMPINAS

Unicamp

2009

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8^a / 6044

G443h Girioli, Samira Ubaid
Hipertensão arterial resistente: Papel da aldosterona e o efeito de seu antagonista espironolactona no remodelamento cardiovascular e função endotelial / Samira Ubaid Girioli. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientador : Heitor Moreno Júnior
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipertensão. 2. Aldosterona. 3. Endotélio. 4. Espironolactona. I. Moreno Junior, Heitor. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : Resistant hypertension: Aldosterone role and its antagonist effect spironolactone in cardiovascular remodeling and endothelial function

Keywords: • Hypertension
• Aldosterone
• Endothelium
• Spironolactone

Titulação: Doutor em Farmacologia

Banca examinadora:

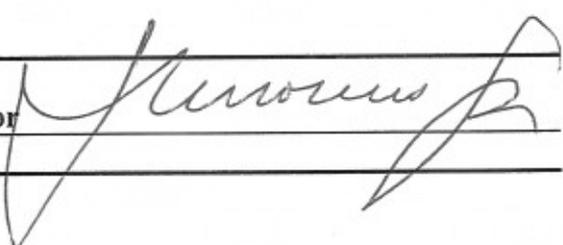
Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior
Prof. Dr. Celso Amodeo
Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes
Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho
Prof. Dr. Márcio Jansen de Oliveira Figueiredo

Data da defesa: 22 - 01- 2009

Banca examinadora de Tese de Doutorado

Samira Ubaid Girioli

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Heitor Moreno Júnior



Membros:

Professor (a) Doutor (a) Celso Amodeo

Professor (a) Doutor (a) Heno Ferreira Lopes

Professor (a) Doutor (a) Márcio Jansen de Oliveira Figueiredo

Professor (a) Doutor (a) Otávio Rizzi Coelho

Curso de pós-graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 22/01/2009

Dedico

*Ao meu esposo,
João Carlos Girioli,
pelo incentivo incondicional,
dedicação e
paciência.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Heitor Moreno Jr**, pela confiança depositada em mim para a realização deste trabalho. Pelo incentivo, ensinamento e compreensão nos momentos mais difíceis.

Ao **Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo**, meu colega de profissão e companheiro de doutorado, por sua inestimável sabedoria e paciência em ensinar as técnicas de realização de exames e auxílio no cuidado dos pacientes e voluntários do ambulatório, sem o que tornaria este trabalho impraticável.

Ao **Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho**, pelo apoio à realização do estágio em ecocardiografia, o que possibilitou a realização das técnicas ultrassonográficas do protocolo de estudo.

À **Dr^a. Daniela Camargo de Oliveira**, minha amiga e colega de profissão que, com seu profissionalismo e atenção me orientou na técnica precisa de realização de alguns exames, além do apoio amigo inestimável.

Ao **Dr. Cid de Abreu Leme** que, com sua orientação precisa, apoiou-me e incentivou a realização de exames.

Ao **Dr. José Roberto Mattos de Souza** que, com sua experiência, apoiou-me na realização de exames.

AGRADECIMENTOS

Ao meu filho **Lucas**, que cedeu parte de sua infância, muitas vezes sem entender minha ausência, para que eu completasse esta etapa.

À minha querida irmã **Amira**, que mais uma vez esteve presente em todos os momentos, dando-me muito apoio e incentivo, incondicionalmente.

Ao meu querido irmão **Amir**, por todo apoio, carinho e ajuda em relação à informática.

À minha mãe **Carmela** que, nas horas mais difíceis, sempre tinha uma palavra de encorajamento e perseverança, nunca perdendo a paciência.

Ao meu pai **Saber**, que me deu a coragem para enfrentar as mais difíceis tarefas e obstáculos, deixando-me a lembrança de lutar sempre, desistir nunca.

À minha avó **Clemilde**, por sua contagiante alegria e força de viver, que sempre depositou em mim a conquista e o sucesso.

Ao meu cunhado **Marco Aurélio**, pela ajuda e apoio para que eu completasse esta etapa com mais tranquilidade.

À **Leoní Adriana de Souza**, minha amiga e companheira de doutorado, pelo companheirismo, apoio e carinho nas horas mais difíceis, pelo excelente desempenho no cuidado com os pacientes e voluntários e perfeição na realização de exames para a conclusão deste trabalho.

À fisioterapeuta **Josilene Dettoni**, amiga e companheira de doutorado, por seu apoio e carinho na realização deste trabalho.

À **Prof^a. Dr^a. Sílvia Elaine Ferreira Melo**, minha colega de Doutorado, pela ajuda, esclarecimentos pertinentes e auxílio ímpar no uso de programas de cálculos estatísticos, formatação, elaboração de bibliotecas virtuais e desenhos gráficos.

Aos meus colegas de pós-graduação, **Prof^a. Dr^a. Walnéia de Souza, Letícia Bignotto e Fabrício Favero de Faveri**, pela força, incentivo e pronta colaboração sempre que precisei.

Ao meu querido amigo **Joaquim Francisco do Prado**, que participou desde a etapa inicial, apoiando a realização de cada passo para a execução deste trabalho, com carinho, atenção e apoio incansável.

À enfermeira **Ana**, pela sua competência e palavras certas nas ocasiões mais delicadas.

À **Samanta Sultano**, que esteve sempre próxima, ajudando na digitação de dados e agendamento dos pacientes, em várias etapas da elaboração deste trabalho.

Ao **Wanderlei**, pela tolerância e presteza no auxílio da execução das diferentes etapas que compõem esta longa tarefa.

À estatística **Júlia Tissue Fukushima**, pela excelente colaboração na execução dos testes estatísticos.

Ao meu amigo **Domingos Tabosa**, pelo excelente trabalho na realização das figuras do artigo da tese.

Ao **Adilson Thomaz**, pela dedicação à realização deste trabalho.

Aos professores e funcionários do departamento de Farmacologia da **Unicamp**.

Aos pacientes e voluntários que participaram deste projeto.

À **Fapesp, Capes, Faep e CNPq** pelo auxílio e apoio científico.

*“Devemos acreditar: nada acontece por acaso.
Nenhum acontecimento alegre, indiferente ou doloroso,
nenhum encontro,
nenhuma situação de família,
de trabalho,
de escola,
nenhuma condição de saúde física ou espiritual é
desprovida de sentido.
Mas,
cada fato é portador de uma mensagem de Deus
que devemos saber interpretar e
acolher com todo o coração”.*

(Chiara Lubich)

	Pág.
RESUMO	xliii
ABSTRACT	xlv
1- INTRODUÇÃO	49
1.1- Considerações gerais	51
1.2- Conceituação, prevalência e diagnóstico da hipertensão arterial	52
1.2.1- Fatores associados à elevação da PA.....	53
1.3- Hipertensão arterial resistente	54
1.3.1- Causas de resistência.....	57
1.3.1.1- Pseudo-resistência.....	57
1.3.1.1.1- Adesão ao tratamento.....	57
1.3.1.1.2- Prescrição inadequada de fármacos anti- hipertensivos.....	58
1.3.1.1.3- Hipertensão e efeito do jaleco branco.....	59
1.3.1.2- Fatores contribuintes.....	59
1.3.1.2.1- Interações com drogas.....	59
1.3.1.2.2- Sobrecarga volêmica.....	62
1.3.1.2.3- Obesidade e resistência insulínica.....	63
1.3.1.3- Hipertensão arterial secundária.....	64
1.4- Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona	69
1.4.1- Aldosterona.....	72

1.4.1.1- Efeitos da aldosterona no sistema cardiovascular..	73
1.5- Tratamento da HAR.....	75
1.6- Endotélio.....	78
1.6.1- Funções do endotélio.....	79
1.6.2- Óxido nítrico.....	81
1.6.3- Disfunção endotelial.....	85
1.7- Vasodilatação mediada pelo fluxo.....	87
1.8- Massa ventricular esquerda.....	88
1.9- Função diastólica de ventrículo esquerdo.....	89
1.10- Espessura íntima - média das carótidas.....	89
1.11- Hipótese.....	91
2- OBJETIVOS.....	93
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	97
3.1- Casuística.....	99
3.1.1- Características dos pacientes.....	99
3.1.2- Seleção e acompanhamento clínico.....	99
3.1.2.1- Critérios de inclusão.....	102
3.1.2.2- Critérios de exclusão.....	102
3.2- Métodos.....	102
3.2.1- Coleta de dados clínicos.....	102
3.2.2- Medida da pressão arterial.....	103
3.2.3- Estudo de adesão.....	103
3.2.3.1- Determinação da adesão ao tratamento pelo método de contagem de comprimidos.....	104

3.2.4- Avaliação laboratorial.....	105
3.2.5- Ecocardiograma.....	105
3.2.6- Avaliação da espessura íntima - média das carótidas.....	107
3.2.7- Avaliação funcional do endotélio vascular.....	109
3.2.7.1- Vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF).....	109
3.3- Estatística.....	114
4- RESULTADOS.....	117
4.1- Dados demográficos e antropométricos.....	119
4.2- Perfil bioquímico.....	119
4.3- Avaliação das classes de medicamentos utilizadas nas fases pré e pós-associação com espironolactona.....	121
4.4- Avaliação dos marcadores bioquímicos nos três grupos estudados, pré e pós-associação com espironolactona.....	123
4.5- Avaliação da PA de consultório (PAS e PAD).....	125
4.5.1- Avaliação da PAS.....	125
4.5.2- Avaliação da PAD.....	127
4.6- Avaliação da reatividade vascular.....	129
4.6.1- Variação percentual do diâmetro da artéria braquial (vasodilatação mediada pelo fluxo - VMF), pré e pós-espironolactona.....	130
4.6.2- Variação percentual do diâmetro da artéria braquial pós-estímulo farmacológico (nitroglicerina sublingual), pré e pós-espironolactona.....	132
4.7- Avaliação da espessura íntima - média das carótidas (IMT).....	134
4.8- Avaliação da massa ventricular esquerda nos três grupos estudados nas fases pré e pós-espironolactona.....	136
4.8.1- Avaliação da massa de VE/superfície corpórea.....	136

4.8.2- Avaliação da massa de VE/ altura ^{2,7}	138
4.9- Avaliação do tamanho do átrio esquerdo (AE) nos três grupos estudados nas fases pré e pós-espironolactona.....	139
4.10- Avaliação da disfunção diastólica de ventrículo esquerdo, nos três grupos estudados, nas fases pré e pós-espironolactona.....	141
4.11- Regressão linear.....	144
4.12 - Sumário de resultados.....	145
5- DISCUSSÃO.....	147
5.1- Parâmetros antropométricos.....	149
5. 2- Níveis de pressão arterial.....	150
5.3- Alterações bioquímicas.....	151
5.4- Alterações morfológicas e funcionais cardiovasculares.....	152
5.4.1- Remodelamento cardíaco.....	152
5.4.2- Remodelamento vascular.....	153
5.4.3- Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.....	154
5.4.4- Disfunção endotelial.....	155
5.5- Medicação anti-hipertensiva otimizada pré-espironolactona.....	156
5.6- “Escape da aldosterona” vs. “não-escape da aldosterona” vs. excesso de aldosterona.....	157
6- CONCLUSÃO.....	161
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	165
8- ANEXOS.....	199

LISTA DE ABREVIATURAS

°C	Grau Celsius
%	Porcentagem
ACTH	Adrenocorticotropic hormone
ADP	Adenosina – difosfato
AE	Átrio esquerdo
AGT	Angiotensinogênio
AINHs	Anti-inflamatórios
ALDO	Aldosterona
AMPC	3',5'adenosina monofosfato cíclico
Ang	Angiotensina
AngI	Angiotensina I
AngII	Angiotensina II
AngIII	Angiotensina III
AOS	Apnéia obstrutiva do sono
ARP	Atividade de renina plasmática
AT₁	Receptor de angiotensina tipo 1
AT1A	Receptor de angiotensina tipo 1 A
AT1B	Receptor de angiotensina tipo 1 B
AT₂	Receptor de angiotensina tipo 2
AVC	Acidente vascular cerebral
B-Bloq	Beta-bloqueador
BCC	Bloqueador do canal de cálcio
11BHSD2	11 B-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2
bpm	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina II
Ca⁺⁺	Cálcio
Ca/CaM	Complexo cálcio/calmodulina
CD	Disco compacto

cm	Centímetro
CMLV	Célula do músculo liso vascular
cNOS	Sintase constitutiva do óxido nítrico
CONT	Controle
CPA	Concentração plasmática de aldosterona
CPAP	Pressão positiva contínua das vias aéreas
CRP	Concentração de renina plasmática
CYP11B2	Aldosterona sintase
DAC	Doença arterial coronariana
DAG	Diacylglicerol
DCV	Doença cardiovascular
DE	Disfunção endotelial
dL	Decilitros
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão da média
DPR	Doença parenquimatosa renal
DRC	Doença renal crônica
EAR	Estenose da artéria renal
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
eNOS	Sintase endotelial do óxido nítrico
ET-1	Endotelina-1
F	Feminino
FC	Frequência cardíaca
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
g	Grama (unidade de medida de peso)
GCs	Guanilato-ciclase solúvel
GMPc	Guanosina-3',5'-monofosfato cíclica
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase

H⁺	Hidrogênio
h	Hora
HA	Hipertensão arterial
HAC	Hipertensão arterial controlada
HAP	Hiperaldosteronismo primário
HAR	Hipertensão arterial resistente
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDLc	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
H₂O	Água
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
I	Um
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IFN_γ	Interferon gama
II	Dois
IL-1_α	Interleucina 1- alfa
IL-1_β	Interleucina 1- beta
IMC	Índice de massa corpórea
IMT	Espessura íntima-média
iNOS	Sintase induzível do óxido nítrico
IP₃	1,4,5-trifosfato
JNC	Joint National Committe
K⁺	Potássio
Kg	Quilograma
K⁺URI	Potássio urinário
L	Litro
LDLc	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
L-NAME	N-nitro-L-arginina-metil-éster
L-NMMA	N(G)- monomethyl-L-arginine

M	Masculino
m	Metro
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
mEq	Mili-equivalente
mg	Miligrama (unidade de medida de peso)
MHz	Megahertz
MIBG	Meta-iodo-benzil-guanidina
mL	Mililitro (unidade de medida de peso)
min	Minuto
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
m/ alt^{2,7}	Massa do VE dividida pela altura elevada a 2,7
M/SC	Massa do VE dividida pela superfície corpórea
n	Número de pacientes
N⁽¹⁾	Radical nitro
Nº	Número
Na⁺	Sódio
NADP⁺	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fostato
NADPH	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fostato-hidrogênio
Na/KATPase	Bomba de sódio/potássio
Na⁺URI	Sódio urinário
ng	Nanograma
nNOS	Enzima óxido nítrico sintetase neuronal
NO	Óxido nítrico
NO-GMP	Óxido nítrico – guanosina monofosfato
NOS	Enzima óxido nítrico sintase
NTG	Nitroglicerina
O₂	Oxigênio
p	Probabilidade de significância
PA	Pressão arterial

PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PKC	Fosfolipase C- Proteína C
PNA	Peptídeo natriurético atrial
pw	Doppler pulsado
R²	Coeficiente de explicação
RAR	Relação aldosterona/renina
RM	Receptor mineralocorticóide
RNA	Ácido ribonucléico
SNC	Sistema nervoso central
SRA	Sistema renina angiotensina
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TG	Triglicérides
TGFβ	Fator transformador de crescimento beta
TNFα	Fator de necrose tumoral α
U-S	Ultra-som
V	Quinto
Vasodilat	Vasodilatador
VE	Ventrículo esquerdo
VGEF	Fator de crescimento vascular derivado do endotélio
VII	Sétimo
VMF	Vasodilatação medida pelo fluxo
XX	Vinte

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Estratificação de risco do paciente hipertenso.....	54
Tabela 2 Características demográficas e antropométricas dos três grupos estudados.....	119
Tabela 3 Valores bioquímicos dos três grupos estudados.....	120
Tabela 4 Marcadores bioquímicos dos pacientes hipertensos resistentes (HAR), hipertensos controlados (HAC) e normotensos (CONT) pré e pós-associação com espironolactona.....	125
Tabela 5 Valores de PAS nas fases pré e pós-espironolactona nos três grupos.....	126
Tabela 6 Valores de PAD nas fases pré e pós-espironolactona nos três grupos.....	128
Tabela 7 Valores absolutos (mm) da variação do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo mecânico (VMF) e estímulo farmacológico (vasodilatação nitroglicerina-induzida) nos três grupos em estudo, nas fases pré e pós-associação com espironolactona.....	130
Tabela 8 Avaliação da VMF nos três grupos estudados, nas fases pré e pós-espironolactona.....	131
Tabela 9 Avaliação da NTG nos três grupos estudados, nas fases pré e pós-espironolactona.....	133
Tabela 10 Avaliação da IMT nos três grupos estudados nas fases pré e pós-espironolactona.....	135

Tabela 11	Avaliação do índice de massa de ventrículo esquerdo nas fases pré e pós-espironolactona nos três grupos estudados.	137
Tabela 12	Avaliação da massa/ alt ^{2,7} nos três grupos estudados.....	138
Tabela 13	Avaliação do AE nas fases pré e pós-espironolactona, nos três grupos.....	140
Tabela 14	Regressão logística para o grupo HAR na fase pós-espironolactona.....	144
Tabela 15	Regressão logística para disfunção diastólica na fase pós.....	145

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1	Modulação da pressão arterial..... 56
Figura 2	Fórmulas da aldosterona e espironolactona..... 77
Figura 3	Reação da síntese de óxido nítrico (NO)..... 82
Figura 4	Mecanismo de sinalização NO/GMPc no sistema vascular..... 84
Figura 5	Esquema demonstrativo do protocolo de estudo..... 101
Figura 6	Doppler mitral e Doppler tecidual de função diastólica normal..... 106
Figura 7	Doppler mitral e Doppler tecidual na avaliação da disfunção diastólica..... 107
Figura 8	Esquema representativo do método de avaliação da espessura íntima - média..... 108
Figura 9	Foto extraída de ultra-som de carótidas com medida de IMT..... 109
Figura 10	Técnica de mensuração da reatividade vascular da artéria braquial..... 111
Figura 11	Protocolo de avaliação da vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF)..... 113
Figura 12	Foto extraída de ultra-som de artéria braquial..... 114
Figura 13	Classes de medicamentos utilizadas pelo grupo HAR..... 121
Figura 14	Classes de medicamentos utilizadas pelo grupo HAC..... 122
Figura 15	Número de classes de medicamentos nos grupos HAR e HAC nas fases pré e pós-espironolactona..... 123

Figura 16	Avaliação da PAS nas fases pré e pós-espironolactona.....	127
Figura 17	Avaliação da PAD nas fases pré e pós-espironolactona.....	129
Figura 18	Avaliação da VMF nas fases pré e pós-espironolactona.....	132
Figura 19	Avaliação da NTG nas fases pré e pós-espironolactona.....	134
Figura 20	Avaliação da IMT nas fases pré e pós-espironolactona.....	136
Figura 21	Avaliação do índice de massa de VE pré e pós-espironolactona.....	137
Figura 22	Avaliação da massa/alt ^{2,7} fases pré e pós-espironolactona.....	139
Figura 23	Avaliação do AE nas fases pré e pós-espironolactona.....	141
Figura 24	Avaliação da disfunção diastólica pré e pós-espironolactona.....	143

RESUMO

Segundo o VII JNC e V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, a hipertensão arterial resistente (HAR) é definida como sendo a elevação persistente dos níveis pressóricos ($\geq 140/90$ mmHg) a despeito de tratamento farmacológico tríplice, pleno, incluindo diuréticos, em pacientes com boa adesão e sem causas secundárias de hipertensão arterial ou pseudo-hipertensão. O excesso ou escape de aldosterona pode ocorrer após tratamento crônico com IECA, BRA ou diuréticos tiazídicos, comumente utilizados nestes pacientes ou por hiperaldosteronismo primário não diagnosticado. A espironolactona tem sido apontada como fármaco indispensável no tratamento de HAR por melhorar os níveis pressóricos, mas pouco se sabe sobre a pressão arterial (PA), função endotelial e remodelamento cardiovascular avaliados simultaneamente após sua utilização. O objetivo deste estudo foi avaliar a pressão arterial, a função endotelial, o remodelamento cardiovascular e a função diastólica em hipertensos refratários antes e após a utilização de antagonista de aldosterona, espironolactona, em associação ao tratamento anti-hipertensivo otimizado e individualizado em centro de referência em HAR por 6 meses. Após triagem e adesão rigorosa, 71 pacientes encaminhados ao nosso serviço como hipertensos resistentes foram seqüencialmente incluídos no estudo, após avaliação e caracterização como hipertensos resistentes (HAR, n=39) ou hipertensos controlados (HAC, n=32). O grupo controle foi constituído por pacientes normotensos (CONT, n=37). Anti-hipertensivos eram fornecidos integralmente. Ecocardiograma, Teste de vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF), espessura íntima-média de carótidas (IMT), dosagens bioquímicas de concentrações de renina e aldosterona plasmáticas, sódio e potássio séricos e urinários foram realizados na fase inicial (pré-espiro), seguida por associação de espironolactona 25mg/dia ao tratamento anti-hipertensivo por 6 meses (apenas para os grupos HAR e HAC). Subsequentemente, estes parâmetros foram reavaliados (fase pós-espiro). Após 6 meses de espironolactona, os grupos HAR e HAC apresentaram redução da PA ($p < 0,001$ para PAS e PAD). O grupo HAR apresentou melhora da função endotelial dependente ($p < 0,001$) e independente do endotélio ($p = 0,007$). Os grupos HAR e HAC apresentaram melhora da hipertrofia ventricular esquerda

($p < 0,001$) e melhora da função diastólica (índice Kappa HAR: 0,219 e índice Kappa HAC: 0,392) em 7,69% e 15,62%, respectivamente. Os grupos HAR e HAC apresentaram elevação da aldosterona plasmática ($p < 0,05$). A otimização do tratamento da HAR com a associação de espironolactona em pequenas doses, reduz PA, melhora função endotelial, melhora hipertrofia ventricular esquerda e função diastólica a despeito da presença de excesso ou “escape” de aldosterona.

Palavras-chaves: hipertensão resistente, disfunção endotelial, remodelamento cardiovascular, aldosterona, espironolactona.

ABSTRACT

According to JOINT VII and V Brazilian Guidelines of Hypertension, resistant hypertension (RH) is defined, as a persistent elevation of blood pressure ($\geq 140/90$ mmHg) despite the use of a triple drug regimen at maximal doses including a diuretic, in patients with good compliance and without secondary causes of hypertension or pseudo-hypertension. Aldosterone excess or “escape” can occur after chronic treatment with ACEI, ARB or thiazide-type diuretics, commonly used by these patients or in undiagnosed primary aldosteronism. Spironolactone is thought to be an essential drug in RH treatment because it improves blood pressure, but there are few available data about blood pressure, endothelial function and cardiovascular remodeling evaluated simultaneously with its use. The aim of this study was to assess blood pressure, endothelial function, cardiovascular remodeling and diastolic function in resistant hypertensive patients before and after the use of an aldosterone antagonist, spironolactone, for a six-month period in association with individualized and optimized antihypertensive treatment in a RH reference clinic. After confirming compliance to treatment, 71 hypertensive patients attending our service were included in the study as resistant hypertensive (RH, $n = 39$) or controlled hypertensive (CH, $n = 32$) patients. The control group was formed of normotensive patients (CONT, $n = 37$). All antihypertensive drugs were supplied. Echocardiography, flow-mediated vasodilation, carotid intima-media wall thickness, plasma renin and aldosterone concentrations, plasma and urinary sodium and potassium concentrations were measured at baseline (pre-spironolactone phase), followed by an association of 25 mg/d spironolactone with existing antihypertensive drugs for 6 months (only to RH and CH groups). Subsequently these parameters were reassessed (post-spironolactone phase). After 6 months of spironolactone, the RH and CH groups presented with a reduction in blood pressure ($p < 0.001$ for both systolic and diastolic blood pressures). The RH group had improved endothelial function, both endothelium-dependent ($p < 0.001$) and independent ($p = 0.007$). RH and CH groups presented with improved left ventricular hypertrophy ($p < 0.001$) and diastolic function (Kappa index RH: 0.219 and Kappa index CH: 0.392) in 7.69% and 15.62%, respectively. There were increases in aldosterone concentrations for RH

and CH groups ($p < 0.05$). Optimized RH treatment with low doses of spironolactone reduces blood pressure and improves endothelial function, left ventricular hypertrophy and diastolic function despite of aldosterone excess or “escape”.

Key Words: Resistant hypertension, endothelial dysfunction, cardiovascular remodeling, aldosterone, spironolactone.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Considerações gerais

A hipertensão arterial (HA) destaca-se como maior fator de risco independente relacionado à doença cardiovascular (DCV) (Kannel, 1993) e permanece como o maior fator de risco modificável, apesar do importante avanço no conhecimento da sua fisiopatologia e disponibilidade de métodos efetivos para o seu tratamento. Atualmente, nos Estados Unidos, aproximadamente um milhão de mortes por ano é atribuído a doenças cardiovasculares (DCV) [National Center for Health Statistics, 2002], (Kannel, 1996; Minino et al., 2002). Dessas, 51% são provocadas por doença arterial coronariana (DAC), 27% são devido a outras doenças cardíacas, incluindo a insuficiência cardíaca (ICC), 16% ocasionadas por acidente vascular cerebral (AVC), 4% por doenças vasculares periféricas e os 2% restantes por outras situações mórbidas associadas à doença cardiovascular. A mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial, a partir de 115/75 mmHg (Kannel et al., 1996; Lewington et al., 2002). No Brasil, em 2003, 27,4% dos óbitos foram decorrentes de doenças cardiovasculares, atingindo 37% quando são excluídos os óbitos por causas mal definidas e a violência. A principal causa de morte no Brasil é o acidente vascular cerebral (AVC), acometendo as mulheres em maior proporção (Mion, 2006). Entre os fatores de risco para mortalidade, hipertensão arterial explica 40% das mortes por AVC e 25% daquelas por doença coronariana (Chobanian et al., 2003).

As complicações diretas da hipertensão arterial chamadas de complicações “mecânicas” incluem o acidente vascular cerebral hemorrágico, a hipertrofia ventricular esquerda, a nefroesclerose e a dissecção da aorta torácica. As complicações indiretas relacionadas à “aterosclerose” incluem a doença arterial coronariana obstrutiva, a doença vascular cerebral isquêmica, e a doença arterial obstrutiva de carótidas e extremidades, responsáveis pela alta morbidade e mortalidade cardiovascular delas decorrentes. Tanto a hipertensão arterial sistólica como a diastólica, lábil ou fixa em qualquer faixa etária de ambos os sexos, está associada à elevada incidência de acidente vascular cerebral e

doença arterial coronariana: cinco vezes maior do que em adultos normotensos da mesma faixa etária (Kannel, 1999).

1.2- Conceituação, prevalência e diagnóstico da hipertensão arterial

A pressão arterial (PA) é uma característica quantitativa altamente variável (Parati et al., 1998). Em estudos populacionais, a PA tem distribuição normal com discreto desvio para direita, ocorrendo, correlação contínua e positiva entre níveis pressóricos e risco de DCV (AVC, infarto agudo do miocárdio e ICC), doença renal e mortalidade, mesmo na faixa de normotensão (Cutler, 1996; Kannel, 1999). Esta correlação é mais marcante com a pressão arterial sistólica (PAS) que com a pressão arterial diastólica. Entretanto, não há nível específico de PA que determine o início das complicações cardiovasculares ou renais, uma vez que, a definição de HA é arbitrária, mas necessária por razões práticas de diagnóstico e tratamento (Lewington et al., 2002).

O diagnóstico de HA é feito quando as médias em duas ou mais tomadas da PAS em duas visitas consecutivas é maior ou igual a 140 mmHg ou quando as médias em duas ou mais tomadas da PAD em duas visitas consecutivas é maior ou igual a 90 mmHg e HA sistólica isolada, quando a PAS é maior a 140 mmHg e a PAD menor que 90 mmHg (Mion, 2006). A base necessária para avaliação da HA é a acurácia da mensuração da PA (Beevers et al., 2001a; Beevers et al., 2001b; O'Brien et al., 2001a; O'Brien et al., 2001b).

Indivíduos com PA normal alta mantêm médias pressóricas acima da média populacional e apresentam maior risco para desenvolvimento definitivo de HA e eventos cardiovasculares que a população em geral. Utilizando estas definições, estima-se que 24% da população adulta americana seja hipertensa. Ocorrendo uma variação proporcional com a raça: (32,4% - afro-americanos; 23,3% - brancos e 22,6% - méxico-americanos) idade (ocorrendo maior elevação da PAD até os 55-60 anos e da PAS nas populações mais idosas), variações

geográficas são freqüentes (sendo mais prevalentes no sudeste dos EUA), sexo (HA é mais prevalente em homens. A menopausa parece abolir esta diferença) e nível sócioeconômico, o qual é um indicador de estilo de vida e está inversamente relacionado à prevalência, morbidade e mortalidade devido à HA (Qureshi et al., 2005). A prevalência exata da hipertensão arterial no Brasil não é conhecida. De acordo com os dados disponíveis, inquéritos de base populacional em algumas cidades do Brasil mostram prevalência de hipertensão arterial (PA \geq 140/90 mmHg) de 22,3% a 43,9% (Matos e Ladeia 2003; Gus et al., 2004).

1.2.1- Fatores associados à elevação da PA

Hipertensão arterial primária é definida como sendo a elevação da PA na qual causas de HA secundária estão ausentes e sua causa não é conhecida. HA primária responde por 95% dos casos de hipertensão arterial. Esta afirmativa é parcialmente verdadeira, porque temos algumas informações sobre variações genéticas ou genes que estão supra ou subexpressos, como os fenótipos intermediários que regulam os sistemas renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático, endotélio vascular, os sistemas renais calicreína-cininas e canais tubulares de sódio que estão envolvidos na fisiopatogênese da HA (Luft, 1998). Outros fatores que aumentam a PA incluem: obesidade, resistência insulínica, ingestão de álcool, tabagismo, aumento da ingestão de sódio (principalmente em pacientes sensíveis a sal), idade, sedentarismo, estilo de vida, estresse emocional e baixa ingestão de potássio e cálcio (Mancia et al., 2007).

Fatores que elevam a PA como obesidade, ingestão de álcool e excesso de sal são denominados de fatores hipertensogênicos. Alguns desses fatores são hereditários, comportamentais e ambientais. O padrão de PA herdado pode ser considerado o núcleo sobre o qual, fatores hipertensogênicos causam elevação da PA acima dos valores hereditariamente determinados, criando situações como as seguintes: pacientes com PA ótima (<120/<80 mmHg), quando submetidos a um ou mais destes fatores apresentarão elevação da PA

para níveis <135/<85 mmHg, mantendo-se ainda, dentro da variação normal.

Por outro lado, em pacientes com PA hereditariamente determinada em torno de 130/85 mmHg, adição de um ou mais fatores hipertensogênicos elevará a PA a valores de pré-hipertensão 130-139/85-90 mmHg ou a estágio 1 (PA 140-159/90-99 mmHg). Todavia, partindo de um nível de PA na categoria pré-hipertensão, a adição desses fatores elevará a PA para valores >140/>90 mmHg. Pacientes com hipertensão arterial em estágio 1 ou 2, apresentando um ou mais fatores hipertensogênicos adicionais, passarão para estágio 2 ou 3 respectivamente (Carretero e Oparil, 2000).

Para a tomada da decisão terapêutica, é necessária a confirmação diagnóstica, além da estratificação de risco (Tabela 1), que levará em conta, além dos valores de pressão arterial, a presença de fatores de risco cardiovasculares, as lesões em órgãos-alvo e as doenças cardiovasculares, e, finalmente, a meta mínima de valores da pressão arterial, que deverá ser atingida com o tratamento; (Mion, 2006; Mancia et al., 2007).

Tabela 1- Estratificação de risco do paciente hipertenso.

Fatores de risco	Pressão arterial				
	Normal	Limítrofe	Hipertensão estágio 1	Hipertensão estágio 2	Hipertensão estágio 3
Sem fator de risco	Sem risco adicional		Risco baixo	Risco médio	Risco alto
1 a 2 fatores de risco	Risco baixo	Risco baixo	Risco médio	Risco médio	Risco muito alto
3 ou mais fatores de risco ou lesão de órgãos-alvo ou diabetes melito	Risco médio	Risco alto	Risco alto	Risco alto	Risco muito alto
Doença cardiovascular	Risco alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

1.3 - Hipertensão arterial resistente

A hipertensão arterial resistente (HAR) é uma síndrome sem definição

universalmente aceita, sendo a real prevalência também muito variável (Alderman et al., 1988; Gifford, 1988; Kaplan, 1995; Leshem et al., 2002). A definição de HAR fornecida pelo JNC VII (Chobanian et al., 2003) considera aquela em que, após duas consultas consecutivas, os valores pressóricos mantêm-se acima da meta, a despeito de tratamento não farmacológico e farmacológico triplice instituído, incluindo diurético, em pacientes que tiveram adesão plena ao tratamento dietético e medicamentoso. Pacientes que são intolerantes a diuréticos e têm pressão arterial descontrolada, sob regime de três drogas de outras classes, também devem ser considerados hipertensos resistentes. Similarmente, pacientes que requerem quatro ou mais medicações para controlar a PA também são considerados hipertensos resistentes (Calhoun, 2008). As metas pressóricas são as mesmas estabelecidas para a população em geral de hipertensos (140/90 mmHg) e 130/80 mmHg em pacientes hipertensos com diabetes ou doença renal crônica (taxa de filtração glomerular <60 ml/min/1,73m²; creatinina sérica $>1,5$ mg/dL, em homens ou $>1,3$ mg/dL em mulheres; albuminúria >300 mg/24h) (Chobanian et al., 2003).

Alguns estudos sugerem variações em torno de 3% em programas de controle de HA cuidadosamente estruturados; outros alcançam até 29% em instituições de atendimento terciário especializado no tratamento de HA (Calhoun et al., 2002a; Garg et al., 2005; Kaplan, 2005). Desta forma, a prevalência de HAR varia de acordo com a população estudada e as ferramentas diagnósticas e terapêuticas utilizadas. Apesar da diversidade de agentes farmacológicos disponíveis para o tratamento da hipertensão arterial, o relatório do *National Health Nutrition Education Survey* (NHANES III) (Qureshi et al., 2005) revelou que somente 27% da população americana de adultos hipertensos têm a PA controlada (níveis $<140/90$ mmHg). A maioria (73%), que deveria estar controlada, não atinge as metas recomendadas pelos consensos (Chobanian et al., 2003). No Brasil, 39% dos pacientes de atendimento primário têm sua PA controlada (Almeida, 2003). Uma explicação para resultados tão desapontadores estaria relacionada à sua natureza multifatorial. Entretanto, apesar da prescrição adequada de três ou mais agentes anti-hipertensivos e acompanhamento

apropriado em centros de tratamento especializado em hipertensão arterial, um expressivo número de hipertensos não alcança esses objetivos, sendo considerados resistentes.

A fisiopatologia da hipertensão arterial é complexa e é modulada por diversos fatores interligados: o sistema nervoso autônomo, rins com a função excretora de sódio e secretora de renina, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o endotélio (Figura 1).

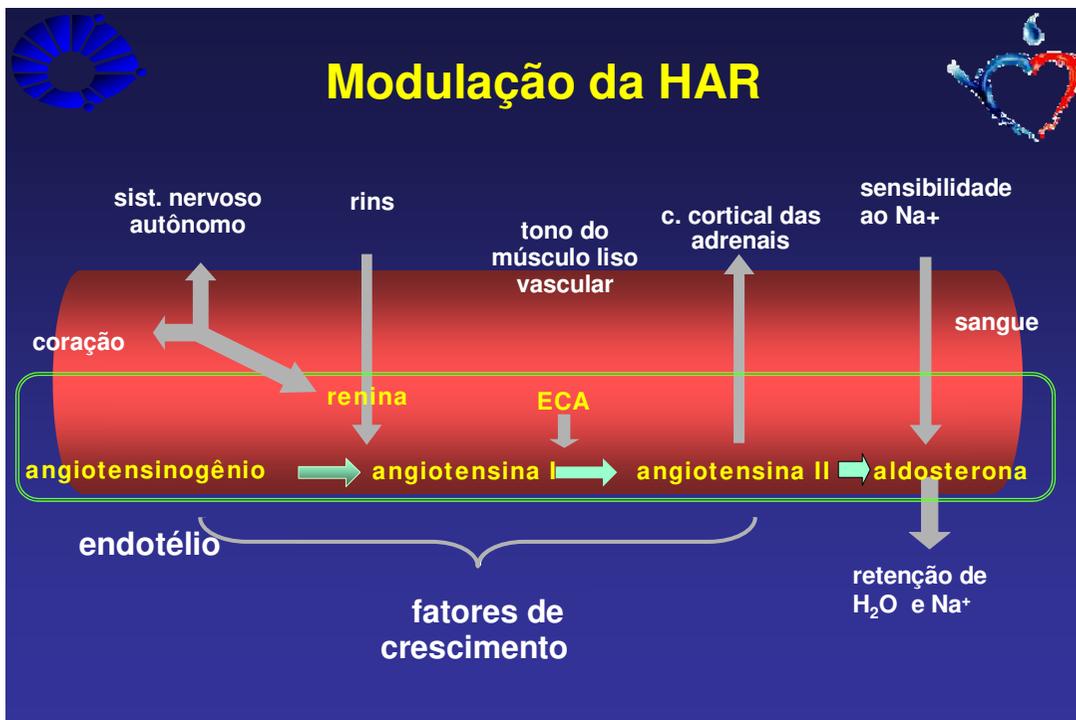


Figura 1- Modulação da pressão arterial

Na⁺ = sódio; ECA = enzima conversora da angiotensina; H₂O = água.

A resistência à terapia anti-hipertensiva é usualmente multifatorial. Entretanto, pseudo-resistência, fatores contribuintes e hipertensão secundária são fatores que têm um papel importante na caracterização da HAR.

1.3.1- Causas de resistência

1.3.1.1- Pseudo-resistência

Pseudo-resistência é causada por verificação incorreta da pressão arterial, escolha de doses e medicamentos inapropriados, não adesão à terapia prescrita e hipertensão do jaleco branco (Pimenta et al., 2008b). Assim, mesmo afastadas todas as causas de pseudo-resistência, a HAR é freqüente na prática clínica e permanece sendo um desafio para a medicina. Na chamada pseudo-hipertensão, há discordância entre os valores pressóricos obtidos na avaliação com manguito braquial (os quais se encontram elevados) e os registrados de forma invasiva, através de cateterismo intra-arterial (invariavelmente menores). As causas mais comuns associadas a esta situação são: aterosclerose arterial difusa e ou hiperplasia da camada média das artérias (Zuschke e Pettyjohn, 1995). A manobra de Osler pode ser realizada como primeira triagem. Consiste em insuflar o manguito braquial 30 mmHg acima do desaparecimento do pulso radial e palpar simultaneamente a artéria radial que permanece como uma artéria palpável e não compressível, caracterizando a manobra de Osler positiva (Messerli et al., 1985). É discutível sua real validade no diagnóstico de pseudo-hipertensão. Outras manobras podem ser realizadas. Dispositivos não-invasivos de mensuração da PA podem ser utilizados (Zweifler e Shahab, 1993). Destes, os equipamentos que usam métodos oscilométricos apresentam maior aproximação com os valores obtidos de forma invasiva por cateterismo intra-arterial, auxiliando na diferenciação entre pseudo-resistência ou pseudo-hipertensão e HAR verdadeira (Ernst e Bergus, 2002).

1.3.1.1.1- Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento é definida como o grau de obediência do paciente à prescrição e às instruções médicas. Isto é, como o paciente cumpre as recomendações médicas, em termos de tomar a medicação prescrita, seguir a

dieta, realizar mudanças no estilo de vida e comparecer às consultas médicas, coincidindo com a orientação médica estipulada (Horwitz e Horwitz, 1993).

Vários fatores exercem influência na adesão do paciente ao tratamento anti-hipertensivo. Entre eles, aqueles relacionados: **1.** ao paciente: sexo, idade, etnia, estado civil, escolaridade e nível sócioeconômico; **2.** à doença: cronicidade, ausência de sintomas e ou conseqüências tardias; **3.** a hábitos de vida e culturais: à percepção da seriedade do problema, ignorância, experiência com a doença, contexto familiar, conceito saúde-doença e auto-estima; **4.** ao tratamento: custo, efeitos colaterais, esquemas terapêuticos complexos e qualidade de vida; **5.** aos aspectos institucionais: política de saúde, acessos ao serviço público, distância, tempo de espera e tempos de atendimento (Bane et al., 2006); **6.** aos membros da equipe de saúde que assistem o hipertenso, especialmente, a relação médico-paciente que constitui fator de grande importância na adesão do hipertenso ao tratamento (Gavras, 2001). Desta forma, o controle inadequado da PA pode estar relacionado à falta de adesão, um simples, mas importante determinante do tratamento anti-hipertensivo e não à resistência, devendo, portanto, ser minuciosamente avaliado e excluído na caracterização da HAR.

1.3.1.1.2- Prescrição inadequada de fármacos anti-hipertensivos

A “inércia clínica” é a falta de adesão do médico assistente na prescrição correta de fármacos em que se deve individualizar a prescrição, aumentar doses ou introduzir novas classes de medicamentos, sendo que o mesmo percebe a necessidade para realizar tais modificações, mas não as modifica, geralmente por insegurança, (Okonofua et al., 2006). Uma revisão de HAR, realizada em centro terciário de atendimento médico por Yakovlevitch e Black da Universidade YALE (Yakovlevitch e Black, 1991) mostrou que a dosagem subterapêutica de anti-hipertensivos foi a causa mais freqüente de resistência ao tratamento medicamentoso (43% dos casos). A otimização das doses destes medicamentos, e, particularmente, o uso de diuréticos por via oral,

permitiu controlar a PA dos pacientes referendados como resistentes. Demonstrou-se, desta forma, que existe certa relutância por parte dos clínicos em prescrever diuréticos em doses apropriadas, a despeito das evidências, mostrando a importância do controle do fluido extracelular e do volume sanguíneo no tratamento da HA. Alguns pacientes são especialmente suscetíveis a determinados medicamentos, manifestando efeitos colaterais que levam à intolerância ao fármaco e abandono do tratamento, sendo eventualmente rotulados como HAR.

1.3.1.1.3- Hipertensão e efeito do jaleco branco

Estudos indicam que hipertensão do jaleco branco [quando a pressão de consultório é persistentemente elevada, enquanto a PA na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é normal] ou efeito do jaleco branco [quando a pressão de consultório é persistentemente elevada, enquanto a PA na MAPA é menor que a do consultório, mas com valores compatíveis com hipertensão arterial (PA > 140/90 mmHg)] é tão comum em pacientes com HAR como na população de hipertensos em geral, com uma prevalência de 20% a 30%. Da mesma forma, como na população hipertensa em geral, os pacientes com HAR que apresentam o fenômeno do “jaleco branco” manifestam dano em órgãos-alvo menos severo e parece ter menos risco cardiovascular comparados com aqueles pacientes com hipertensão persistente durante a MAPA (Calhoun et al., 2008).

1.3.1.2- Fatores contribuintes

1.3.1.2.1- Interações com drogas

Os **anti-inflamatórios não-esteroidais** causam retenção de sódio, aumento da volemia, inibição dos efeitos das prostaglandinas vasodilatadoras em

nível renal e aumento da resposta vasoconstritora aos hormônios vasopressores e, desta forma, elevam a PA. Alguns estudos de metanálise demonstraram que os anti-inflamatórios elevam a PA média em aproximadamente 4 a 5 mmHg. Apenas a aspirina não participa desta importante interação medicamentosa (Pope et al., 1993). Os contraceptivos orais provocam HA duas a três vezes mais freqüentemente em mulheres que os usam (Dong et al., 1997; Lubianca et al., 2003), especialmente em obesas e tabagistas. A suspensão do uso desses medicamentos normaliza a PA em alguns meses.

O **uso de cocaína e anfetamina** deve ser considerado em todos os pacientes que se apresentam nas unidades de emergência com problemas relacionados à hipertensão arterial (Brecklin et al., 1998). A intoxicação aguda por anfetamina é similar àquela da cocaína, porém, mais prolongada, podendo durar várias horas. Em pacientes, em uso de beta-bloqueadores, a anfetamina ocasiona aumento paradoxal da PA, bem como vasoconstrição coronariana, devido à exagerada estimulação das catecolaminas sobre os alfa-receptores adrenérgicos não bloqueados (Lange et al., 1990).

As **aminas simpatomiméticas**, substâncias vasoativas como fenilpropanolamina, efedrina e oximetazolina, presentes em descongestionantes nasais, quando usados por períodos prolongados podem causar aumento da PA ou interferir com a ação das drogas anti-hipertensivas. Os efeitos das aminas simpatomiméticas resultam da atividade agonista alfa-adrenérgica pela estimulação direta de receptores adrenérgicos e, indiretamente, pela facilitação da liberação de noradrenalina dos estoques neuronais (Bravo, 1988).

Os **antidepressivos tricíclicos** antagonizam os efeitos hipotensores das drogas bloqueadoras adrenérgicas (p.e. guanetidina) por impedirem a captação dessas drogas anti-hipertensivas em terminações nervosas adrenérgicas. Interações similares também são observadas com clonidina e metildopa (Esler et al., 1995).

A **ciclosporina** tem efeito conhecido sobre a PA com relatos de

desenvolvimento de hipertensão arterial em 50 a 70% dos pacientes transplantados. Vasoconstrição renal e diminuição da excreção de água são observadas em pacientes com HA induzida pela ciclosporina. Os corticóides promovem retenção de sal e água e HA volume dependente, por apresentarem atividade mineralocorticóide (Taler, 2005).

Etilismo: Desde o início do século XX, estudos epidemiológicos têm demonstrado associação entre HA e consumo de álcool, sendo considerada uma causa comum de elevação reversível da PA. A contribuição do álcool sobre a prevalência de HA na população varia de acordo com a quantidade ingerida e da população em estudo. O consumo de doses maiores que 30 ml de etanol por dia está relacionado a aumento da pressão arterial (Cushman, 2001). Os efeitos do álcool sobre a PA, aparentemente não são mediados por alterações estruturais, e sim por mudanças vasculares funcionais reversíveis, com participação do sistema nervoso simpático, substâncias vasoativas e alterações do transporte celular de eletrólitos. A resistência à terapia anti-hipertensiva também tem sido relacionada ao consumo de álcool, por interferência direta sobre os efeitos das drogas hipotensoras ou associadas à pseudo-resistência, ocasionada pela má adesão ao tratamento, observada em alcoolistas (Thadhani et al., 2002). Um achado relativamente novo na pesquisa epidemiológica é a constatação de que, ao menos em alguns países, pessoas que ingerem freqüentemente quantidades de álcool a partir de seis a oito doses em um mesmo dia (mesmo que não diariamente, geralmente só nos finais de semana) têm o risco aumentado de morte súbita devido a causas cardiovasculares. Tal achado epidemiológico é reforçado por resultados de pesquisas com animais que mostram que a ingestão eventual excessiva não aumenta o HDL-c e aumenta o LDL-c, aumenta o risco de trombose, pode causar mudanças no miocárdio e no tecido de condução que facilita arritmias e diminui o limiar para fibrilação ventricular. Como no Brasil, o abuso excessivo em finais de semana, feriados e festas é muito comum, tal orientação de não ultrapassar as quantidades do consumo de baixo risco, explicando, inclusive os fatos descritos acima, é importantíssima (Britton e McKee, 2000).

Tabagismo: O ato de fumar um cigarro causa elevação transitória da PA, sendo a duração do efeito na elevação dos níveis pressóricos influenciada pelo número de cigarros consumidos por dia. Estudos experimentais em humanos e animais têm demonstrado que o mecanismo pelo qual o tabagismo promove estas alterações está associado ao efeito da nicotina sobre a liberação de catecolaminas neuronais e das supra-renais, os quais aumentam a frequência cardíaca, volume sistólico, contratilidade miocárdica, promovendo vasoconstrição sistêmica e aumento de fluxo para musculatura esquelética.

A nicotina atua sobre o eixo hipotálamo-hipófise, estimulando a secreção do fator liberador de corticotrofina, aumentando os níveis de endorfina, hormônio adreno-corticotrófico (ACTH) (Benowitz e Jacob 1984), vasopressina e corticosteróides proporcionalmente à concentração plasmática alcançada (Bang et al., 2000). Outro importante efeito da nicotina sobre o sistema cardiovascular é relacionado à alteração da função endotelial demonstrada em estudos de complacência venosa de veia dorsal da mão em tabagistas (Moreno et al., 1998). Também a administração de nicotina transdérmica (adesivos) em não tabagistas ou tabagistas de grau leve pode causar disfunção endotelial (Sabha et al., 2000; Tanus-Santos et al., 2001; Yugar-Toledo et al., 2004). Desta forma, o tabagismo está associado à elevação persistente da pressão arterial e aumento da variabilidade pressórica (Benowitz et al., 2002; Halimi et al., 2002; Yugar-Toledo et al., 2005). Por outro lado, os efeitos da terapia anti-hipertensiva com beta-bloqueadores encontram-se atenuados em hipertensos tabagistas (Materson et al., 1988).

1.3.1.2.2- Sobrecarga volêmica

Um dos principais fatores determinantes da PA e da composição aquosa do corpo é o equilíbrio entre a ingestão oral e a excreção renal e perda extra-renal, regulados pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), peptídeo natriurético atrial (PNA) e os receptores atriais e renais de pressão (Laragh, 2001). A sobrecarga de volume que acompanha um balanço positivo de

sódio corporal representa uma importante causa de HAR. Várias situações comuns estão associadas a esta condição, como por exemplo, a excessiva ingestão de sal, levando a elevação da PA, em pacientes hipertensos recebendo medicação anti-hipertensiva, retenção de sódio secundária à doença renal crônica e/ou falência em se usar diuréticos apropriadamente (Haddy, 2006). Nem sempre a hipervolemia é expressa clinicamente pela presença de edema. Por isso, o médico deve estar atento às pequenas variações de peso que podem indicar o acúmulo de volume extracelular. Quando a sobrecarga de volume é provável, a avaliação da excreção de sódio na urina de 24 h nos permite descartar uma falsa restrição salina informada pelo paciente. O tratamento utilizado, nesses casos, é o emprego de diuréticos tiazídicos para pacientes com função renal normal e diurético de alça para pacientes com insuficiência renal. A dosagem de renina plasmática permite avaliar se o paciente é renina-dependente (renina > 0,65) ou volume-dependente (renina <0,65), instituindo-se um tratamento adequado para cada situação. Taler et al., 2002, mostraram a utilização de bioimpedância torácica na avaliação de pacientes com HAR, em que o real estado volêmico do paciente foi analisado e a dose correta de diuréticos utilizada (Taler et al., 2002).

1.3.1.2.3- Obesidade e resistência insulínica

Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que o excesso de peso eleva a PA. O mecanismo exato pelo qual a obesidade provoca esta alteração não está totalmente esclarecido. Sabe-se que a obesidade está associada a aumento do débito cardíaco, resistência vascular periférica e fluxo sanguíneo regional, que promovem expansão do volume extracelular e alteração da função renal, manifestada por alteração da curva pressão/natriurese e retenção renal de sódio. Inicialmente, por um aumento da reabsorção tubular na fase inicial da obesidade e, posteriormente, secundária à lesão glomerular com perda de função (Hall, 1997; Hall et al., 2001). Outro importante fator é a atividade de renina plasmática (ARP) que está aumentada em obesos, independente da retenção de sódio e aumento do volume extracelular. O papel da angiotensina II (AngII) é

reforçado pela eficácia observada no tratamento de jovens obesos hipertensos com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (Rocchini, 2002). Goodfriend et al. mostraram que níveis elevados de aldosterona em obesos estejam mais relacionados à distribuição centrípeta de gordura do que à adiposidade geral (Goodfriend et al, 1999). Além disso, estes autores descreveram um fator derivado do adipócito, como um derivado do ácido graxo livre, que aumenta a liberação de um estimulador hepático de síntese de aldosterona (Goodfriend et al., 1998).

Pacientes obesos com hipertensão de difícil controle, também exibem maior grau de resistência insulínica, obesidade centrípeta e hipertrofia das fibras músculo-esqueléticas quando comparados a hipertensos bem controlados pareados por idade, sexo e índice de massa corpórea (Hall et al., 1994). Isto sugere que a hipertrofia do músculo liso dos vasos de resistência, induzida pela insulina, seja responsável pelo aumento da resistência vascular periférica em pacientes obesos com resistência à insulina e HA. Finalmente, a obesidade e a hiperinsulinemia bloqueiam a efetividade das drogas anti-hipertensivas, contribuindo desta maneira para a resistência ao tratamento medicamentoso da HA.

1.3.1.3- Hipertensão arterial secundária

A resistência ao tratamento anti-hipertensivo em pacientes com boa adesão chama a atenção para o diagnóstico de HA secundária. Entre as várias causas de HA secundária existentes e descritas na literatura (Akpunonu et al., 1996), as mais freqüentemente encontradas em serviços de atendimento especializado são descritas abaixo:

Hiperaldosteronismo primário (HAP): Hiperaldosteronismo é a causa mais comum de HA secundária e, provavelmente, seja responsável por cerca de

5 a 10% dos casos de HA secundária entre hipertensos em geral, dependendo do grau da hipertensão (Mosso et al., 2003). Entretanto, cerca de 20% dos pacientes com hiperaldosteronismo primário apresentam HAR, muitos deles sem hipopotassemia (Stowasser et al., 2001; Calhoun et al., 2002b). Essa porcentagem, entretanto, subestima o papel do excesso da aldosterona na contribuição para os casos resistentes ao tratamento, pois a ARP continua persistentemente suprimida em 60% a 70 % nos pacientes com hipertensão resistente, a despeito do uso de agentes anti-hipertensivos que, tipicamente, aumenta a atividade da renina (ou seja, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina e diuréticos). Admite-se a existência de múltiplos motivos para a supressão da ARP além de hiperaldosteronismo, mas um papel maior do excesso de aldosterona na causa da HAR além dos 20% de pacientes com HAP confirmado é sugerido também por estudos que indicam um benefício anti-hipertensivo mais amplo dos antagonistas de mineralocorticóides em pacientes resistentes aos tratamentos anti-hipertensivos convencionais (Calhoun, 2007b). A razão para a alta prevalência de excesso de aldosterona em pacientes com HAR é desconhecida. O excesso de aldosterona também está associado à obesidade, apnéia de sono e síndrome metabólica. Recentes estudos vêm mostrando bons resultados em se associar antagonista do receptor de aldosterona ao tratamento do paciente portador de HAR (Marney e Brown, 2007; Gaddam et al., 2008). As duas principais causas de hiperaldosteronismo primário são a hiperplasia adrenal idiopática e o adenoma produtor de aldosterona, sendo maior a prevalência de hiperplasia adrenal idiopática entre homens (proporção de 4:1), negros e após a sexta década de vida. Adenomas são mais comuns em mulheres (proporção de 2:1), entre 30-50 anos de idade. A concentração plasmática de aldosterona (CPA) e a relação entre a CPA e a atividade da renina plasmática são testes úteis para triagem, mas não selam o diagnóstico. O diagnóstico é feito através da quantificação da aldosterona urinária de 24h. A tomografia computadorizada com contraste, apesar de útil não detecta cerca de 50% dos adenomas, sendo a dosagem de aldosterona da veia supra-renal considerada o padrão-ouro para determinar a lateralidade da doença

(Rayner, 2002). O tratamento é cirúrgico nos casos de adenoma, e essencialmente clínico nos casos de hiperplasia com o uso de antagonista de receptor mineralocorticóide (Young, 2002).

Estenose da artéria renal (EAR): Causa tratável mais comum de HA secundária. A grande maioria (90%) das lesões da artéria renal é de etiologia aterosclerótica e a prevalência aumenta com a idade. A hipertensão renovascular, que ocorre quando a estenose da artéria renal limita o fluxo para o rim, deve ser suspeita diagnóstica em hipertensos com história de recente começo, ou hipertensos que não respondem a um tratamento que anteriormente controlava a PA. A importância do diagnóstico precoce e do controle dos níveis pressóricos dos pacientes com suspeita de hipertensão renovascular advém do risco de progressão para insuficiência renal em virtude da isquemia renal causada por lesões limitantes de fluxo na artéria renal. O renograma com captopril e o ultrassom Doppler de artéria renal são procedimentos de boa sensibilidade para detecção de estenose renal de grau importante, quando realizados por profissionais habilitados. A angio-ressonância após injeção de gadolínio, embora deva ser utilizada com cautela em pacientes com DRC em fase pré-dialítica, tem sido indicada para visualização da aorta e das artérias renais, reservando-se a angiografia para estudos com indicação transluminal com ou sem implante de endopróteses (Kloner et al., 2002). A escolha do tratamento para lesão aterosclerótica da artéria renal é controversa pela falha na evidência a favor de tratamento medicamentoso ou revascularização (Pimenta et al., 2008a).

Feocromocitoma: A prevalência de feocromocitoma na população de hipertensos em geral é baixa (0,1 % a 0,6%), mas o diagnóstico e tratamento são extremamente importantes devido à dificuldade de se controlar a PA, a possibilidade de precipitar crise hipertensiva se o tumor for estimulado e a possibilidade do tumor ser maligno (Pimenta et al., 2008a). Estes tumores são

encontrados em todas as idades e em ambos os sexos, e são mais comumente diagnosticados na quarta e quinta década de vida. A HA pode apresentar-se como crises paroxísticas, porém em aproximadamente metade dos casos manifesta-se como HAR. Cefaléia, palpitações e sudorese são os sintomas mais comuns. As manifestações laboratoriais inespecíficas incluem: hiperglicemia, acidose láctica, hipopotassemia (secundária a diarreia), hipercalcemia, aumento dos ácidos graxos livres circulantes, policitemia devido ao aumento da produção de eritropoietina pelas células tumorais, aumento das transaminases, enzimas pancreáticas e cardíacas, como resultado de grave vasoconstrição e isquemia. O diagnóstico definitivo é estabelecido pela demonstração de níveis elevados de catecolaminas urinárias epinefrina e norepinefrina e também pela elevação dos níveis plasmáticos de dopamina (Bravo, 2002). Os métodos de localização do feocromocitoma incluem tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear, cintilografia e mapeamento com meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) (Pacak et al., 2002). O tratamento definitivo é cirúrgico (Walther, 2002).

Apnéia obstrutiva do sono: A apnéia obstrutiva do sono (AOS), caracterizada por um esforço respiratório aumentado e preservado a despeito da oclusão parcial ou completa das vias aéreas superiores, é um achado comum em pacientes com HAR. Tem sido documentado que mais de 40% dos pacientes com HAR são portadores de apnéia obstrutiva do sono não diagnosticada (Silverberg et al., 1997). A monitorização ambulatorial da PA (MAPA) mostra que estes pacientes não apresentam descenso fisiológico da pressão com o sono com a variação do ritmo circadiano e a monitorização do sono (polissonografia) confirma a presença de vários episódios de apnéia e hipóxia, durante o sono, caracterizando o quadro (Smith et al., 1996). As alterações hemodinâmicas agudas que ocorrem durante a apnéia obstrutiva do sono incluem: hipertensão sistêmica e pulmonar, aumento da pré-carga ventricular esquerda e direita, e diminuição do débito cardíaco. Há uma associação entre apnéia obstrutiva do sono, excesso da aldosterona e obesidade. A estimulação da liberação da

aldosterona pela gordura visceral, retenção excessiva de sódio estimulada por ativação simpática e hipóxia são possíveis mecanismos. O tratamento com o uso de pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) é o padrão ouro para o manuseio da AOS. Entretanto, o papel do CPAP no tratamento da hipertensão não está estabelecido. Enquanto uma relação de causa-efeito entre AOS e HAR não pode ser estabelecida, pacientes com HAR e AOS deveriam ser tratados com CPAP e orientados a perder peso (Logan et al., 2001).

Doenças da tireóide: O hipotireoidismo é frequentemente acompanhado por disfunção endotelial (Biondi e Klein, 2004), disfunção cardíaca, aumento da resistência vascular e grande prevalência de hipertensão arterial. O tratamento do hipotireoidismo pode levar à normalização da pressão arterial, embora alguns pacientes possam mantê-la elevada, devido principalmente ao enrijecimento da aorta (Dernellis e Panaretou, 2002). O hipertireoidismo cursa com elevação da frequência cardíaca e do inotropismo, elevando a hipertensão arterial (Raddino et al., 2001; Campese et al., 2006). Na maioria dos pacientes, a terapia anti-tireoideana controla a hipertensão.

Doença parenquimatosa renal (DPR): Insuficiência renal crônica é uma causa comum de HAR e uma conseqüência de inadequado controle da PA. Retenção de líquido, ativação excessiva do SRAA e uso de medicamentos concomitantes, tais como anti-inflamatórios não hormonais (AINHs), estão relacionados à resistência do tratamento em pacientes com insuficiência renal. Todos os pacientes com HAR devem ter seu *clearance* de creatinina avaliado, principalmente em idosos, seja por dosagem em urina de 24h ou através da creatinina plasmática, utilizando-se a fórmula de Crockroft-Gault, que leva em consideração a idade, o sexo e o peso, apresentada a seguir (Levey et al., 2003). Em mulheres, o resultado deve ser multiplicado por 0,85, que corrige para a menor massa muscular no sexo feminino. Albuminúria e proteinúria devem

ser avaliadas. O bloqueio do SRAA em pacientes com DPR reduz o risco cardiovascular, melhora o controle da PA, reduz proteinúria e progressão para doença renal em estágio final (Campese et al., 2006).

$$\text{Clearance de creatinina: } \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{creatinina plasmática (mg/dL)} \times 72}$$

Coarctação da aorta: Representa uma forma rara de hipertensão em crianças e adultos jovens. O diagnóstico geralmente é evidente no exame físico. Um murmúrio médio-sistólico, o qual pode se tornar contínuo com o tempo é auscultado na parte anterior superior do tórax e também no dorso. O pulso femoral é ausente ou diminuído em relação ao pulso radial. A hipertensão é encontrada nos membros superiores, enquanto ela está diminuída ou ausente nos membros inferiores. Após tratamento cirúrgico ou implante de “stent”, especialmente em adultos, a hipertensão pode persistir devido a efeitos vasculares e hemodinâmicos, e muitos pacientes podem necessitar de terapia anti-hipertensiva (Chobanian et al., 2003).

1.4- Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona

O sistema SRAA regula o balanço hidro-eletrolítico e a PA, além de outros subsistemas. O papel do SRAA na fisiopatologia da HA foi estabelecido a partir dos experimentos clássicos de Goldblatt, demonstrando a importância da pressão de perfusão renal na secreção de renina (Goldblatt, 1964). A renina é uma enzima proteolítica, sintetizada como pré-pró-renina, que é clivada em pró-renina e, posteriormente, em renina ativa, a qual é armazenada nos rins e liberada imediatamente após estímulo. Quando é liberada na circulação, a renina cliva o angiotensinogênio (AGT) que é produzido pelo fígado, formando a angiotensina I (decapeptídeo); A enzima de conversão de angiotensina I (Ang-I) em angiotensina

II (Ang-II), a ECA, é encontrada no endotélio vascular de vários órgãos. Estas reações ocorrem no plasma e em vários tecidos como rins, cérebro, adrenais, ovários, músculo liso vascular e células endoteliais. Uma vez ativada a cascata, surgem a Ang-I e a Ang-II (octapeptídeo), que circulam pelo sangue ativando suas estruturas-alvo: vasos sangüíneos (sobretudo arteríolas e veias sistêmicas), rins, coração, adrenais e o sistema nervoso simpático (Dzau, 1987; Corvol et al., 1995; Morgan et al., 1996; Gibbons, 1998).

A rápida expansão das técnicas de biologia molecular permitiu que os respectivos genes associados aos componentes do SRAA fossem clonados e seqüenciados (Ohkubo et al., 1983), o que possibilitou a determinação da distribuição tecidual de seus componentes. Por isso, diferentemente da visão endócrina clássica, atualmente é aceito o SRAA tecidual, com funções parácrinas, autócrinas e epícrinas (Johnston, 1990), tendo-se observado todos ou quase todos os seus componentes em tecidos como coração (Danser, 2003), vasos (Tom et al., 2003) e rins (Rohrwasser et al., 1999).

Há décadas a Ang-II é estudada, e acreditava-se que seu efeito fosse mediado por um único receptor, mas, no final dos anos 80, estudos com antagonistas específicos identificaram os subtipos AT1 e AT2 (Carey et al., 2000). Até o início da década de 90, as ações da angiotensina II eram atribuídas ao receptor AT1, sendo as funções do AT2 pouco conhecidas (Ardaillou, 1999). Em 1992, porém, Sasamura *et al.* clonaram e caracterizaram duas isoformas do AT1: AT1A e AT1B. Atualmente são reconhecidos vários tipos de receptores AT, envolvidos em ações específicas da Ang-II ou das outras angiotensinas (Ang-III, Ang-IV e Ang-1-7) (Sasamura et al., 1992; Santos, 2000). Além disso, sabe-se hoje que as ações dos receptores AT2, funcionalmente, se opõem às ações dos receptores AT1 (Navar et al., 2002), podendo a própria Ang-II agir simultaneamente sobre ambos os receptores, de modo a permitir uma modulação de seus efeitos (Arima e Ito, 2001).

Estudos recentes têm ampliado nosso conhecimento sobre eventos celulares mediados pela Ang-II, sugerindo, que seu papel biológico é tão amplo

que vai do intracelular ao tecido ou ao sistema (Taubman, 2003). As principais ações hemodinâmicas da Ang-II são: estimular a reabsorção de sódio; estimular a secreção de aldosterona; a liberação de hormônio antidiurético e citocinas; promover vasoconstrição e aumentar o tônus simpático facilitando a liberação de noradrenalina, potencializando a ação das catecolaminas e reduzindo o ganho de reflexo pressorreceptor. Entre as ações não hemodinâmicas citam-se: aumento da produção de radicais de oxigênio; proteinúria; efeitos metabólicos; pró-trombóticos; estímulo da síntese de colágeno e redução da sua recaptação e degradação; proliferação e hipertrofia vascular e cardíaca.

Além das funções já caracterizadas, a Ang-II vem sendo considerada uma citocina multifuncional com propriedades não-hemodinâmicas. Nesse contexto, destacam-se fator de crescimento, citocina pró-fibrinogênica e pró-inflamatória (Ruiz-Ortega et al., 2002) e modulador da resposta imunológica, como quimiotaxia, proliferação e diferenciação de monócitos em macrófagos (Theuer et al., 2002).

Tradicionalmente, o tratamento para insuficiência cardíaca e hipertensão se baseava no bloqueio do SRA principalmente, em vez de SRAA, com a teoria de que a aldosterona seria suprimida desde que a formação de Ang-II estivesse bloqueada. Entretanto, a formação de aldosterona não permanece suprimida durante bloqueio crônico do SRA. Após 3 meses de terapia, os níveis de aldosterona começam a se elevar devido a “reativação da Ang-II” ou “escape da aldosterona” (Farquharson e Struthers, 2002). Este escape também pode ocorrer com diuréticos tiazídicos (Ubaid-Girioli et al., 2007), comumente utilizados em HAR. Estudos clínicos têm mostrado que níveis elevados de aldosterona e renina plasmática estão associados com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (Vasan et al., 2004) hipertensão e doença cardiovascular (DCV) (Brunner et al., 1972). Dado ao emergente papel da aldosterona como um fator de risco cardiovascular é importante entender sua relação com fatores de risco estabelecidos e identificar características adicionais que influenciam os níveis séricos. Correlação descrita na literatura em relação à aldosterona inclui idade, sexo, ingestão de sal, etnicidade, hipertensão e obesidade (Kathiresan et al., 2005).

1.4.1- Aldosterona

A aldosterona é um hormônio mineralocorticóide sintetizado, predominantemente, pela zona glomerulosa do córtex adrenal e, localmente, em diferentes tecidos tais como cérebro, coração e troncos de grandes artérias (Lopes et al., 2003). Recentes evidências indicam que a aldosterona também é sintetizada em outros sítios extra-adrenais e interage com tecidos epiteliais e não epiteliais fora do rim, cólon e glândulas sudoríparas e salivares (Epstein e Calhoun, 2007). A aldosterona é sintetizada a partir do colesterol por uma série de hidroxilações e oxidações (Boon et al., 1997), sob a ação da enzima aldosterona sintase (CYP11B2), na qual o gene pode ser regulado pela AngII. O polimorfismo da CYP11B2 pode influenciar nos níveis de aldosterona plasmática ou excreção urinária de aldosterona (Agrotis, 2005). A aldosterona age no túbulo contornado distal dos rins, tendo a função de reter sódio e água e eliminar potássio; afeta a regulação neural da pressão arterial, o apetite por sal, a regulação do volume sanguíneo circulante e a atividade simpática (De Kloet et al., 1998). A aldosterona tem várias propriedades deletérias por causar vasculopatia com disfunção endotelial e redução da fibrinólise levando a danos no coração, rins e cérebro (Nishizaka et al., 2004) como hipertrofia e fibrose miocárdica, arritmias e morte súbita (Logvinenko, 2007). O mecanismo genômico clássico da ação molecular da aldosterona é mediado através da interação com os receptores mineralocorticóides (RM). Os RM se ligam a mineralocorticóides e glicocorticóides com igual afinidade (Chai e Danser, 2006). As concentrações circulantes de glicocorticóides são bem maiores que a da aldosterona. A seletividade pela ligação da aldosterona aos RM é atingida pela co-expressão da 11B-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (11 BHSD2) (Alzamora et al., 2000). Nos rins, a expressão de 11 BHSD2 é alta o suficiente para permitir a estimulação seletiva pela aldosterona. Entretanto, no coração, os níveis de 11 BHSD2 são muito desprezíveis (Nagata et al., 2006) e foi proposto que os MR cardíacos fossem ocupados por cortisol em vez de aldosterona (Funder, 2005a). Recente estudo sobre o efeito da aldosterona no músculo liso vascular mostrou vários mecanismos extra-renais onde a aldosterona produz hipertensão primariamente

por seus efeitos vasoconstrictores diretos e por alteração da complacência vascular (Epstein e Calhoun, 2007) por vias rápidas não-genômicas. Estas vias ocorrem em vários tecidos como no coração e nos vasos sanguíneos através de transdução de sinal celular que se inicia com a interação com receptores de membrana hipotéticos e inclui a ativação de diferentes cascatas de kinases. Estas cascatas envolvem ativação da via fosfolipase C-proteína C (PKC)-inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃)-1,2 diacylglicerol (DAG), a qual leva a um aumento no cálcio intracelular e estimulação da troca Na⁺/H⁺ (Liu et al., 2003; Barbato et al., 2004; Mihailidou et al., 2004; Funder, 2005b). Esta troca Na⁺/H⁺ causa uma elevação no sódio intracelular, o qual subseqüentemente ativa a bomba de sódio/potássio (Na⁺/K⁺ - ATPase). Interessantemente, entretanto, quando o aumento no sódio intracelular é impedido, a aldosterona diminui a atividade da Na⁺/K⁺- ATPase de uma maneira dependente de PKC (Mihailidou et al., 2004). Assim, a aldosterona exerce tanto efeitos inotrópicos positivos e negativos. Outra segunda via de mensagens, que tem sido ligada aos efeitos rápidos da aldosterona, inclui proteína kinase ativada por mitógeno, espécies reativas de oxigênio e receptor de fator de crescimento epidérmico (Mazak et al., 2004; Jaffe e Mendelsohn, 2005). O mecanismo não-genômico não envolve síntese de proteínas mediadas pelo RNA, direcionadas pelo DNA. Em muitos casos, estes efeitos não-genômicos não podem ser bloqueados pelo antagonista de receptor mineralocorticóide, espironolactona (Funder, 2005b). A interferência da transdução do sinal destas duas vias assegura um espectro externo dos efeitos da aldosterona dependendo do tipo de célula.

1.4.1.1- Efeitos da aldosterona no sistema cardiovascular

Várias evidências têm mostrado que a aldosterona induz efeitos adversos no sistema cardiovascular. A co-expressão de 11 BHSD2 e RM em coração e vasos sanguíneos de humanos (Jaffe e Mendelsohn, 2005) suporta o conceito que estes órgãos possuem um maquinário celular requerido para a ação direta da aldosterona, independente da fonte de aldosterona. A aldosterona pode

promover formação de colágeno e remodelamento vascular, além de ter efeitos não-genômicos que modificam a função endotelial.

Disfunção endotelial

A aldosterona pode afetar os mecanismos constritores ou dilatadores dependentes do endotélio tanto direta ou indiretamente via efeitos induzidos pela angiotensina II (AngII). A AngII induz disfunção endotelial como resultado de stress oxidativo aumentado, o qual diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) através da diminuição da expressão de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase) a qual reduz NADP^+ em NADPH (Leopold et al., 2007). A aldosterona aumenta o volume e rigidez das células endoteliais e induz a formação de fendas, permitindo vias de difusão irregulares para grandes partículas (Oberleithner et al., 2004). A normalização da função endotelial por espironolactona em pacientes com falência cardíaca suporta este conceito (Abiose et al., 2004).

Stress oxidativo, inflamação e aterosclerose

Um grande número de estudos suporta um específico papel do receptor mineralocorticoide como um mediador de stress oxidativo e subsequente inflamação, fibrose e aterosclerose (Iglarz et al., 2004). Elevações da aldosterona circulante são acompanhadas por um fenótipo vascular fibrogênico/pró-inflamatório (Sun et al., 2002; Ahokas et al., 2005) e desde que este fenômeno possa ser bloqueado tanto por espironolactona quanto por anti-oxidantes (Sun et al., 2002), parece que a aldosterona, via RM, induz stress oxidativo. Assim, a aldosterona regula positivamente várias sub-unidades de NADPH oxidase e induz a geração de espécies reativas de oxigênio em células mononucleares do músculo liso vascular. Além disso, a aldosterona estimula a síntese de colágeno em fibroblastos cardíacos. Conseqüentemente, a fibrose cardíaca induzida pela

aldosterona pode ser devido aos efeitos diretos no coração (mediados via fibroblastos) e efeitos periféricos indiretos (mediados via stress oxidativo, ativado por células mononucleares) (Ahokas et al., 2005).

1.5- Tratamento da HAR

O tratamento farmacológico da HAR é baseado no uso de efetivos regimes multidrogas. Em todos os casos, deve-se incluir, se possível, um diurético de longa ação. Pacientes com HAR freqüentemente têm retenção de líquido e terapia diurética efetiva é essencial para o controle da PA. Esforços recentes têm focalizado no desenvolvimento de vias clínicas para guiar o tratamento, baseado na atividade de renina plasmática, produção de aldosterona ou medidas hemodinâmicas obtidas através de bioimpedância. Com a bioimpedância, os ajustes da medicação e o uso de diferentes classes são baseados nas medidas de débito cardíaco, na resistência vascular sistêmica e na bioimpedância corpórea total. Apoiados nesta abordagem hemodinâmica, os autores conseguiram um controle muito melhor dos pacientes com HAR do que aqueles sob os cuidados de tratamento apenas especializado (Garg et al., 2005; Ventura et al., 2005). Diuréticos tiazídicos são geralmente efetivos na maioria dos pacientes com HAR. Diuréticos de alça são preferíveis em pacientes com doença renal crônica (DRC) se o *clearance* de creatinina estiver abaixo de 30 mL/min. A furosemida tem uma meia vida curta e deve ser administrada duas vezes ao dia. O potássio sérico deve ser monitorizado regularmente.

Há mais de uma década o Veterans Affairs Single Drug Therapy Cooperative Study demonstrou o benefício em se associar duas classes de medicamentos com diferentes mecanismos de ação. Geralmente, combinava-se o diurético tiazído com outra classe de medicamentos, mostrando que as combinações com diurético eram mais efetivas que as que não o continham (Materson et al., 1995). Poucos dados são disponíveis sobre a relativa eficácia de regimes contendo três ou mais classes de medicamentos. Intuitivamente, é

prudente continuar a combinar classes de medicamentos com diferentes mecanismos de ação (Epstein, 2007). Doses plenas de combinações apropriadas tais como IECA ou bloqueador do receptor da AngII (BRA), bloqueador do canal de cálcio (BCC) e diurético tiazídico são geralmente efetivos e bem tolerados (Pimenta et al., 2008a). A associação com agentes centrais, alfa-bloqueadores ou vasodilatadores pode ser necessária (Trewet e Ernst, 2008). Porém, mesmo assim, em torno de 70% dos pacientes com HAR permanecem descontrolados e mantém lesões em órgãos-alvo, ao contrário do que mostram alguns estudos onde BCC, IECA e BRA reduziram hipertrofia ventricular esquerda (Klingbeil et al., 2003), disfunção diastólica e endotelial (Schiffrin et al., 2000). A inibição do SRAA com IECA e BRA melhora as taxas de mortalidade e morbidade. Entretanto, devido ao “escape de aldosterona” que pode ocorrer após tratamento crônico com IECA, BRA ou diuréticos (Ubaid-Girioli et al., 2007), a efetividade do bloqueio do SRAA diminui com o tempo e conseqüentemente, as ações deletérias da aldosterona não permitem uma resposta adequada da PA, além das lesões em órgãos-alvo que aumentam o risco cardiovascular (Struthers, 2002; Christ et al., 2004).

Estudos recentes vêm mostrando a melhora em se atingir as metas pressóricas, em pacientes com HAR, após associação com antagonistas dos receptores mineralocorticóides, os quais promovem redução significativa na PA (Mahmud et al., 2005; Chapman et al., 2007), independente dos níveis de aldosterona, renina e sua relação (Nishizaka et al., 2003). A associação de espironolactona em baixas doses (25-50 mg/dia) ao tratamento anti-hipertensivo, como quarta classe, mostrou diminuir a PA (Lane et al., 2007) além de melhorar a função endotelial (Marney e Brown, 2007), hipertrofia miocárdica e disfunção diastólica (Sato et al., 2002). Se a boa resposta aos antagonistas de aldosterona é devido ao aldosteronismo primário não diagnosticado ou ao aldosteronismo secundário, induzido à múltipla terapia, ainda não está bem esclarecido. A efetividade de pequenas doses destes agentes permite que os efeitos colaterais sejam menos freqüentes, mas atenção ao potássio sanguíneo e creatinina é necessária porque muitos destes pacientes apresentam DRC e geralmente são

medicados com IECA ou BRA. Pacientes obesos e com apnéia obstrutiva do sono apresentam taxas mais elevadas de aldosterona e também se beneficiam com a associação de espironolactona ao tratamento anti-hipertensivo (Calhoun et al., 2004).

A espironolactona é um antagonista competitivo da aldosterona, absorvida por via oral, com disponibilidade de 90%. Sua ligação às proteínas é alta. Metaboliza-se no fígado em canrenona, através da retirada do radical tioacetil da posição 7 e outros metabólitos que ainda mantêm esse radical. (Giorgi, 1999) (Figura 2).

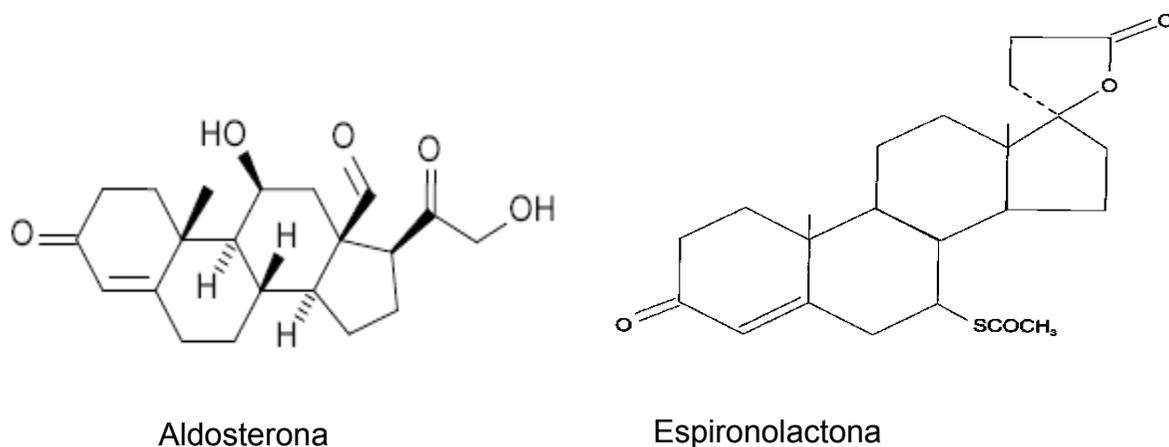


Figura 2- Fórmulas da aldosterona e espironolactona.

Os efeitos colaterais estão relacionados aos hormônios sexuais e incluem mastalgia, ginecomastia, disfunção erétil e irregularidade menstrual (Nishizaka et al., 2003). Eplerenone, um antagonista seletivo da aldosterona, com baixa afinidade por receptores progestagênicos e androgênicos, apresenta menos efeitos colaterais, mas ainda não foi bem avaliado no tratamento da HAR, embora espera-se que tenha resposta semelhante à espironolactona, devido ao mecanismo de ação semelhante (Calhoun, 2006).

O Darusentan, um antagonista seletivo do receptor de endotelina tipo A, tem sido testado em pacientes com HAR e tem mostrado diminuir a PA. Entretanto, mais dados sobre PA, lesão em órgão-alvo e eventos cardiovasculares e dados mais seguros são necessários antes destes fármacos entrarem na rotina de tratamento para HAR (Enseleit et al., 2008).

Os pacientes com HAR apresentam risco cardiovascular elevado e todos os fatores contribuintes devem ser tratados. Outros medicamentos têm mostrado ser coadjuvantes no tratamento anti-hipertensivo e do risco cardiovascular. Estudos realizados com rosuvastatina mostram que além de reduzir níveis de colesterol, seus efeitos pleiotrópicos reduzem PA, melhoram disfunção endotelial, melhoram o stress oxidativo e têm propriedades anti-inflamatórias (Desjardins et al., 2008; Ott, 2008; Sicard et al., 2005; Gomez-Garcia, 2007; Ridker et al., 2008; Von Haelling, 2009). A elevação da relação Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 é um fator de risco para futura doença arterial coronariana. O Tadalafil, inibidor da fosfodiesterase 5, também apresenta efeito pleiotrópico como a diminuição da relação Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 (Roumeguere et al., 2008).

1.6- Endotélio

Os vasos sanguíneos estão revestidos internamente por uma camada tênue de células denominada 'endotélio'. Esta membrana constitui um verdadeiro órgão multifuncional, essencial para fisiologia cardiovascular normal, pois, quando disfuncionante passa a ser um fator crítico na fisiopatogenia da doença cardiovascular (Simionescu e Simionescu, 1986; Vane et al., 1990).

O endotélio pode ser considerado um órgão endócrino ativo que, em respostas a estímulos humorais, neurais e mecânicos, sintetiza e libera substâncias vasoativas que modulam tônus, calibre vascular e fluxo sanguíneo, desempenhando papel fundamental na regulação da circulação e na proliferação e migração das células do músculo liso vascular e adesão de leucócitos

(Ganz, 2002; Luz, 2003).

A sensibilidade da monitoração e as funções de transdução estendem-se, além do clássico estímulo humoral, à biotransdução de diferentes tipos de estimulação mecânica, como as forças geradas pelo fluxo sanguíneo pulsátil "shear stress" ou força de cisalhamento (Ganz, 2002; Luz, 2003).

O endotélio também produz diversas substâncias biologicamente ativas, incluindo citocinas, fatores de crescimento, já citados, e outras substâncias semelhantes a hormônios (moléculas efetoras), que influenciam o comportamento de múltiplas células e tecidos. Algumas ações ocorrem na célula de origem (regulação autócrina), enquanto outras agem nas células adjacentes (regulação parácrina). Finalmente, podem ser secretadas na circulação e agir à distância como verdadeiros hormônios (regulação endócrina) (Laurindo, 1994).

1.6.1- Funções do endotélio

Anatomicamente o endotélio delimita a área de separação física do compartimento intravascular dos demais tecidos e órgãos do corpo humano. Biologicamente esta interface executa considerável número de funções vitais (Luscher e Barton, 1997; Vogel, 1997; Gimbrone, 1999). Entre elas destacam-se as funções descritas a seguir:

a) barreira de permeabilidade seletiva e regulação do transporte de pequenas moléculas: O endotélio regula ativamente o extravasamento de fluidos e macromoléculas. Danos na função de barreira do endotélio resultam em extravasamento e edema. O aumento de permeabilidade vascular acredita-se ser causado pela interação da actina com a miosina não-muscular na periferia das células endoteliais (Curry, 1992). As catecolaminas contribuem para a manutenção da função de barreira do endotélio por aumentarem o AMPc endotelial via receptores beta 2 adrenérgicos (Hishikawa et al., 1993).

b) Capacidade de monitoração, integração e tradução de sinalizações: através da

expressão dos receptores de superfície para várias citocinas, interleucinas 1α e 1β , (IL- 1α , e IL- 1β), fator de necrose tumoral α (TNF α), interferon γ (IFN γ), fator transformador do crescimento β (TGF β), fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator endotelial de crescimento vascular (VEGF), fator de permeabilidade vascular, e outros, como a insulina e os fatores tipo insulina ou ainda os produtos bacterianos como as endotoxinas e suas proteínas de ligação que regulam importantes respostas teciduais.

- c) *Coagulação do sangue e fibrinólise*: Propriedade antitrombótica mediada pela síntese de óxido nítrico, inibindo a agregação, adesão e ativação plaquetária, e capacidade de produzir substâncias trombogênicas, como fatores da coagulação, moléculas de adesão, inibidor do ativador do plasminogênio e tromboxano A₂ (Wu, 1996; Wu e Thiagarajan, 1996).
- d) *Regulação do crescimento vascular*: A inibição da proliferação celular da musculatura lisa vascular (CMLV) impede a migração de CMLV através de mecanismos diretos como, a síntese de óxido nítrico, que inibe a proliferação celular, e/ou indiretos (ação plaquetária), ou ainda, secreta fatores de crescimento e outras citocinas capazes de exercer controle autócrino e/ou parácrino da multiplicação celular. O NO inibe a proliferação do músculo liso vascular, tanto o dependente como o independente do endotélio (Nakashima et al., 1993; Sessa, 1994). O NO inibe a produção de níveis basais de colágeno, divisão celular e a produção de matriz extracelular estimuladas por ET-1 e Ang II, além de estimular a apoptose (Rossi et al., 2001).
- e) *Apresentação de antígenos de histocompatibilidade*: Regulador de vários fenômenos da resposta imunológica, por meio da contração ativa, atividade fagocitária (inclusive bactérias), controle do extravasamento de plasma, da expressão de integrinas, moléculas de adesão e secreção de citocinas, permitindo a migração de monócitos, linfócitos e neutrófilos (Kubes et al., 1991; De Caterina, 2000).
- f) *Interação com o metabolismo das lipoproteínas*: O endotélio forma uma barreira

de permeabilidade altamente seletiva. Acredita-se que o aumento da permeabilidade de macromoléculas plasmáticas como as lipoproteínas tem um papel importante no desenvolvimento da lesão aterosclerótica (processo inflamatório crônico subclínico) (Ganz, 2002).

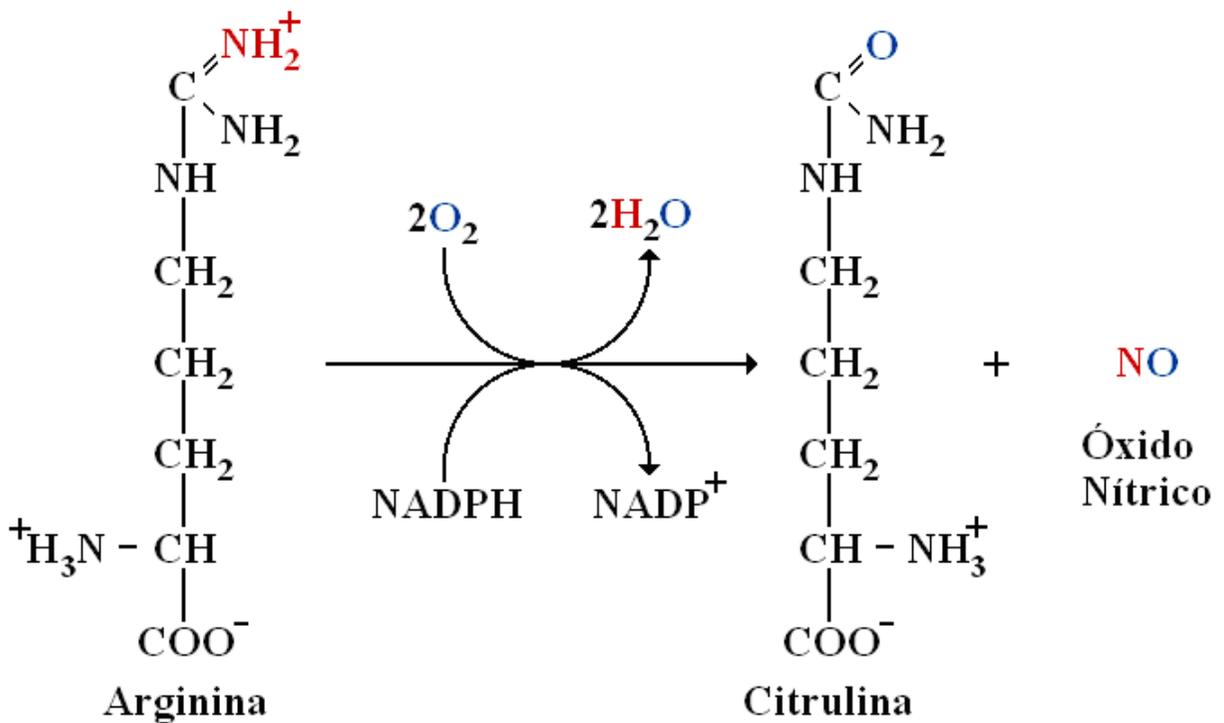
- g)** *Participação na degradação e transformação metabólica de numerosos fármacos endógenos:* como norepinefrina, 5-hidroxitriptamina, prostaglandinas E e F, leucotrienos, nucleotídeos de adenina, adenosina e outros.
- h)** *Modulação do tônus vascular.* O controle do tono vascular é mediado por substâncias vasoativas, principalmente pelo óxido nítrico (NO, antagonista fisiológico de substâncias vasoconstritoras endógenas como catecolaminas, Ang II e endotelina-1), também pela prostaciclina, bradicinina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) (Palmer et al., 1987; Cooke e Dzau, 1997).

1.6.2- Óxido nítrico

O óxido nítrico (NO), descrito por Furchgott e Zawadzki, caracteriza-se como uma substância não prostanóide, lábil e difusível, mediadora do relaxamento dependente do endotélio. O óxido nítrico é sintetizado pelas sintases do óxido nítrico (Collins et al., 1998), isoenzimas presentes em vários tipos de células. Atualmente, dois tipos de NOS foram identificadas: duas formas constitutivas (cNOS) e uma forma induzida por citocinas e outras substâncias, identificada nos macrófagos, hepatócitos, neutrófilos, endotélio e músculo liso vascular (Collins et al., 1998; Forstermann et al., 1998). Há dois subtipos de cNOS: uma foi detectada inicialmente no endotélio vascular, identificada nas células endoteliais, sendo também expressa em plaquetas, cardiomiócitos e outros tipos celulares e é chamada de NOS endotelial (eNOS) (Marsden et al., 1993) e a outra se encontra nos sistemas nervoso central e periférico, mas também nas glândulas adrenais, células epiteliais do útero, pulmão, estômago, plaquetas e células das ilhotas do pâncreas, dentre outros tecidos e constitui a NOS neuronal (nNOS) (Govers e

Rabelink, 2001).

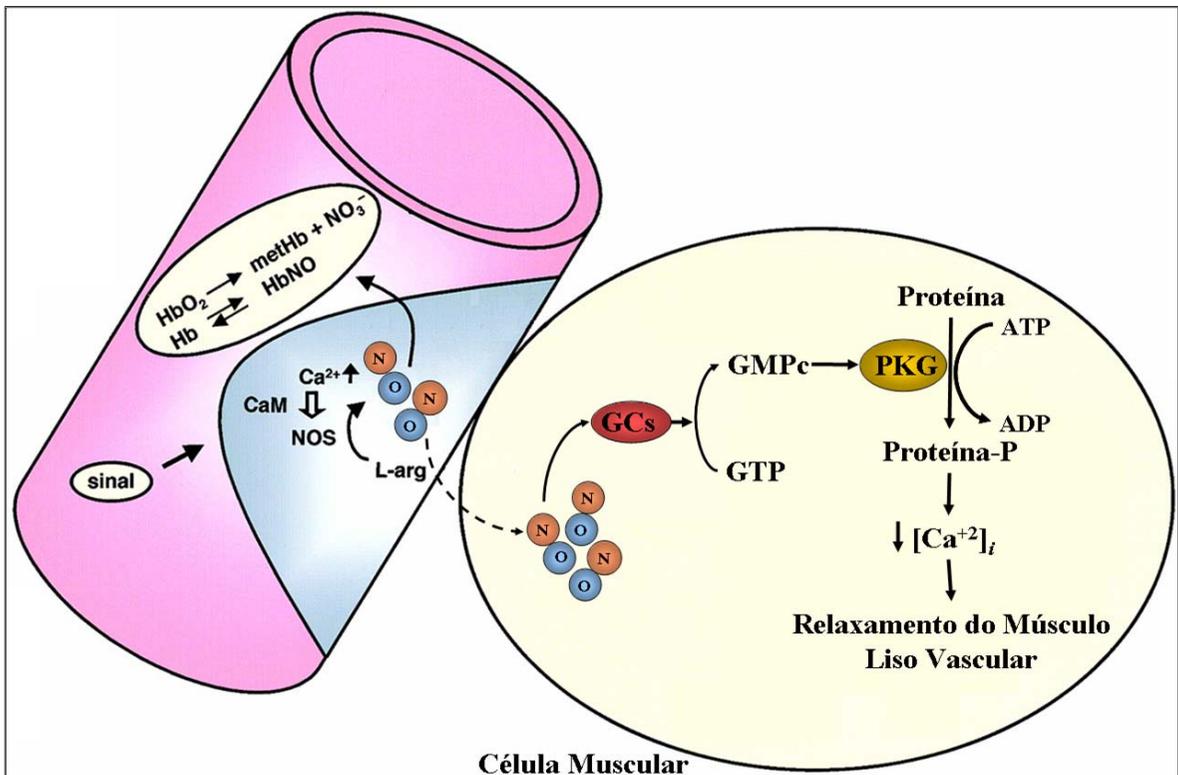
A produção de NO endotelial não é exclusivamente dependente da expressão da eNOS, mas é determinada por um complexo de sinalização que consiste da enzima e um conglomerado de proteínas adaptadoras estruturais, kinases, fosfatases e proteínas motoras que afetam sua complexa associação e determinam sua localização intracelular. O NO é formado a partir do nitrogênio-guanidino terminal do aminoácido L-arginina, pela enzima NO sintase endotelial (eNOS) que é constitutiva (NO sintase III) na célula endotelial. A NOS produz o NO em duas etapas de oxidação, utilizando o oxigênio molecular (O_2). Na primeira etapa, ocorre a formação de $N^{(1)}$ -Hidroxi-L-arginina (reação que se assemelha às do citocromo P-450), e na etapa posterior a $N^{(1)}$ -Hidroxi-L-arginina é convertida em NO e L-citrulina (utilizando NADPH e O_2) (Furchgott e Zawadzki, 1980; Moncada et al., 1991) (Figura 3).



NADPH=Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo fosfato; NADP=Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo.

Figura 3- Reação da síntese de óxido nítrico (NO).

A ativação da eNOS depende da concentração intracelular de íons cálcio nas células endoteliais e é também calmodulina-dependente, requerendo nicotinamida-adenina-dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) e 5,6,7,8 hidrobiopterina para atividade ótima. A enzima pode ser inibida de forma competitiva por análogos da L-arginina, como L-NMMA e L-NAME. O NO difunde-se em direção às células musculares lisas vasculares e as relaxa pela estimulação da enzima citosólica guanilato ciclase solúvel, que aumenta a biodisponibilidade do GMPc (Ignarro, 1994). O aumento de GMPc, cuja ação nos tecidos de mamíferos é mediada principalmente pela ativação da proteína quinase G, diminui o influxo de cálcio para o citoplasma e aumenta a captação em nível Ca^{++} /ATPase pelo retículo sarcoplasmático ou por interação direta em nível de proteínas contráteis (Hirata e Murad, 1994). (Figura 4).



Ca/CaM=cálcio/calmodulina; HbO₂=oxihemoglobina; metHb=metahemoglobina; NO₃⁻=nitrito; Hb=hemoglobina; HbNo=nitrohemoglobina; NOS=sintase endotelial do óxido nítrico; L-arg=L-arginina; GMPc=guanosina monofosfato cíclico; GTP=guanosina trifosfato; PKG=proteína quinase g; ATP=adenosina trifosfato; ADP=adenosina difosfato.

Figura 4- Mecanismo de sinalização NO/GMPc no sistema vascular. NO é sintetizado no endotélio vascular, através da ação da NOS que é regulada pela formação do complexo Ca/CaM. A difusão do NO para o tecido muscular ativa GCs e uma vez ativado, catalisa a formação de GMPc e cascata de sinalização que resulta em relaxamento do músculo vascular liso (vasodilatação). Modificado de MUNZEL, 2003.

Adicionalmente, o NO pode causar relaxamento muscular por interação com canais de potássio diretamente ou através do aumento de GMP cíclico e também regula a produção de endotelina-1 nas células endoteliais, efeito mediado pelo aumento de GMP cíclico e observado com o peptídeo natriurético atrial. O NO pode, também, regular o tono vascular através de interações complexas

com hemoglobina proveniente dos glóbulos vermelhos, glutatona e pequenos grupos tióis. A produção de NO é a maior contribuinte do relaxamento dependente do endotélio em grandes artérias isoladas, incluindo as coronárias, artérias mesentéricas, pulmonares e cerebrais. Seu significado *in vivo* é sugerido pelas observações de que os inibidores da eNOS causam vasoconstrição em muitos leitos vasculares e aumento da pressão arterial sistêmica em animais e humanos (Dattilo e Makhoul, 1997). A liberação de NO é modulada por estímulos físicos e humorais. Entre os estímulos físicos citam-se: a pressão hidrostática transmural, o estiramento circunferencial e as forças de cisalhamento produzidas pelo atrito da onda de fluxo sanguíneo na parede arterial, considerado, atualmente, um dos principais fatores reguladores da liberação local de NO, indicando que a dilatação induzida pelo fluxo é dependente do endotélio *in vivo* (Gimbrone et al., 1997). As substâncias endógenas que estimulam a liberação de NO são hormônios circulantes, como catecolaminas e vasopressina. Autacóides como a bradicinina e a histamina ou ainda, mediadores liberados pelas plaquetas (serotonina e adenosina difosfato - ADP) ou formados durante a coagulação (trombina) (Kiely et al., 1995). A manutenção basal do tono vascular ocorre devido à liberação contínua de NO pelas células endoteliais (Munzel et al., 2003). Alguns hormônios e drogas que alteram os níveis intracelulares de cálcio podem interferir na sua produção e liberação.

1.6.3- Disfunção endotelial

Quando exposto aos fatores de risco, como HA, o endotélio apresenta alterações funcionais, denominadas genericamente de disfunção endotelial (DE) (Mombouli e Vanhoutte, 1999) caracterizada por diminuição na biodisponibilidade de NO secundário ao stress oxidativo (Viridis, 2008).

As células endoteliais estão disfuncionantes em várias DCVs e na HA. Usualmente, essa disfunção é expressa como 'alteração do relaxamento dependente do endotélio' causada, principalmente, por redução da liberação e/ou

ação dos fatores dilatadores derivados do endotélio, podendo também ocorrer liberação de fatores constritores derivados do endotélio contribuindo dessa forma, para DE. Desta forma, a DE constitui um marcador precoce dessa lesão e é elemento-chave na patogênese das DCVs (Lerman e Zeiher, 2005). Grandes evidências indicam que pacientes hipertensos, inclusive com HAR, são caracterizados por disfunção endotelial, tanto em distritos vasculares periféricos como coronarianos (Taddei et al., 2000).

A avaliação não invasiva da função endotelial, por meio de ultra-som (Ghosh et al., 1995) de alta resolução e do estudo do fluxo arterial, vem sendo utilizada, ultimamente, com bastante acurácia e reprodutibilidade. Ela pode ser realizada antes e após qualquer intervenção física ou farmacológica, permitindo a demonstração das alterações e dos efeitos da exposição a fatores de risco para DCV. Sobretudo, há ainda excelente correlação hemodinâmica e laboratorial, como relatam os trabalhos citados anteriormente de Celermajer e colaboradores e de outros grupos (Celermajer et al., 1992).

Uma importante consequência da DE é a inabilidade de liberação dos fatores de relaxamento derivados do endotélio. A DE pode ser avaliada de forma não invasiva, quantificando-se a resposta da artéria braquial ao estímulo mecânico como a resposta à manobra de compressão/descompressão da artéria braquial (aumento do fluxo provocado por vasodilatação dependente do endotélio), ou após estímulo farmacológico de substâncias vasodilatadoras, como a nitroglicerina, cuja ação é direta sobre a musculatura lisa vascular. Através do uso do U-S de alta resolução, o grau da disfunção é expresso em diferença percentual de acréscimo do diâmetro, comparando-se os valores obtidos em repouso, durante a primeira amostragem, com o registrado pós-estímulo mecânico e ou farmacológico (Ghiadoni et al., 2001).

1.7- Vasodilatação mediada pelo fluxo

As células endoteliais têm papel importante na homeostase vascular, são responsáveis por várias funções sensoras e de integração de estímulos bioquímicos e biomecânicos, alteram a função vascular através da secreção de mediadores protéicos e moleculares, similarmente a outros tecidos.

O endotélio possui a capacidade de detectar mudanças das condições fisiológicas, às quais é exposto e responde não somente a fatores humorais circulantes como também a condições mecânicas criadas pelo fluxo sanguíneo. Três forças mecânicas primárias são importantes para a ativação das células endoteliais: **1)** a pressão intravascular criada pelas forças de pressão hidrostática dentro do vaso; **2)** a tensão circunferencial, criada pelo estiramento das junções intercelulares exercidas sobre as células endoteliais e **3)** as forças de cisalhamento, criada durante o contato da coluna sanguínea sobre a superfície endotelial. Esta última, particularmente, é a mais importante, por estimular a liberação de substâncias vasoativas e promover alterações de expressão de genes envolvidos no metabolismo celular e nas alterações morfológicas (De Caterina, 2000). O “cisalhamento” é o mais potente estímulo fisiológico para produção de NO na célula endotelial. Incrementos rápidos e agudos da produção de NO são secundários à ativação pós-traducional da eNOS, enquanto alterações crônicas estão relacionadas a alterações da expressão gênica da eNOS.

A vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) pode ser induzida através de compressão e descompressão vascular. O aumento de fluxo dessa manobra promove aumento do “cisalhamento” na parede vascular, detectado por mecano-sensores endoteliais que, em artérias normais, levam à produção e à liberação de substâncias vasodilatadoras, como NO, pelo endotélio. Dessa forma, o aumento de fluxo, pós-descompressão arterial, promove dilatação da artéria em estudo (aumento do diâmetro, por exemplo, artéria braquial, variação esta expressa em % de incremento do diâmetro em relação ao diâmetro basal), mediada pelo óxido nítrico, denominada dilatação dependente do endotélio (Ghiadoni et al., 2007). A diminuição da dilatação dependente do endotélio é

interpretada como alteração funcional da célula endotelial mediada pela via NO-GMP cíclico. A VMF permite avaliar intervenções no estilo de vida e farmacológicas em relação à biologia endotelial em fases pré-clínicas das doenças, geralmente reversíveis (Deanfield et al., 2007). Em contrapartida, doador de óxido nítrico, como nitroglicerina (NTG), agindo diretamente sobre a musculatura lisa vascular, promove dilatação não-dependente do endotélio (Ghiadoni et al., 2001).

1.8- Massa ventricular esquerda

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é a resposta cardíaca à sobrecarga pressórica e/ou volumétrica crônica, e sua prevalência e incidência elevam-se de acordo com a progressão de níveis de pressão arterial (Gibbons, 2002). Essa adaptação está associada à maior morbidade e mortalidade dos seus portadores. É possível que o mecanismo adaptativo esteja acompanhado de alterações intrínsecas dos miócitos cardíacos ou de outras células miocárdicas, predispondo a um déficit contrátil e instabilidade elétrica do coração. Com relação ao aumento da massa do VE, os resultados do *Framingham Heart Study* demonstraram de forma inequívoca o valor prognóstico da detecção de hipertrofia ventricular esquerda na estratificação de risco para doença cardiovascular, morbidade e mortalidade (Levy et al., 1992; de Simone et al., 2008). Estudos epidemiológicos têm implicado HVE como fator de risco para o IAM, ICC e morte súbita (Kannel, 1995).

A isquemia miocárdica está relacionada com a hipertensão arterial e é classicamente descrita como um desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. A redução da oferta ocorre por redução de fluxo ou mesmo por redução do conteúdo arterial de oxigênio. Lesões ateroscleróticas geram obstruções significativas ao fluxo arterial epicárdico, limitando a oferta de oxigênio em valores fixos. A isquemia miocárdica pode ser precipitada por elevações no consumo de oxigênio pelo miocárdio, como em situações de taquicardia, aumento de contratilidade (durante o exercício, efeito de drogas vasoativas, descarga

adrenérgica) ou na presença de elevação da pressão intraventricular (HVE, sobrecarga de volume e complacência reduzida por isquemia) (Braunwald, 2000), alterações freqüentemente encontradas em pacientes hipertensos com HVE.

1.9- Função diastólica de ventrículo esquerdo

Todas as formas de cardiopatia adquirida estão associadas a um componente de disfunção diastólica ventricular esquerda incluindo doença cardiovascular hipertensiva e miocardiopatia hipertrófica, além de doença arterial coronariana, miocardiopatia dilatada e muitas formas de cardiopatia valvar. A disfunção diastólica é um contribuinte significativo para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva. Estudos recentes têm demonstrado que 30% a 40% dos pacientes que se apresentam com insuficiência cardíaca congestiva têm função sistólica do ventrículo esquerdo preservada, e a etiologia da insuficiência cardíaca é presumida como sendo disfunção diastólica (Feigenbaun, 2007). O consumo miocárdico de oxigênio aumentado, a perfusão coronária epicárdica prejudicada, remodelamento e fibrose ventricular, anormalidades na função e torção do eixo longo, causam, em graus variados, disfunção diastólica (Yip, 2008).

Estudos clínicos e experimentais têm mostrado que a hipertrofia de ventrículo esquerdo está associada com a evolução da fibrose cardíaca (Masuyama et al., 2000; van Heerebeek et al., 2006) e esta fibrose tem um papel crucial no aumento da rigidez miocárdica e transição de disfunção diastólica assintomática para sintomática. Portanto, a progressão da disfunção diastólica de ventrículo esquerdo é, em parte, induzida por hipertrofia e fibrose de ventrículo esquerdo e resulta em incidência aumentada de sintomas de falência cardíaca em pacientes hipertensos com fração de ejeção preservada (Nishio et al., 2008).

1.10- Espessura íntima - média das carótidas

A avaliação da espessura íntima - média (IMT) das paredes anterior e

posterior da carótida, utilizando U-S de alta resolução, um método seguro, preciso, reprodutível de baixo custo e amplamente disponível, vem sendo usado na detecção precoce de remodelamento vascular e como marcador precoce de aterosclerose. Desde os primeiros trabalhos descritos por Pignoli *et al.*, em 1986 (Pignoli *et al.*, 1986), vários estudos populacionais e casos-controle (Yugar-Toledo *et al.*, 2005; Yugar-Toledo *et al.*, 2005) têm demonstrado excelente segurança, confiabilidade, acurácia e reprodutibilidade. Na prática clínica, a avaliação da IMT das carótidas não é realizada de rotina, porém sua aplicabilidade em estudos de prevenção primária e estratificação de risco cardiovascular encontram-se plenamente estabelecidos (Sierra e de la Sierra, 2008).

A IMT é definida como a distância entre a interface lúmen - íntima e a interface média – adventícia. A mensuração da IMT é realizada utilizando U-S de alta resolução com transdutor linear de 7,5 a 12 MHz e protocolo de aquisição de imagens no segmento distal da carótida comum, estando padronizada a mensuração no mínimo de 100 pontos ou de uma extensão mínima de 1,0 cm da artéria em sentido longitudinal, excluindo o bulbo carotídeo (Lonn *et al.*, 2001). O método de escolha de mensuração das imagens obtidas é o automatizado, usando-se programa de análise baseado na densidade da escala de cinza e um algoritmo específico de reconhecimento tissular, que permite uma mensuração automática sem dependência do leitor.

Embora neste estudo os pacientes tenham sido incluídos após otimização terapêutica, com adesão de 85%, os pacientes com HAR mantiveram lesões em órgãos-alvo como hipertrofia ventricular esquerda, disfunção endotelial e disfunção diastólica, a despeito do tratamento com três ou mais classes diferentes de anti-hipertensivos, utilizando-se, exceto em caso de intolerância, um diurético.

A ativação do SRAA está associada com mortalidade e morbidade aumentada em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e insuficiência cardíaca. Estes efeitos têm sido atribuídos aos efeitos hipertrófico, proliferativo, pró-inflamatório, pró-trombótico e pró-fibrótico da AngII. Entretanto, evidências

mostram que a aldosterona ou a ativação dos receptores mineralocorticóides contribuem para muitos destes efeitos da AngII, causando *stress* oxidativo e induzindo disfunção endotelial, inflamação e fibrose (Marney e Brown, 2007).

Baseados nestas evidências, vários estudos vêm mostrando a eficácia em associar antagonista de receptor de aldosterona como quarta linha no tratamento de HAR, com ou sem excesso de aldosterona (Ambroisine et al., 2004; Calhoun, 2006; Calhoun, 2007b; Pimenta et al., 2008a). A maioria dos estudos comparou a PA com alguma lesão em órgão-alvo, mostrando seu benefício, mas no presente estudo, além da PA foram avaliados, ao mesmo tempo, remodelamento cardiovascular, função endotelial, função diastólica, além dos marcadores bioquímicos para o SRAA.

1.11- Hipótese

A falha em se atingir as metas pressóricas, em pacientes hipertensos resistentes pode estar relacionada com a aldosterona.

Alterações funcionais do endotélio vascular arterial presentes na HAR estão envolvidas e determinam a manutenção do quadro clínico.

A espironolactona reverte a hipertrofia cardíaca, o remodelamento vascular, a disfunção endotelial e a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, além de controlar a pressão arterial.

2- OBJETIVOS

Este estudo teve por objetivo avaliar os efeitos de espironolactona associada ao tratamento anti-hipertensivo já otimizado em hipertensos resistentes sobre:

- a pressão arterial;
- a função endotelial arterial;
- o remodelamento vascular;
- o remodelamento cardíaco;
- a função diastólica.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Casuística

3.1.1- Características dos pacientes

Os pacientes que chegavam ao ambulatório, já referendados como hipertensos refratários foram avaliados durante 6 meses antes de se iniciar o protocolo. Foram excluídos pacientes com hipertensão secundária e pseudo-resistentes. Durante estes 6 meses, os pacientes foram submetidos à rigorosa adesão onde foi realizado o fornecimento integral dos fármacos, contagem de comprimidos, orientação dietética em relação à restrição salina, sendo confirmada com a dosagem de sódio urinário e otimização terapêutica, obtendo-se 85% de adesão ao final da otimização. Os pacientes que permaneceram com a PA > 140/90 mmHg foram classificados como portadores de HAR (n = 39) e que preencheram os requisitos de inclusão no estudo. Os pacientes hipertensos controlados (HAC) e responsivos a tratamento farmacológico (n = 32) também foram incluídos no estudo. Os demais indivíduos (n = 37) eram voluntários normotensos e constituíram o grupo controle (CONT). Os pacientes foram seqüencialmente incluídos no protocolo conforme os critérios de inclusão e exclusão, no período de dezembro de 2005 a outubro de 2006. A amostra calculada foi de n máximo de 40 pacientes. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP em 26 de setembro de 2006. (PARECER PROJETO Nº 315/2001) (Anexo 1).

3.1.2- Seleção e acompanhamento clínico dos pacientes

Os pacientes com HAR de ambos os sexos foram encaminhados dos vários setores clínicos do Hospital das Clínicas da Unicamp, atendidos, tratados e acompanhados clinicamente no ambulatório de hipertensão resistente da FCM-Unicamp. Os critérios para seleção inicial de grupos são descritos a seguir:

Grupo- Hipertensão arterial resistente (HAR): critérios estabelecidos pelo JNC VII - USA (Chobanian et al., 2003); V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, (Mion, 2006). PA > 140/90 na vigência do uso de 3 ou mais fármacos anti-hipertensivos, sendo um deles, se possível, um diurético em dose plena e os outros em doses terapêuticas preconizadas.

Grupo- Hipertensão arterial controlada (HAC): critérios estabelecidos pelo JNC VII - USA (Chobanian et al., 2003); V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, (Mion, 2006). PA ≤ 135/85 mmHg em indivíduos hipertensos com boa resposta terapêutica a terapia não farmacológica e farmacológica convencional.

Grupo- Controle (CONT): formado por voluntários normotensos que não apresentaram sinais e ou sintomas de doença arterial hipertensiva, nem antecedente familiar de hipertensão arterial e suas complicações.

A idade do grupo HAR variou de 29 a 70 anos (média=52,13±8,9 anos), assim como de 21 a 71 anos no grupo HAC (média=51,4±12,8 anos) e de 35 a 60 anos no grupo CONT (média=47,7±8,9 anos). No grupo HAR, 31% dos pacientes era do sexo masculino e 69% do sexo feminino, e entre os do grupo HAC, 19% e 81% e no grupo CONT, 33% e 67 %, respectivamente.

Os pacientes foram acompanhados durante 12 meses. Nos primeiros 6 meses, o tratamento anti-hipertensivo foi otimizado e logo após, na etapa pré-espino, foram submetidos aos exames ecocardiograma, teste da vasodilatação mediada pelo fluxo-VMF, espessura íntima-média de carótidas-IMT, dosagens plasmáticas de renina, aldosterona, sódio e potássio sanguíneos e dosagens urinárias de 24h de sódio e potássio. Após a realização destes exames, receberam a associação de espironolactona 25 mg/dia que foi mantida por

6 meses. Os pacientes normotensos receberam placebo. Ao final do tratamento (etapa pós-espiro), foram novamente submetidos aos mesmos exames. (Figura 5).

PRÉ-ESPIRO		PÓS-ESPIRO
PA		PA
Renina		Renina
Aldosterona	Espironolactona 25mg/dia	Aldosterona
Sódio e potássio sanguíneos	—————→	Sódio e potássio sanguíneos
Sódio e potássio urinários	por 6 meses	Sódio e potássio urinários
VMF		VMF
IMT		IMT
Ecocardiograma		Ecocardiograma

Figura 5- Esquema demonstrativo do protocolo de estudo.

Todos os pacientes foram acompanhados clinicamente por especialistas e receberam tratamento para suas afecções de acordo com os padrões e normas clínicas vigentes. Para cada paciente foi preenchido um formulário (Anexo 2) e somente incluído o paciente que aceitara as condições do termo de consentimento informado (Anexo 3).

Drogas utilizadas: Nitrostrat 0,4 mg - Parke-Davis, NJ, USA

Spiroctan 25 mg - Biolab, Taboão da Serra, SP, Brasil

3.1.2.1- Critérios de inclusão

Os critérios para inclusão no estudo foram: ter diagnóstico de hipertensão arterial resistente - pressão > 140/90 mmHg de acordo com protocolo padronizado de diagnóstico de HAR e exclusão das causas de pseudo-refratariedade, não adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico, HA secundária, co-morbidades e doenças associadas; ou ter HA controlada; possuir idade entre 21 a 71 anos; não apresentar doenças associadas; estar com consultas médicas programadas de forma habitual; ser capaz de compreender, verbalizar e responder questões; concordar em participar do estudo; assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; estar em seguimento na unidade há, pelo menos, seis meses.

3.1.2.2- Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão: presença de cardiopatia isquêmica; valvulopatias; insuficiência cardíaca descompensada; arritmias cardíacas importantes; nefropatias; hepatopatias; uso de substâncias ilícitas.

3.2- Métodos

3.2.1- Coleta de dados clínicos

Todos os dados clínicos foram coletados exclusivamente pelo autor da pesquisa. As informações foram obtidas por meio de anamnese clássica, seguida pela realização de exame físico completo. O peso foi determinado com roupas leves, sem sapatos, utilizando balança mecânica Filizola 31 e a altura mensurada com régua antropométrica de 192 cm. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado com base na fórmula: peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m).

3.2.2- Medida da pressão arterial

A base necessária para avaliação da HA é a acurácia da mensuração da PA. Foi utilizado um esfigmomanômetro devidamente calibrado e aferido, com manguito de tamanho apropriado para a circunferência braquial em estudo. O ambiente calmo e as mensurações foram precedidas de um período de relaxamento de 5 a 15 minutos, e no mínimo de 60 minutos após ingestão de café ou 30 minutos após consumo de cigarro, uma vez que os principais componentes químicos de ambos (cafeína e nicotina) elevam a pressão arterial. O paciente teve de permanecer sentado confortavelmente com o braço apoiado num suporte, mantendo o mesmo à altura do ápex, ou deitado em decúbito dorsal horizontal, sendo necessárias, no mínimo, duas medidas em cada braço com intervalos de 1 a 2 minutos para maior acurácia do método (Mion, 2006).

Com relação à medida da PA domiciliar, foi recomendado aos pacientes, que ela fosse realizada no posto de saúde mais próximo de sua moradia, pelo menos duas vezes por semana e anotada no cartão de registro da PA.

A monitorização ambulatorial da PA (MAPA) também foi realizada, obedecendo às recomendações das diretrizes brasileiras (Brandão, 2005). Todos os indivíduos foram submetidos a MAPA por um período de 24 h, pelo processo oscilométrico, utilizando o equipamento Spacelabs (USA) modelo nº 90207.

3.2.3- Estudo da adesão

A abordagem dos entrevistados para o estudo da adesão foi realizada a cada consulta. Os pacientes eram orientados em relação à administração de cada fármaco, e na mesma ocasião, era entregue uma carteirinha com horário de tomadas de cada medicamento, inclusive em relação ao horário de refeições. Os medicamentos eram fornecidos integralmente. Em todos os retornos, os pacientes foram orientados em relação ao tratamento farmacológico e não farmacológico.

3.2.3.1- Determinação da adesão ao tratamento pelo método contagem de comprimidos

Para determinar a adesão ao tratamento pela contagem de comprimidos foi utilizada a combinação das seguintes medidas:

- 1) A utilizada por Taylor e colaboradores (Taylor et al., 1978; Rand, 1993) que define adesão como a razão entre o número de “doses” prescritas tomadas pelo paciente e o número de “doses” prescritas para o paciente, podendo ser expressa em percentual, como demonstrado abaixo:

$$A_1 = \frac{\text{Nº de comprimidos x nº de vezes administradas X 100}}{\text{Nº de comprimidos x nº de vezes prescrita}}$$

- 2) Contagem de comprimidos (Matsui et al., 1994), na qual a adesão é definida com base na discrepância entre o número de comprimidos restantes do tratamento prescrito e aqueles que deveriam ter sido utilizados, e pode ser expressa pela fórmula adaptada dos referidos autores, como:

$$A_2 = \frac{\text{Nº de comprimidos consumidos até o dia da entrevista X 100}}{\text{Nº de comprimidos prescritos que deveriam ter sido consumidos até o dia da entrevista}}$$

O parâmetro para definir adesão, usando a combinação dos dois métodos descritos acima, foi o consumo de pelo menos 80% dos comprimidos prescritos. Os pacientes que consumiram menos que 80% dos comprimidos foram classificados como não aderentes e aqueles que consumiram 80% ou acima dos comprimidos prescritos, foram classificados como aderentes.

3.2.4- Avaliação laboratorial

A coleta sangüínea foi realizada por punção da veia antecubital, entre 07h30min e 09h00min, após 30 minutos de repouso em posição sentada, em ambiente de 24°C. Todos os participantes se encontravam em jejum de 12 h, os fumantes foram orientados a não fumar por um período de 12 h e não ingerirem bebidas alcoólicas até 24h antes. Os pacientes foram submetidos a coletas de quarta à sexta-feira, evitando os dias próximos aos fins de semana.

Os exames laboratoriais solicitados foram: glicemia de jejum, sódio e potássio sérico, sódio e potássio urinário, ácido úrico, colesterol total, fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc), fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDLc), triglicérides (TG), uréia, creatinina, concentração de renina plasmática (CRP), concentração plasmática de aldosterona (CPA).

3.2.5- Ecocardiograma

As imagens foram obtidas com os participantes em decúbito lateral esquerdo, nos cortes paraesternal longitudinal e transverso, nos cortes apicais de quatro e de duas câmaras. As medidas do átrio esquerdo (AE) e VE foram realizadas de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography (Sahn et al., 1978) pelo modo M guiado pelo bidimensional. Os diâmetros, diastólico e sistólico, do ventrículo esquerdo (VE), a espessura do septo interventricular e a parede posterior do VE foram medidos no final da diástole, definida pelo início do QRS através da monitorização simultânea com eletrocardiograma. O valor da massa do VE foi calculado pela fórmula adotada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (Lang et al., 2005). Dividindo-se a massa do VE pela superfície corporal, obteve-se o índice de massa, considerado normal até 95g/m² para o sexo feminino e até 115g/m² para o sexo masculino. Devido ao fato dos pacientes apresentarem IMC > 25, são considerados

sobrepeso e obesos, utilizando-se também a fórmula massa de VE/ altura ^{2,7} que não leva em consideração o peso (Woodiwiss et al., 2008). A espessura relativa do VE (2 x parede posterior do VE/dimensão diastólica do VE) foi admitida como normal até 42%. Em relação à geometria do VE, os pacientes foram classificados em 4 grupos, conforme critérios atuais: normal, remodelamento concêntrico (índice de massa normal e espessura relativa aumentada), hipertrofia concêntrica (índice de massa e espessura relativa aumentados) e hipertrofia excêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa normal) (Lang et al., 2005). A função sistólica normal foi definida como fração de ejeção superior ou igual a 55%. Para o estudo da disfunção diastólica foram considerados o *Doppler* mitral e o *Doppler* tecidual. A disfunção diastólica foi graduada de I a IV, segundo critérios já publicados (Khouri et al., 2004), onde a função diastólica normal é avaliada quando o Doppler do fluxo mitral evidencia onda E maior que a onda A, e no Doppler tecidual, onda E' maior que A'. Na disfunção diastólica grau I, a onda E é menor que a onda A, e a onda E' é menor que A'. Na disfunção diastólica grau II a onda E é maior que a onda A, e a onda E' menor que A'. Na disfunção diastólica grau III, a onda E é maior que a onda A (geralmente 2 vezes maior), e a onda E' menor que A', reversível à manobra de Valsalva. A disfunção grau IV apresenta o mesmo padrão da disfunção diastólica grau III, mas é irreversível à manobra de Valsalva (Figuras 6 e 7). Os exames foram realizados por dois examinadores, seguindo técnica padrão, com equipamento marca Siemens, modelo CV70, com transdutor setorial multifrequencial (2-4 MHz).

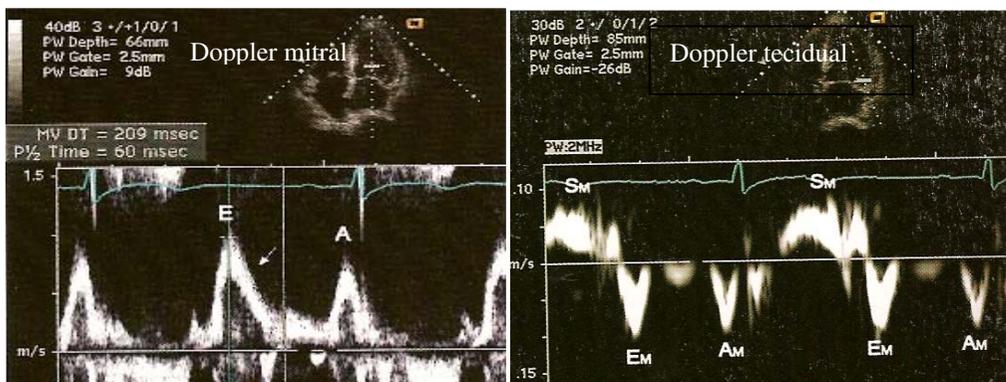


Figura 6- Doppler mitral e Doppler tecidual de função diastólica normal.

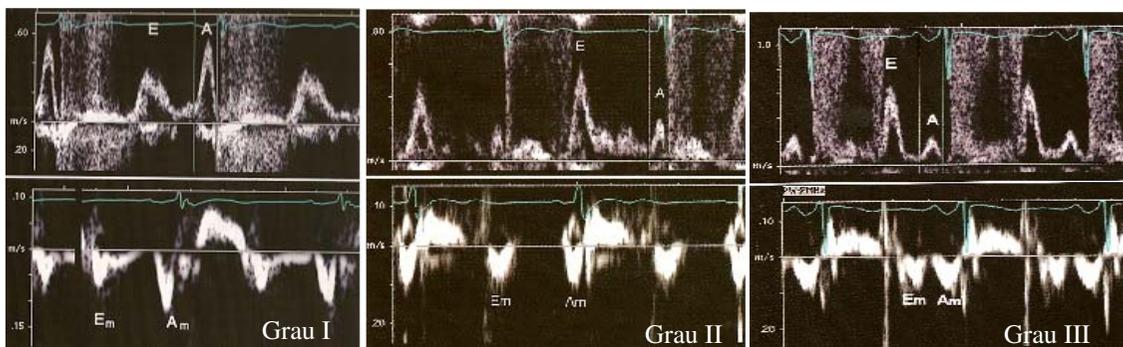


Figura 7- Doppler mitral e Doppler tecidual na avaliação da disfunção diastólica.

3.2.6- Avaliação da espessura íntima - média das carótidas

Foi realizada a avaliação da espessura íntima - média das paredes anterior e posterior da carótida, utilizando ultra-som de alta resolução. Este método encontra-se estabelecido e padronizado de acordo com o relatório do “34^º Bethesda Conference Task Force # 3 Noninvasive Atherosclerosis Measurement” (Redberg et al., 2003).

A luminosidade da sala foi controlada, com temperatura ajustada em 24°C. Para a realização do exame o paciente foi posicionado em decúbito dorsal, com a cabeça flexionada levemente, voltada para o lado oposto ao examinado. Em geral, retiram-se almofadas ou travesseiros. A imagem foi posicionada na tela, de forma que a porção cefálica seja demonstrada à esquerda. Tomando-se o cuidado de não comprimir exageradamente os tecidos com o transdutor, as estruturas venosas anteriores à carótida não foram colabadas. A interface lúmen-íntima e a interface média-adventícia foram nitidamente definidas, tomando cuidado com a utilização correta do controle de ganho, correção de ângulo e inclinação da caixa de amostragem e da sua amplificação.

Utilizou-se aparelho de ultra-som Siemens, modelo ACUSON CV-70 e transdutor vascular linear de alta resolução, frequência de 5-13 MHz, (Alemanha), acoplado a microcomputador para mensuração automática da IMT. O protocolo de

aquisição de imagens no segmento distal da carótida comum foi padronizado para mensuração no mínimo de 100 pontos ou de uma extensão mínima de 1,0 cm da artéria, em sentido longitudinal, excluindo o bulbo carotídeo (Lonn et al., 2001; Simon et al., 2002).

A IMT da carótida comum foi mensurada no segmento distal, a partir de quatro ciclos cardíacos incidentes com a onda R do ECG usando o software de análise de IMT (M'ATh - Metris-France), que permite mensuração automatizada da IMT, a partir das imagens previamente armazenadas em disco compacto (CD). A análise é baseada na densidade da escala de cinza e um algoritmo específico de reconhecimento tissular, que permite uma mensuração automática sem dependência do leitor. A variabilidade entre as medidas da IMT deveria ser menor que 2%, o que realmente ocorreu (Figuras 8 e 9).

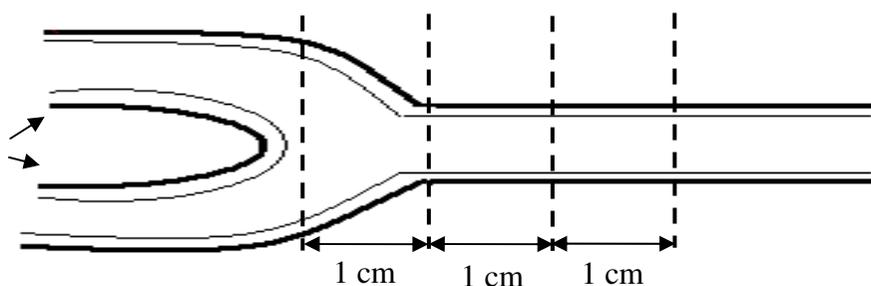


Figura 8- Esquema representativo do método de avaliação da espessura íntima - média (IMT) da carótida comum, com ultra-som de alta resolução e transdutor de 7,5-12 MHz. Adaptado de LONN (2001).



Figura 9- Foto extraída de ultra-som de carótidas com medida de IMT realizada pelo software de análise (M'ATh - Metris-France), tanto na parede anterior como posterior.

3.2.7- Avaliação funcional do endotélio vascular

3.2.7.1- Vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF)

A avaliação funcional do endotélio vascular, em artérias de médio calibre (artéria braquial) foi realizada utilizando-se a técnica do U-S de alta resolução, mediante aplicação do teste de compressão/descompressão (oclusão por cinco minutos) da artéria braquial para avaliação da função dependente do endotélio e após administração de doador de óxido nítrico como a nitroglicerina sublingual (avaliação da função não dependente do endotélio - reatividade do músculo liso vascular). Este método encontra-se estabelecido e padronizado de acordo com o relatório do “*International Brachial Artery Reactivity Task Force*” *Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent vasodilation of the brachial artery* (Corretti et al., 2002).

Todos os pacientes hipertensos refratários, os hipertensos controlados e os voluntários normotensos foram submetidos à pesquisa da reatividade vascular dependente do endotélio de forma não invasiva, com U-S *Doppler* de alta resolução. Os pacientes foram informados previamente sobre algumas condições que poderiam afetar os resultados dos exames e solicitados a observá-las.

As mulheres foram estudadas entre o segundo e sétimo dia do ciclo menstrual, quando os níveis de estrógenos são mais baixos afetando menos a função endotelial. Os pacientes deveriam estar em jejum de 12 h, sem fumar nesse período, sem fazer uso de café e vitamina C na véspera do exame e sem terem realizado exercício físico prévio na véspera. Medicamentos suscetíveis de alterarem a função endotelial como ácido acetil salicílico e anti-inflamatórios não hormonais foram interrompidos 15 dias antes do estudo. As estatinas foram suspensas em média quatro semanas antes da realização do procedimento. A medicação anti-hipertensiva não foi suspensa.

A luminosidade da sala foi controlada, com temperatura ajustada em 24°C. Para a realização do exame, o paciente permaneceu em posição supina por 15 minutos antes e até o final do mesmo.

Utilizou-se aparelho de U-S Siemens, ACUSON CV-70 e transdutor vascular linear de alta resolução, freqüência de 5-13 MHz, (Alemanha), acoplado a microcomputador para estudo dinâmico da função vascular. Todas as imagens digitalizadas foram armazenadas em CD para análise posterior, por dois observadores independentes. A variabilidade entre as medidas do diâmetro arterial deveria ser menor que 2% e de 1% intra-observador, o que realmente ocorreu.

O diâmetro da artéria braquial foi medido seis vezes consecutivas usando o software de análise off-line de função vascular (M'ATh - Metris-France). As medidas foram tomadas a partir da interface lúmen/parede arterial, no sentido: parede anterior para posterior no final da diástole. O diâmetro médio foi calculado a partir de quatro ciclos cardíacos incidentes com a onda R do ECG. As mudanças do diâmetro da artéria braquial (em percentagem) foram comparadas ao primeiro diâmetro basal (100%) de acordo com a fórmula:

$$\text{VMF} = \frac{(\text{Diâmetro após decompressão} - \text{Diâmetro basal}) \times 10}{\text{Diâmetro basal}}$$

Antes do início da primeira mensuração, o participante teve de permanecer em repouso absoluto, deitado em decúbito dorsal horizontal, comodamente instalado por um período de 15 minutos. Quando uma posição satisfatória do transdutor foi obtida, o braço do paciente permaneceu na mesma posição durante todo o estudo, apoiado numa braçadeira confortável e especialmente desenhada para esta finalidade (Figura 10).



Figura 10- Técnica de mensuração da reatividade vascular da artéria braquial. Método padronizado por Celermajer *et al.*

A seguir, foi realizado o corte ultra-sonográfico longitudinal da artéria braquial, aproximadamente 5 a 15 cm acima do cotovelo até obter-se uma imagem nítida da artéria braquial em corte longitudinal. O quadro central da artéria foi identificado claramente e a camada íntima anterior e posterior bem delimitada, a zona de transmissão ou zona focal foi ajustada para a profundidade desejada.

Nos casos de grande dificuldade, a zona de transmissão focal foi modificada, visualizando-se a parede proximal o mais nitidamente possível. Para avaliação da parede distal, foram aumentados os ganhos em profundidade, evidenciando-se a linha “m” (interface média-adventícia). Após apuração da imagem e da interface lúmen/parede arterial amplificada, os parâmetros de operação da máquina, uma vez regulados, não foram mais alterados durante todo o exame.

O estudo foi iniciado com a mensuração, em repouso, do diâmetro da artéria braquial. A seguir, as curvas espectrais das velocidades de fluxo obtidas com *Doppler* pulsado (pw) foram obtidas com o cursor do sinal posicionado a um ângulo de 60 graus em relação à parede arterial e a amostra-volume de 1,5 cm direcionada à região central da luz do vaso para obtenção do traçado espectral. Posteriormente, o estímulo mecânico foi provocado pela aplicação de um torniquete com *cuff* braquial de poliuretano (Hokanson, Inc., Bellevue, WA - USA) no braço e insuflado até atingir 250-300 mmHg, permanecendo nesta situação durante 5 minutos, a seguir desinsuflado, promovendo a dilatação dependente do endotélio mediada pelo fluxo (VMF).

A segunda mensuração foi iniciada após liberação do torniquete. Inicialmente o traçado espectral do “Doppler” foi registrado nos primeiros 15 segundos e, logo após, realizada a mensuração do diâmetro da artéria braquial entre 45 e 120 segundos após a desinsuflação do *cuff* e calculada a variação percentual do diâmetro da artéria braquial (Sinoway et al., 1989). Após descanso de 15 minutos para permitir a recuperação vascular, foi realizada a terceira mensuração, denominada fase de recuperação, com a técnica e os parâmetros de avaliação descritos acima.

Finalmente, foi realizada a estimulação farmacológica com nitroglicerina (doador de óxido nítrico), vasodilatador, que, atuando diretamente na musculatura lisa vascular, provoca dilatação arterial não-dependente do endotélio. A última mensuração foi realizada 4 minutos após a administração de nitroglicerina sublingual (Nitrostat, Parke-Davis, Morris-Plains, NJ, USA). Protocolo de

mensuração (Figura 11) e avaliação das medidas pelo software de análise off-line de função vascular (M'ATH – Metris-France) (Figura 12).

Dessa forma, a nitroglicerina foi utilizada na dose 0,4 mg por via sublingual em única tomada. Eventual efeito colateral de menor gravidade como cefaléia e hipotensão arterial foi monitorizado após a administração da droga e o paciente liberado somente após verificação da PA e da condição clínica pós-estudo.

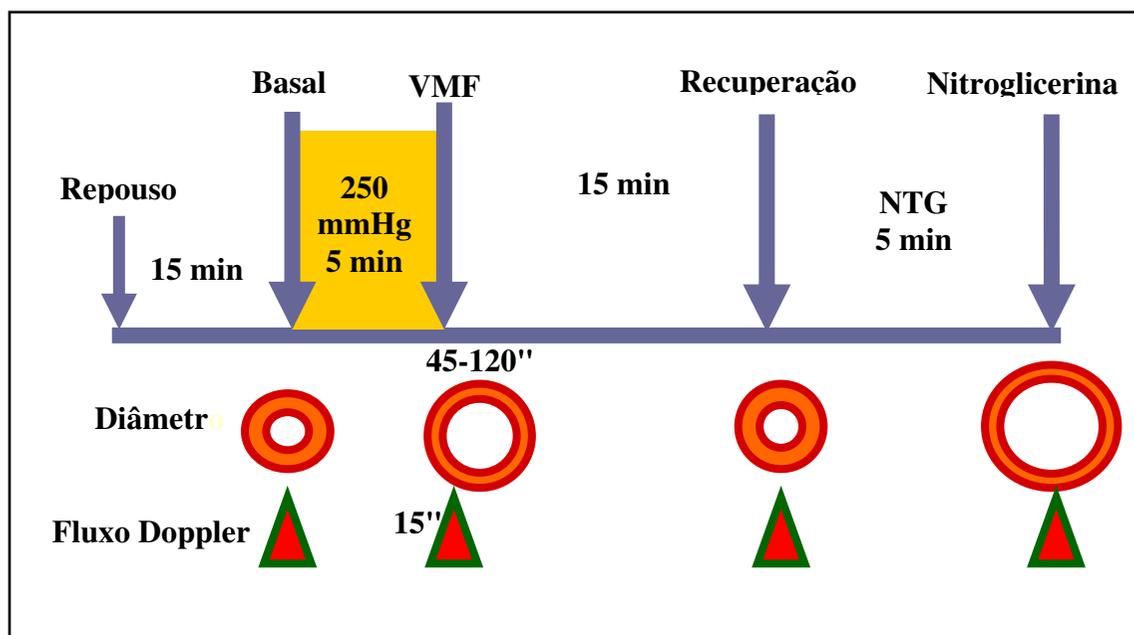


Figura 11- Protocolo de avaliação da vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF), da artéria braquial, com ultra-som de alta resolução. Adaptado de Celermajer, 1992.

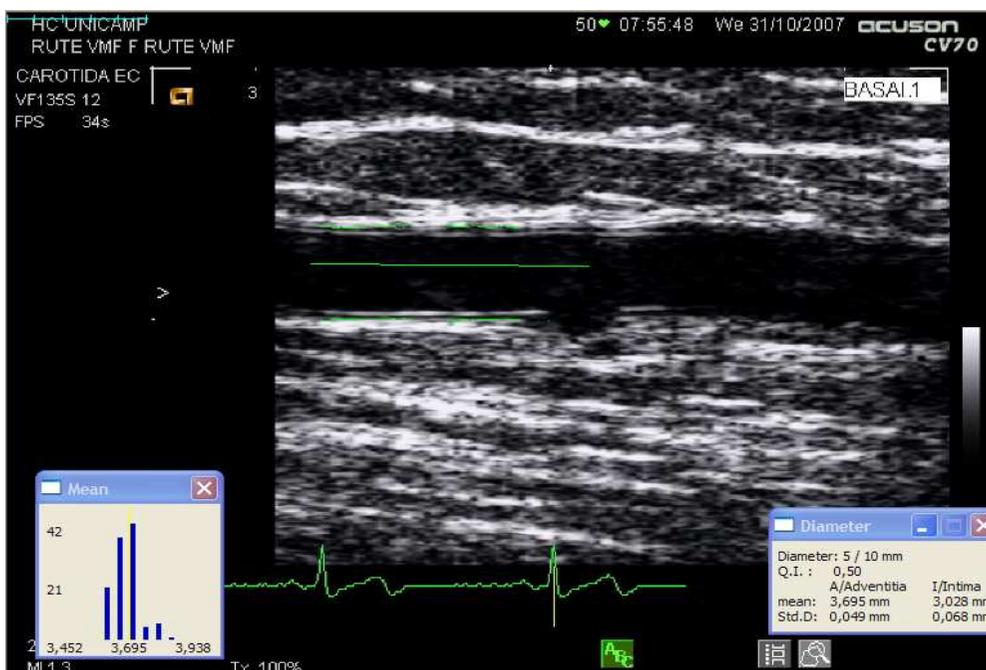


Figura 12- Foto extraída de ultra-som de artéria braquial com medida realizada pelo software de análise (M'ATh - Metris-France) para a técnica de VMF.

3.3- Estatística

As variáveis classificatórias foram apresentadas em tabelas contendo freqüências absolutas (n) e relativas (%). A associação destas variáveis com os grupos foi avaliada com o teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média, desvio padrão, mediana, valores mínimos e máximos. A normalidade destas variáveis foi avaliada com o teste de Kolmogorov-Smirnov.

As médias das variáveis, com distribuição normal, ou as passíveis de transformação logarítmica, foram avaliadas com análise de variância para medidas repetidas onde as três hipóteses básicas foram testadas:

H₀₁: Os perfis de médias são paralelos, ou seja, o comportamento dos grupos é igual ao longo do tempo;

H₀₂: Os perfis de médias são coincidentes, ou seja, não existe diferença de médias entre os grupos;

H₀₃: Não há efeito de tempo, ou seja, os perfis são paralelos ao eixo das abscissas.

As variáveis sem distribuição normal foram avaliadas com testes não-paramétricos. Para a comparação entre os grupos utilizou-se teste Kruskal-Wallis, quando significativo, utilizou-se teste de Dunn para discriminar as diferenças. O teste da soma de postos de Wilcoxon foi utilizado para analisar as condições pré e pós.

Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson e análise de regressão linear múltipla para avaliar relação entre as variáveis quantitativas.

A disfunção diastólica foi classificada (sem e com disfunção) e avaliada segundo as demais variáveis com teste t-Student, Mann-Whitney, teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança. As variáveis significantes na análise univariada foram utilizadas no modelo de regressão logística múltipla.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Foram usados na elaboração do relatório técnico os softwares: MS Office Excel versão 2003 para o gerenciamento do banco de dados; SPSS for Windows versão 10 - Statistical Package for the Social Science (SPSS Inc Chicago IL - USA). Para a execução dos cálculos estatísticos, elaboração e edição de gráficos GraphPrism 4 Software (GraphPad Software Inc. SanDiego CA - USA), para elaboração de tabelas e redação usamos o MS Office Word versão 2003 e para referências bibliográficas End Note 9.0 (Thomson Co. Stanford Conn - EUA).

4- RESULTADOS

4.1- Dados demográficos e antropométricos

Com relação à idade e sexo não se observou diferença estatisticamente significativa quando comparados os grupos: HAR versus HAC, HAR versus CONT e HAC versus CONT. Houve diferença estatisticamente significativa em relação à frequência cardíaca (FC) entre os grupos HAC versus CONT ($p < 0,05$). Houve diferença estatisticamente significativa para índice de massa corpórea, entre os grupos HAR e CONT ($p = 0,0001$) (Tabela 2).

Tabela 2- Características demográficas e antropométricas dos três grupos estudados.

	HAR	HAC	CONT
SEXO (F/M)	27/12	26/6	25/12
FC (bpm)	76/60/100	70/60/100 *	80/64/84
IMC (Kg/m²)	31,7 ± 6,5 †	29,2 ± 5,3	26,2 ± 3,9
IDADE (anos)	52,1 ± 8,9	51,4 ± 12,8	47,7 ± 8,9
n	39	32	37

Os valores são expressos em média ± DP ou mediana/mínimo/máximo.

HAC vs. CONT, * $p < 0,05$ e HAR vs. CONT, † $p = 0,001$.

n=número de indivíduos; HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada; CONT=Controle; FC=frequência cardíaca; IMC=índice de massa corpórea; M=masculino; F=feminino.

4.2- Perfil bioquímico

Os níveis médios de triglicérides, HDL-c, uréia, sódio e potássio sanguíneos, e, sódio e potássio urinários, quantificados nos três grupos, não mostraram diferença estatisticamente significativa entre si. Entretanto, a glicose encontrou-se significativamente elevada no grupo HAR quando comparada ao grupo CONT. Glicose: 95/79/160 , 93/75/125 e 85/72/282 mg/dL

nos grupos HAR, HAC e CONT, respectivamente, $p < 0,05$. O colesterol, LDL-c e ácido úrico apresentaram-se significativamente elevados nos grupos HAR e HAC quando comparados ao grupo CONT. As concentrações plasmáticas de colesterol determinadas nos grupos HAR, HAC e CONT foram: 199/125/385, 198/126/265 e 185/95/253 mg/dL, de LDL-c foram: 126/65/299, 122/68/173 e 108/51/163 mg/dL e de ácido úrico : $6,1 \pm 1,7$, $5,6 \pm 1,2$ e $4,8 \pm 1$ mg/dL, $p < 0,05$. A creatinina apresentou diferença estatística entre os grupos HAR e HAC, mostrando-se mais elevada no grupo HAR. Creatinina nos grupos HAR, HAC e CONT, respectivamente: 0,9/0,6/2,0, 0,8/0,6/1,4 e 0,8/0,6/1,2 mg/dL, $p < 0,05$. (Tabela 3).

Tabela 3- Valores bioquímicos dos três grupos estudados.

	HAR n=39	HAC n=32	CONT n=37
GLICOSE (mg/dL)	95/79/160 *	93/75/125	85/72/282
COLESTEROL (mg/dL)	199/125/385‡	198/126/265‡	185/95/253
HDL-c (mg/dL)	46/27/109	48/29/93	50/32/70
LDL-c (mg/dL)	126/65/299‡	122/68/173‡	108/51/163
TG (mg /dL)	$158,1 \pm 96,2$	$153,9 \pm 76,6$	$122,8 \pm 80,2$
URÉIA (mg/dL)	30/18/96	28/16/62	27/11/43
CREATININA (mg/dL)	0,9/0,6/2,0 †	0,8/0,6/1,4	0,8/0,6/1,1
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	$6,1 \pm 1,7‡$	$5,6 \pm 1,2‡$	$4,8 \pm 1$
SÓDIO (mEq/L)	140/136/146	141/136/144	140/139/143
POTÁSSIO (mEq/L)	4,2/3,1/5,1	4,1/3,4/4,7	4,2/3,8/5,2
Na⁺ URI (mEq/24h)	190/36/531	181/54/391	154/38/234
K⁺ URI (mEq/24h)	44,8/8,1/111	51,5/18,5/86,2	43,2/23,4/68,8

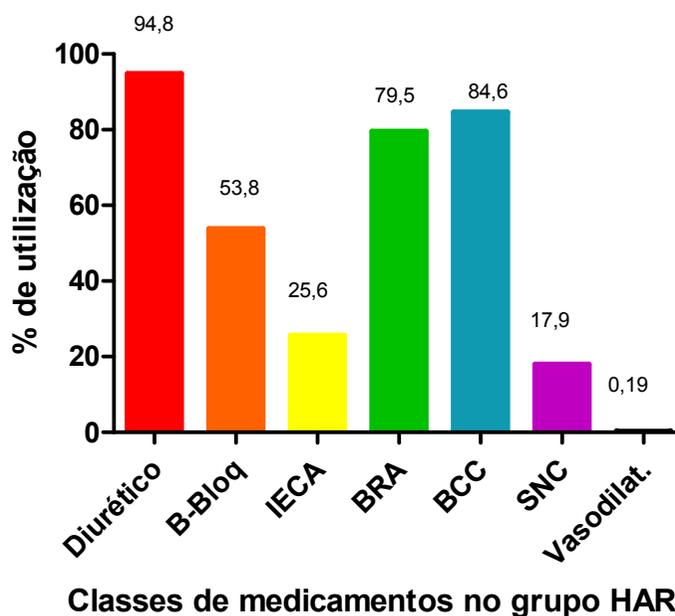
Os valores são expressos em média \pm DP ou mediana/mínimo/máximo.

HAR vs. CONT, * $p < 0,05$; HAR vs. HAC, † $p = 0,0475$; HAR e HAC vs. CONT; ‡ $p < 0,05$

n=Número de pacientes; HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada; CONT=Controle; HDL-c=Colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c=Colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TG=Triglicérides; Na⁺URI=sódio urinário; K⁺URI=potássio urinário.

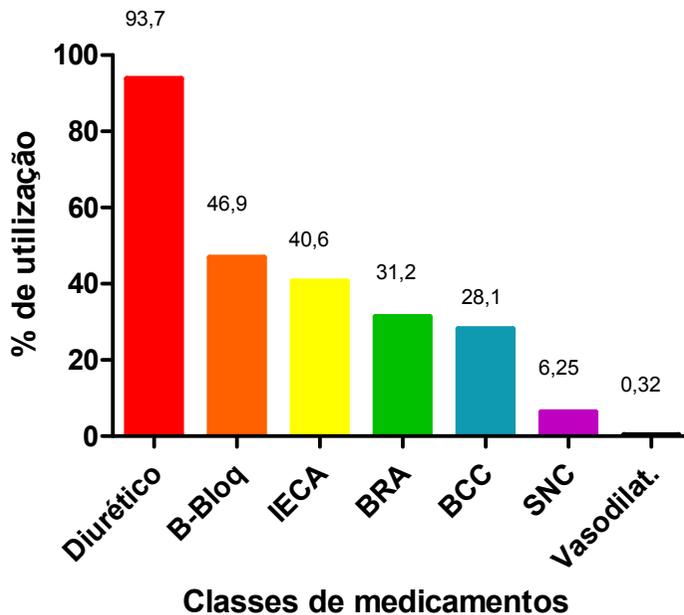
4.3- Avaliação das classes de medicamentos utilizadas nas fases pré e pós-associação com espironolactona

Os grupos HAR e HAC utilizavam as seguintes classes de medicamentos na fase pré-espironolactona, conforme demonstradas nas Figuras 13 e 14.



B-Bloq=beta-bloqueador; IECA=inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA=bloqueador do receptor da angiotensina; BCC=bloqueador de canal de cálcio; SNC=sistema nervoso central; Vasodilat.=vasodilatador.

Figura 13- Classes de medicamentos utilizadas pelo grupo HAR.



B-Bloq=beta-bloqueador; IECA=inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA=bloqueador do receptor da angiotensina; BCC=bloqueador de canal de cálcio; SNC=sistema nervoso central; Vasodilat.=vasodilatador.

Figura 14- Classes de medicamentos utilizadas pelo grupo HAC.

O grupo HAR utilizou 3,6 números de classes de medicamentos na fase pré e o grupo HAC 2,5 número de classes. Na fase pós, não houve diminuição do número de classes utilizadas em ambos os grupos, embora tenha ocorrido diminuição no número de doses de medicamentos em 33% no grupo HAR e 28% no grupo HAC, conforme demonstradas na Figura 15.

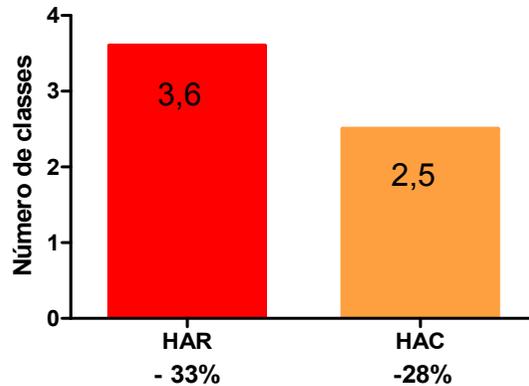


Figura 15- Número de classes de medicamentos nos grupos HAR e HAC nas fases pré e pós-espironolactona. Estão indicados os percentuais de redução das doses dos medicamentos anti-hipertensivos (pré e pós-espironolactona).

Em relação aos sintomas, os pacientes apresentaram as seguintes respostas após associação com espironolactona:

- HAR – Diminuição de dispnéia e fadiga em 32% dos pacientes e melhora da palpitação em 23%.
- HAC – Diminuição de dispnéia e fadiga em 20% dos pacientes e melhora da palpitação em 11%.

Em relação aos efeitos colaterais, tanto o grupo HAR como o HAC apresentaram náusea (6%), ginecomastia e mastalgia (5%).

4.4- Avaliação dos marcadores bioquímicos nos três grupos estudados, pré e pós- associação com espironolactona

Os marcadores bioquímicos não apresentaram diferença

estatisticamente significativa entre os grupos estudados, na fase pré-espironolactona. Já após a associação com espironolactona, os níveis de concentração de renina plasmática (CRP) do grupo HAC se apresentaram mais elevados que os grupos HAR e CONT. Níveis de renina na fase pós, nos grupos HAR, HAC e CONT, respectivamente: 2,4/0,1/50, 3,7/0,1/15,4 e 2,1/0,8/9,2 ng/mL, $p < 0,05$. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre fase pré e pós. A aldosterona dos grupos HAR e HAC, na fase pós, se elevou em relação à fase pré-espironolactona. Aldosterona nos grupos HAR e HAC nas fases pré e pós, respectivamente: $15,4 \pm 8,2$ e $19,2 \pm 9,0$ ng/mL; $16,8 \pm 5,4$ e $22,3 \pm 12,6$ ng/mL, $p = 0,005$. Os níveis de potássio sanguíneo e sódio urinário, na fase pós, do grupo HAR se apresentaram mais elevados que o grupo CONT. Potássio na fase pós: 4,4/3,0/5,3, 4,1/3,5/5,4 e 4,1/3,9/4,9 mEq/L, $p < 0,05$ e sódio urinário na fase pós: 212/43/658, 207/66/351 e 156/54/276 mEq/24h, $p < 0,05$. Quando cada grupo foi comparado, na fase pré e pós-espironolactona, o potássio sanguíneo do grupo HAR se elevou significativamente na fase pós, com níveis no grupo HAR nas fases pré e pós: 4,2/3,1/5,1 e 4,4/3,0/5,3 mEq/L, $p = 0,004$ e do grupo CONT diminuiu, com níveis no grupo CONT nas fases pré e pós: 4,2/3,8/5,2 e 4,1/3,9/4,9 mEq/L, $p = 0,028$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a fase pré e pós, em relação ao sódio urinário. (Tabela 4).

Tabela 4- Marcadores bioquímicos dos pacientes hipertensos refratários (HAR), hipertensos controlados (HAC) e normotensos (CONT) pré e pós- associação com espironolactona.

	HAR PRÉ- ESPIRO	HAR PÓS- ESPIRO	HAC PRÉ- ESPIRO	HAC PÓS- ESPIRO	CONT PRÉ- ESPIRO	CONT PÓS ESPIRO
RENINA(ng/mL)	1,7/0,3/32,7	2,4/0,1/50*	2,1/0,7/45,7	3,7/0,1/15,4*	1,6/0,6/4,3	2,1/0,8/9,2
ALDO (ng/mL)	15,4±8,2	19,2±9,0†	16,8±5,4	22,3±12,6†	15,4±6,9	15,2±6,7
Na ⁺ (mEq/L)	140/136/146	141/127/146	141/136/144	140/137/145	40/139/143	140/139/143
K ⁺ (mEq/L)	4,2/3,1/5,1	4,4/3,0/5,3§	4,1/3,4/4,7	4,1/3,5/5,4	4,2/3,8/5,2	4,1/3,9/4,9‡
Na ⁺ URI (mEq/24h)	190/36/531	212/43/658*	181/54/391	207/66/351	154/39/234	156/54/276
K ⁺ URI (mEq/24h)	45/8/111	45/23/84	41/19/86	47/18/81	43/23/69	44/23/63

Os valores são expressos em média ± DP ou mediana/mínimo/máximo.

Fase Pós - K⁺ HAR vs. K⁺ CONT, Na⁺URI HAR vs. Na⁺URI CONT, RENINA HAC vs. RENINA CONT e HAR, *p<0,05.

ALDO HAR PRÉ vs. ALDO HAR PÓS, ALDO HAC PRÉ vs. ALDO HAC PÓS; †p<0,005.

K⁺ CONT PRÉ vs. K⁺ CONT PÓS; ‡p= 0,028, K⁺ HAR PRÉ vs. K⁺ HAR PÓS; §p=0,004.

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada; CONT=Controle; ALDO=aldosterona; Na=sódio sanguíneo; K=potássio sanguíneo; Na⁺URI=sódio urinário; K⁺URI=potássio urinário.

4.5- Avaliação da PA de consultório (PAS e PAD)

4.5.1- Avaliação da PAS

A PAS de consultório apresentou diferença estatística entre os grupos HAR, HAC e CONT, respectivamente, na fase pré-espiro, PAS: 158,7 ± 25,2, 141,5 ± 23,0 e 119,2 ± 12,8 mmHg, p<0,001, onde o grupo HAR obteve valores mais elevados que o grupo HAC que obteve valores mais elevados que o grupo CONT. Na fase pós espironolactona houve diferença estatisticamente significativa

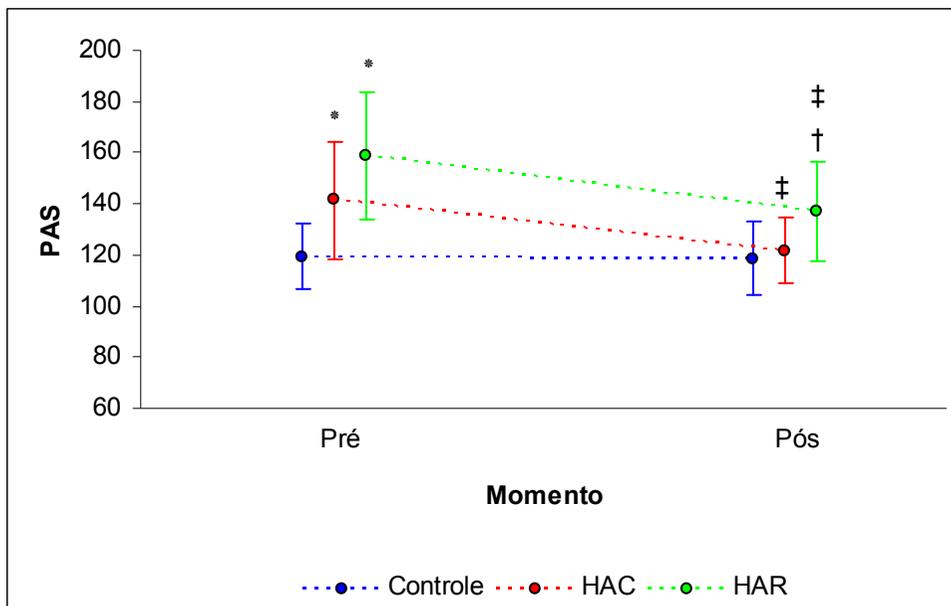
entre os grupos ($p < 0,001$), onde o grupo HAR obteve valores mais elevados que os grupos HAC e CONT. PAS, na fase pós, para os grupos HAR, HAC e CONT, respectivamente: $137,0 \pm 19,2$, $121,8 \pm 13,2$ e $118,7 \pm 14,4$ mmHg. Quando se comparou a fase pré com a fase pós-espironolactona, os grupos HAR e HAC tiveram seus valores diminuídos significativamente ($p < 0,001$) e o grupo HAC se igualou ao grupo CONT, conforme apresentados na Tabela 5 e Figura 16 abaixo:

Tabela 5- Valores de PAS nas fases pré e pós-espironolactona nos três grupos.

Grupo	PAS	Média	Desvio Padrão
Controle	Pré	119,2	12,8
	Pós	118,7	14,4
HAC	Pré	141,5	23,0
	Pós	121,8	13,2
HAR	Pré	158,7	25,2
	Pós	137,0	19,2

Valores expressos como média \pm DP.

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada; CONT=Controle; PAS=pressão arterial sistólica.



Fase PRÉ – HAR vs. CONT, HAR vs. HAC, HAC vs. CONT; *p<0,001.

Fase PÓS – HAR vs. HAC, HAR vs. CONT; † p<0,001.

PAS PRÉ x PAS PÓS; ‡p<0,001

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada;
CONT=Controle; PAS=pressão arterial sistólica.

Figura 16- Avaliação da PAS nas fases pré e pós-espironolactona.

4.5.2- Avaliação da PAD

A PAD de consultório apresentou diferença estatística entre os grupos HAR, HAC e CONT, respectivamente, na fase pré-espironolactona, PAD: $100 \pm 22,1$, $88,9 \pm 12,3$ e $78,0 \pm 5,0$ mmHg, ($p < 0,001$), onde o grupo HAR obteve valores mais elevados que o grupo HAC que obteve valores mais elevados que o grupo CONT. Na fase pós-espironolactona houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos que apresentaram valores: $91,7 \pm 14,2$, $79,0 \pm 10,1$ e $76,0 \pm 7,7$ mmHg, ($p < 0,001$), para os grupos HAR, HAC e CONT, respectivamente, onde o grupo HAR apresentou valores mais elevados que o grupo HAC que obteve valores mais elevados que o grupo CONT. Quando se comparou a fase pré com a fase pós-espironolactona, os grupos HAR e HAC tiveram seus valores diminuídos

significativamente, ($p < 0,001$), conforme apresentados na Tabela 6 e Figura 17 abaixo:

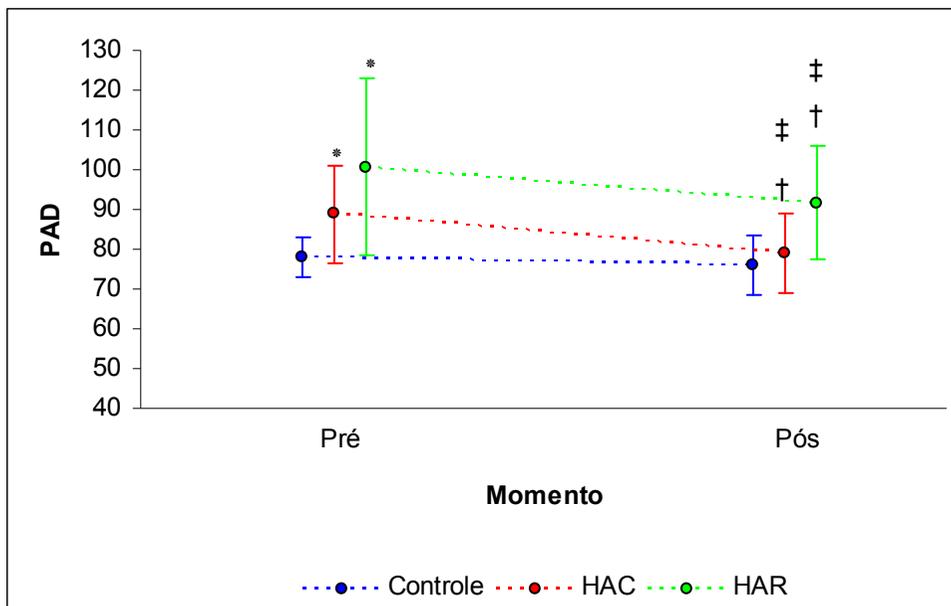
Tabela 6- Valores de PAD nas fases pré e pós-espironolactona nos três grupos.

Grupo	PAD	Média	Desvio Padrão
Controle	Pré	78,0	5,0
	Pós	76,0	7,7
HAC	Pré	88,9	12,3
	Pós	79,0	10,1
HAR	Pré	100,7	22,1
	Pós	91,7	14,2

Valores expressos como média \pm DP.

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada;

CONT=Controle; PAD=pressão arterial diastólica.



Fase PRÉ - HAR vs. CONT, HAR vs. HAC, HAC vs. CONT; *p<0,001.

Fase PÓS - HAR vs. CONT, HAR vs. HAC e HAC vs. CONT; †p<0,001.

PAD PRÉ vs. PAD PÓS HAR; ‡p<0,001.

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada; CONT=Controle; PAD=pressão arterial diastólica.

Figura 17- Avaliação da PAD nas fases pré e pós-espironolactona

4.6- Avaliação da reatividade vascular

Os resultados da variação absoluta do diâmetro da artéria braquial observados nos três grupos (HAR, HAC e CONT) durante a avaliação da função vascular dependente e não dependente do endotélio utilizando ultra-som de alta resolução estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7- Valores absolutos (mm) da variação do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo mecânico (VMF) e estímulo farmacológico (vasodilatação nitroglicerina-induzida) nos três grupos em estudo, nas fases pré e pós-associação com espironolactona.

Parâmetros da artéria braquial	HAR (n:39)	HAC (n:32)	CONT (n:37)
Diâmetro basal (mm) PRÉ	3,7 ± 0,6	3,3 ± 0,6	3,3 ± 0,6
Diâmetro basal (mm) PÓS	3,5± 0,6	3,3 ± 0,5	3,8± 0,4
Diâmetro pós VMF (mm) PRÉ	3,9± 0,6	3,6 ± 0,5	3,7 ± 0,6
Diâmetro pós VMF (mm) PÓS	3,8 ± 0,6	3,8 ± 0,4	3,8± 0,4
Diâmetro recuperação (mm) PRÉ	3,7 ± 0,6	3,4± 0,6	3,4 ± 0,7
Diâmetro recuperação (mm) PÓS	3,6 ± 0,6	3,7 ± 0,5	3,7 ± 0,4
Diâmetro pós NTG (mm) PRÉ	4,2 ± 0,6	4,0 ± 0,6	4,2 ± 0,6
Diâmetro pós NTG (mm) PÓS	4,2± 0,6	3,8± 0,5	3,8± 0,4

Valores expressos como média ± DP.

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada; CONT=Controle; VMF=vasodilatação mediada pelo fluxo; NTG=nitroglicerina.

4.6.1- Variação percentual do diâmetro da artéria braquial (vasodilatação mediada pelo fluxo - VMF), pré e pós-espironolactona.

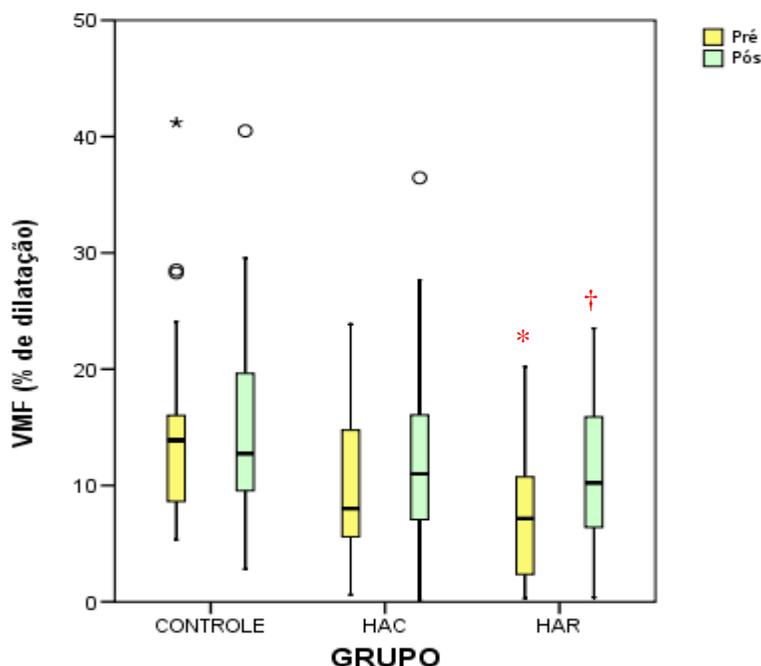
Os resultados da avaliação da função vascular dependente do endotélio utilizando ultra-som de alta resolução e estímulo mecânico compressão/descompressão da artéria braquial (vasodilatação mediada pelo fluxo-VMF) observados nos três grupos (HAR, HAC e CONT) nas fases pré e pós-associação com espironolactona são apresentados na Tabela 8 e Figura 18. A variação percentual média do diâmetro da artéria braquial no grupo HAR na fase pré-espironolactona foi significativamente menor que no grupo controle ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos HAR, HAC e CONT na fase pós, mostrando que o grupo HAR aumentou a variação percentual média do diâmetro da artéria braquial, se igualando aos grupos HAC e CONT ($p < 0,001$).

Tabela 8- Avaliação da VMF nos três grupos estudados, nas fases pré e pós-espironolactona.

Grupo	VMF	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Controle	Pré	13,7	7,4	13,9	5,3	41,2
	Pós	14,5	8,1	12,7	2,8	40,5
HAC	Pré	9,4	5,8	8,0	0,6	23,9
	Pós	12,2	7,7	11,0	0,1	36,4
HAR	Pré	7,3	5,5	7,2	0,3	20,2
	Pós	11,3	6,0	10,2	0,4	23,5

Valores expressos como média \pm DP, mediana, mínimo e máximo.

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada; CONT=Controle; NTG=nitroglicerina.



Fase PRÉ - HAR vs. CONT; * $p < 0,05$

VMF HAR PRÉ vs. VMF HAR PÓS; † $p < 0,001$

Figura 18- Avaliação da VMF nas fases pré e pós-espironolactona.

4.6.2- Variação percentual do diâmetro da artéria braquial pós-estímulo farmacológico (nitroglicerina sublingual), pré e pós-espironolactona

Os resultados da avaliação da função vascular não dependente do endotélio utilizando ultra-som de alta resolução e estímulo farmacológico (0,4 mg nitroglicerina sublingual-Nitrostat) observados nos três grupos (HAR, HAC e CONT), nas fases pré e pós-espironolactona são apresentados na Tabela 9 e Figura 19. A variação percentual média do diâmetro da artéria braquial no grupo HAR foi significativamente menor que nos grupos HAC e CONT, na fase pré-espiro ($p < 0,05$). Na fase pós-espiro, observou-se que o grupo HAR aumentou sua variação percentual média do diâmetro da artéria braquial ($p = 0,007$), porém ainda com percentagem de dilatação significativamente menor que no grupo CONT ($p < 0,05$). Na fase pós, não houve diferença significativa entre os grupos HAR e

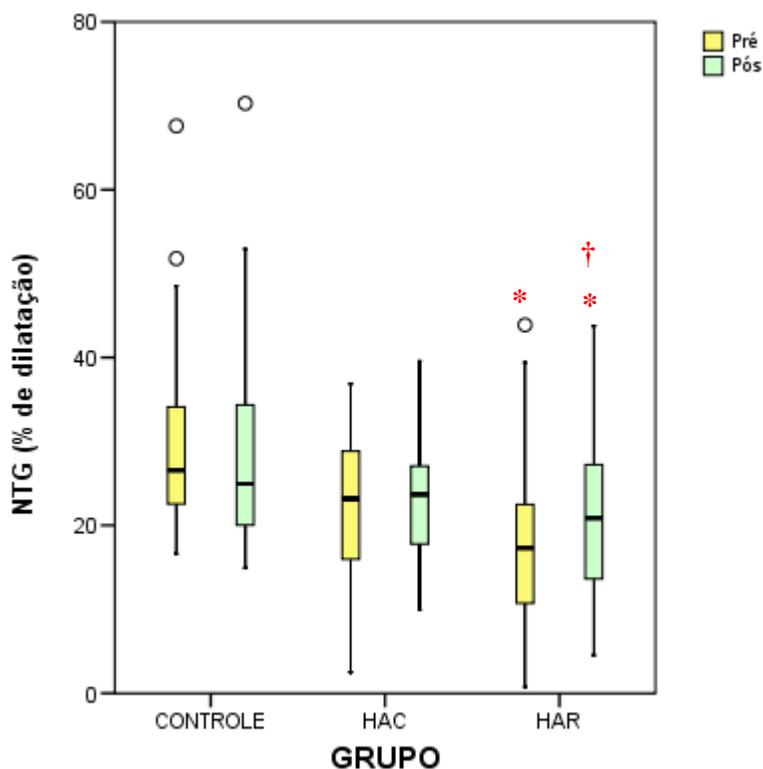
HAC ($p>0,05$).

Tabela 9- Avaliação da NTG nos três grupos estudados, nas fases pré e pós-espironolactona.

Grupo	NTG	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Controle	Pré	29,2	10,6	26,6	16,6	67,6
	Pós	28,5	11,8	24,9	14,9	70,3
HAC	Pré	22,2	8,6	23,2	2,5	36,8
	Pós	23,1	7,6	23,7	9,9	39,6
HAR	Pré	16,8	9,9	17,3	0,8	43,9
	Pós	21,0	9,3	20,9	4,5	43,8

Valores expressos como média \pm DP, mediana, mínimo e máximo.

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada; CONT=Controle; NTG=nitroglicerina.



Fase PRÉ - HAR vs. CONT e HAC; Fase PÓS - HAR vs. CONT; * $p < 0,05$.
 NTG HAR PRÉ vs. NTG HAR PÓS; † $p = 0,007$

Figura 19- Avaliação da NTG nas fases pré e pós-espironolactona.

4.7- Avaliação da espessura íntima - média das carótidas (IMT)

Os resultados da mensuração da IMT das carótidas, observados nos três grupos (HAR, HAC e CONT), nas fases pré e pós-espironolactona são apresentados na Tabela 10 e Figura 20.

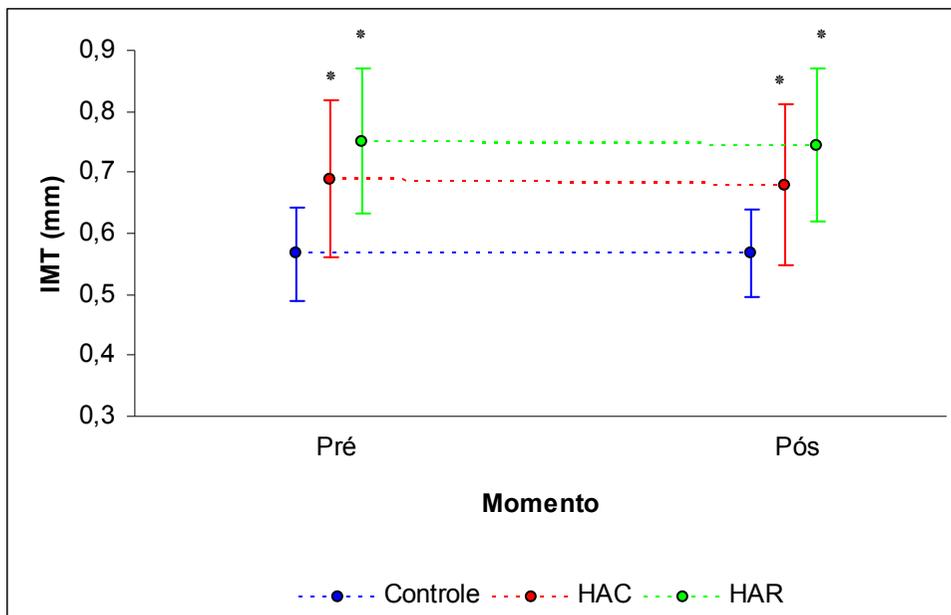
Os perfis de média são paralelos ($p = 0,373$). Os perfis de médias não são coincidentes ($p < 0,001$) e mostrou que o grupo CONT é significativamente menor que os grupos HAR e HAC ($p < 0,001$), e, que o grupo HAC é significativamente menor que o grupo HAR ($p = 0,017$), tanto na fase pré como na fase pós-espiro. Quando comparadas as fases pré e pós, não foi observado alteração da IMT ($p = 0,126$).

Tabela 10- Avaliação da IMT nos três grupos estudados nas fases pré e pós-espironolactona.

Grupo	IMT (mm)	Média	Desvio Padrão
Controle	Pré	0,57	0,08
	Pós	0,57	0,07
HAC	Pré	0,69	0,13
	Pós	0,68	0,13
HAR	Pré	0,75	0,12
	Pós	0,74	0,12

Valores expressos como média \pm DP.

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada; CONT=Controle; IMT=espessura íntima-média.



H_{02} : CONT vs. HAC e HAR; * $p < 0,001$ e HAC vs. HAR; * $p = 0,017$
 IMT PRÉ vs. PÓS; $p = 0,126$

Figura 20- Avaliação da IMT nas fases pré e pós-espironolactona.

4.8- Avaliação da massa ventricular esquerda nos três grupos estudados nas fases pré e pós-espironolactona

4.8.1- Avaliação da massa de VE/superfície corpórea

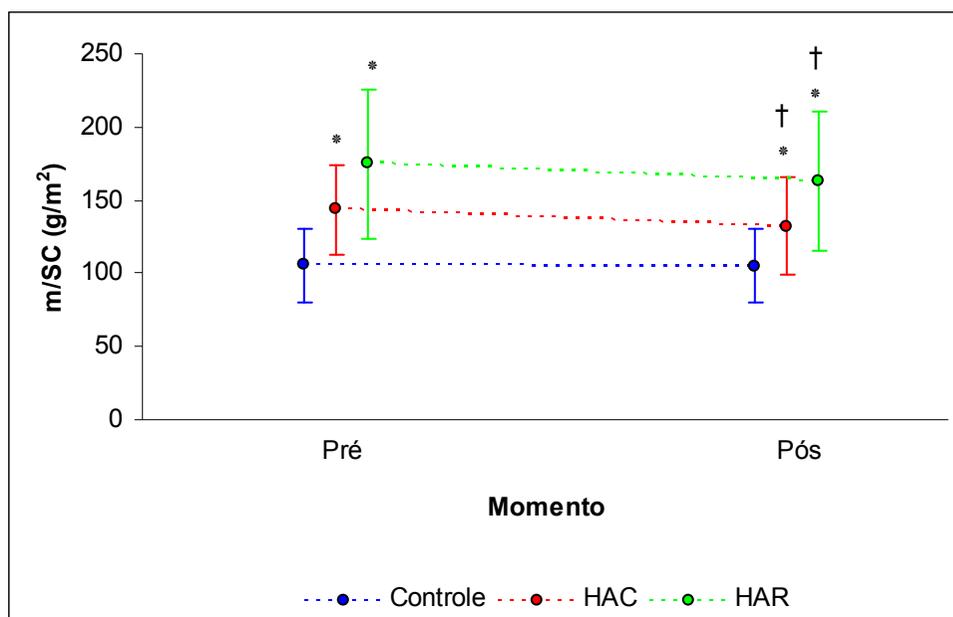
A avaliação da massa do ventrículo esquerdo calculadas pela fórmula de Devereux modificada, dividida pela superfície corpórea (índice de massa do VE - m/SC) mostrou que os perfis de médias são paralelos ($p = 0,122$). Os perfis de médias não são coincidentes ($p < 0,001$), onde tanto na fase pré como na fase pós-espiro, o grupo HAR evidenciou m/SC significativamente maior que no grupo HAC ($p = 0,001$) e CONT ($p < 0,001$) e o grupo HAC em relação ao grupo CONT ($p < 0,001$). Quando se comparou a fase pré com a fase pós-espironolactona os grupo HAR e HAC apresentaram diminuição significativamente significativa ($p = 0,001$), conforme apresentados na tabela 11 e figura 21.

Tabela 11- Avaliação do índice de massa de ventrículo esquerdo nas fases pré e pós-espironolactona nos três grupos estudados.

Grupo	m/SC	Média	Desvio Padrão
Controle	Pré	105,6	25,2
	Pós	104,8	25,2
HAC	Pré	143,4	31,2
	Pós	132,1	33,0
HAR	Pré	174,8	50,5
	Pós	163,1	47,5

Valores expressos como média \pm DP.

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada; CONT=Controle; m/SC=índice de massa do VE.



H₀₂: Fases pré e pós: CONT vs. HAC; *p<0,001, CONT vs. HAR; *p<0,001 e HAC vs. HAR; *p=0,001 M/SC PRÉ vs. PÓS; †p=0,001

Figura 21- Avaliação do índice de massa de VE pré e pós-espironolactona.

4.8.2- Avaliação da massa de VE/ altura^{2,7}

Quando se analisou a massa/altura^{2,7} nos 3 grupos, observou-se que os perfis de média são paralelos ($p=0,181$). Os perfis de médias não são coincidentes ($p<0,001$), onde tanto na fase pré como na fase pós-espiro, o grupo HAR evidenciou $m/alt^{2,7}$ significativamente maior que no grupo HAC ($p=0,001$) e CONT ($p<0,001$) e o grupo HAC em relação ao grupo CONT ($p < 0,001$). (Tabela 12 e Figura 22). Quando as fases pré e pós foram comparadas, houve uma diminuição estatisticamente significativa nos grupos HAR e HAC ($p=0,005$).

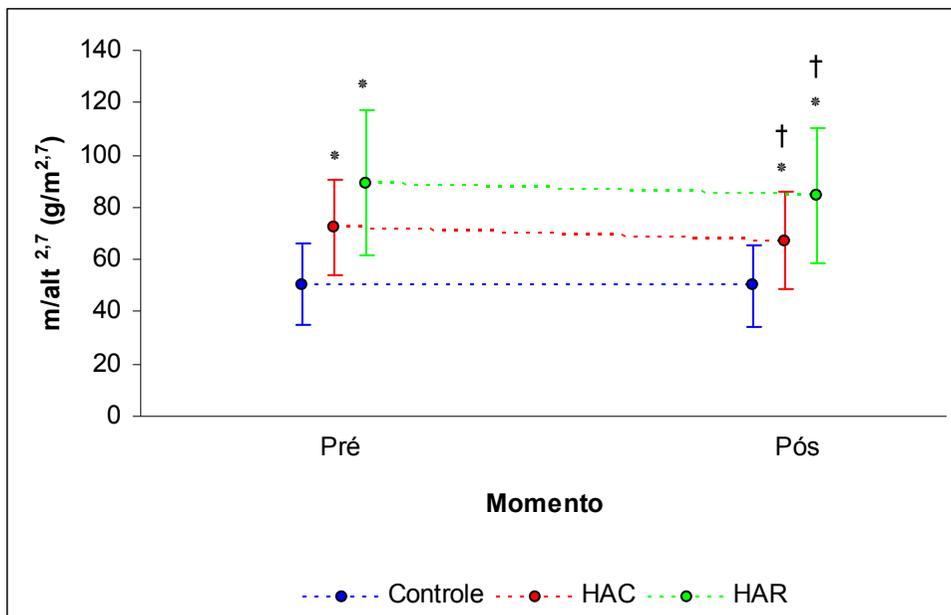
Tabela 12- Avaliação da massa/ altura^{2,7} nos três grupos estudados.

Grupo	M/ALT	Média	Desvio Padrão
Controle	Pré	50,5	15,4
	Pós	50,1	15,6
HAC	Pré	72,5	18,3
	Pós	67,2	18,5
HAR	Pré	89,2	27,8
	Pós	84,5	26,1

Valores expressos como média \pm DP.

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada;

CONT=Controle; $m/alt^{2,7}$ =massa dividida pela altura^{2,7}.



H02: Fases pré e pós: CONT vs. HAC; * $p < 0,001$, CONT vs. HAR; * $p < 0,001$ e HAC vs. HAR; * $p = 0,001$. $m/alt^{2.7}$ PRÉ vs. PÓS= $\dagger p = 0,05$.

Figura 22- Avaliação da massa/altura^{2.7} fases pré e pós-espironolactona.

4.9- Avaliação do tamanho do átrio esquerdo (AE) nos três grupos estudados nas fases pré e pós-espironolactona

Na fase pré-espiro o grupo CONT tinha AE significativamente menor que os grupos HAR e HAC ($p < 0,05$). Após a associação com espironolactona, o grupo HAR apresentou AE significativamente maior que os grupos CONT e HAC ($p < 0,05$), mostrando uma diminuição no grupo HAC ($p = 0,001$), conforme mostra a Tabela 13 e Figura 23.

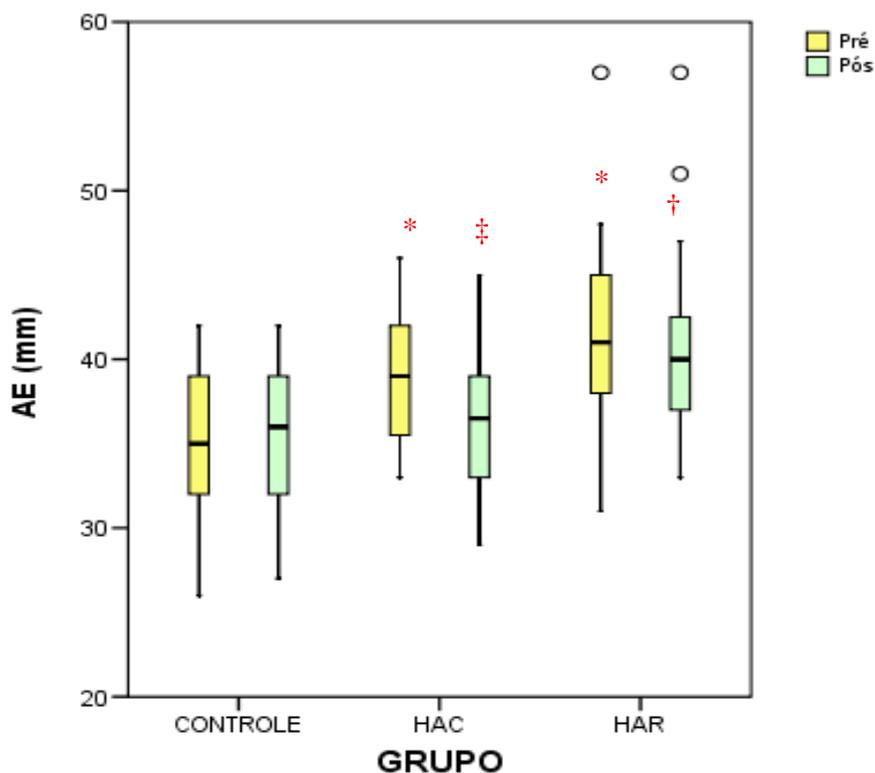
Tabela 13- Avaliação do AE nas fases pré e pós-espironolactona, nos três grupos.

Grupo	AE	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Controle	Pré	35,4	3,9	35	26	42
	Pós	35,8	3,8	36	27	42
HAC	Pré	38,8	4,2	39	33	46
	Pós	36,5	3,9	37	29	45
HAR	Pré	41,4	4,9	41	31	57
	Pós	40,4	5,1	40	33	57

Valores expressos como média \pm DP, mediana, mínimo e máximo.

HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada;

CONT=Controle; AE=átrio esquerdo.



Fase PRÉ - HAR vs. CONT, HAC vs. CONT; * $p < 0,05$.

Fase PÓS - HAR vs. CONT, HAR vs. HAC; † $p < 0,05$.

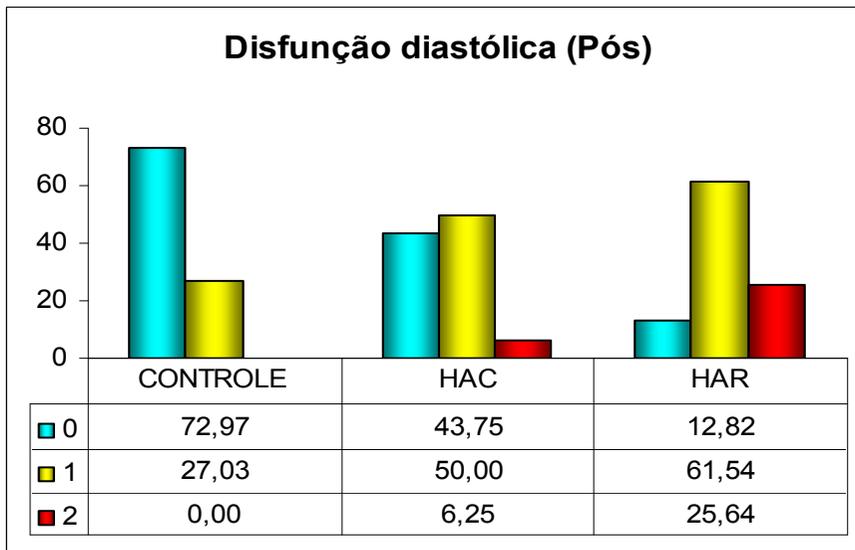
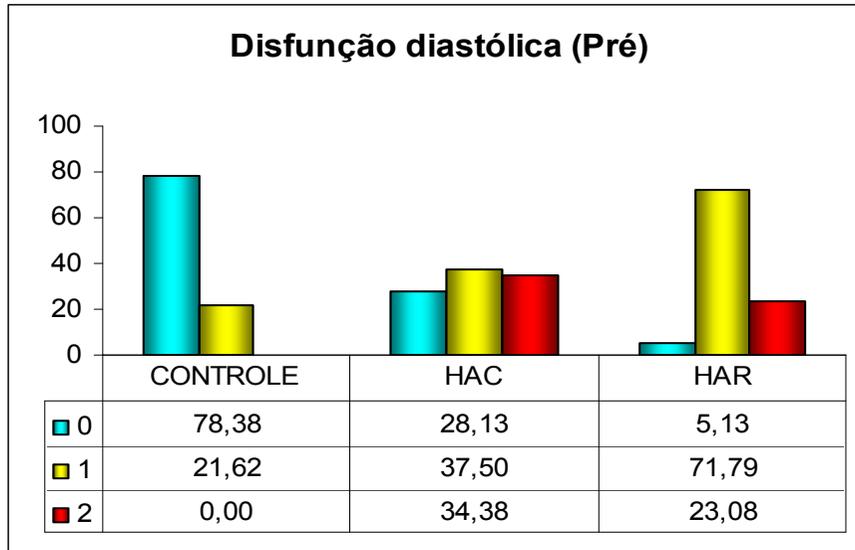
AE HAC PRÉ vs. AE HAC PÓS; ‡ $p = 0,001$

Figura 23- Avaliação do AE nas fases pré e pós-espironolactona.

4.10- Avaliação da disfunção diastólica de ventrículo esquerdo, nos três grupos estudados, nas fases pré e pós-espironolactona

A avaliação da disfunção diastólica nos 3 grupos estudados mostrou que na fase pré-espironolactona no grupo CONT, 78% dos pacientes tinham função diastólica normal e nos grupos HAC e HAR a maioria (37% e 72%, respectivamente) tinha disfunção diastólica leve, evidenciando diferença estatística entre os grupos ($p < 0,001$). Na fase pós, há diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos ($p < 0,001$) com 72% de função normal para o

grupo CONT, 50% e 61% de disfunção leve para os grupos HAC e HAR, respectivamente. Quando se comparou as fases pré e pós-espironolactona, observou-se que o grupo CONT não apresentou diferença estatística (Índice Kappa = 0,854), porém os grupos HAC e HAR apresentaram diferença estatisticamente significativa (Índice Kappa = 0,392 e Índice Kappa = 0,219, respectivamente), onde o grupo HAC apresentou diminuição de pacientes com disfunção moderada de 34% para 6% e aumento dos pacientes com função normal de 28% para 44%. Já o grupo HAR apresentou diminuição de percentagem de pacientes com disfunção leve de 71% para 61%, aumentando a percentagem de pacientes com função normal de 5% para 13%, conforme mostra a Figura 22. Portanto, houve uma melhora na função diastólica em 7,7% para o grupo HAR e 15,6% para o grupo HAC.



HAR=hipertensão arterial refratária; HAC=hipertensão arterial controlada; 0=função diastólica normal; 1=disfunção diastólica leve; 2=disfunção diastólica moderada. Índice Kappa- CONT=0,854; HAC=0,392 e HAR=0,219

Figura 24- Avaliação da disfunção diastólica pré e pós-espironolactona.

4.11- Regressão linear

Não foram identificadas variáveis com significativa participação na PAS, PAD, VMF, NTG, IMT e massa ventricular esquerda dos pacientes HAR, sendo os valores de $R^2 < 50\%$ (correlação fraca) (tabela 14). Em relação à disfunção diastólica, o *odds ratio* também foi fraco (1,2 para idade e 1,1 para K+ urinário) (tabela 15).

Tabela 14- Regressão logística para o grupo HAR na fase pós-espironolactona.

<i>Grupo HAR</i>	<i>Variável</i>	<i>Parâmetro estimado</i>	<i>Erro padrão</i>	<i>p</i>	<i>R²</i>
PAS	Na ⁺ URI	0,06	0,02	0,032	0,11
PAD	Idade	-0,63	0,23	0,010	0,25
	IMC	0,68	0,32	0,040	
VMF	Na ⁺	-0,81	0,35	0,030	0,12
NTG	Idade	-0,48	0,16	0,005	0,23
	Glicose	0,18	0,08	0,035	
IMT	Creatinina	0,11	0,049	0,025	0,12
m/SC	Ácido úrico	16,14	3,4	0,001	0,48
	Glicose	-0,963	0,36	0,011	
m/ alt^{2,7}	Ácido úrico	9,06	43,99	0,12	0,53
	Glicose	-0,46	6,51	0,037	

p=probabilidade de significância; R²=coeficiente de explicação

PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; VMF=vasodilatação mediada pelo fluxo; NTG=nitroglicerina; IMT=espessura íntima-média; m/SC=índice de massa do VE; m/ alt^{2,7}=massa dividida pela alt^{2,7}; Na⁺URI=sódio urinário; IMC=índice de massa corpórea; Na⁺=sódio.

Tabela 15- Regressão logística para disfunção diastólica na fase pós.

Variáveis independentes	Parâmetro estimado	Erro Padrão	p	“Odds ratio”	Intervalo de Confiança 95%)	
Idade (anos)	0,187	0,047	<0,001	1,206	1,100	1,322
K ⁺ URI	0,070	0,025	0,006	1,073	1,021	1,127
Constante	-20,478	4,181	<0,001			

p=probabilidade de significância; “odds ratio”=razão de risco

K⁺URI=potássio urinário.

4.12- Sumário de resultados

Os principais resultados do presente estudo mostraram:

- 1) O grupo HAR apresentou IMC maior que o grupo CONT, o grupo HAR apresentou maiores valores de glicemia em relação aos grupos HAC e CONT. Os grupos HAR e HAC apresentaram níveis de colesterol, LDL-c e ácido úrico mais elevados que o grupo CONT e grupo HAR apresentou creatinina mais elevada que o grupo HAC.
- 2) Presença de alterações morfológicas caracterizadas por hipertrofia do ventrículo esquerdo (remodelamento cardíaco) e aumento do átrio esquerdo em pacientes com HAR e HAC.
- 3) Normalização da espessura íntima - média das carótidas (remodelamento vascular) no grupo HAR e HAC.
- 4) Alterações funcionais qualificadas como alteração da vasodilatação dependente (VMF) e não dependente do endotélio em HAR.
- 5) Alteração na função diastólica em pacientes com HAR e HAC.

6) Após associação com espironolactona: melhora nos níveis pressóricos dos grupos HAR e HAC, melhora da função endotelial no grupo HAR, diminuição da hipertrofia ventricular esquerda nos grupos HAR e HAC, melhora na função diastólica nos grupos HAR e HAC, elevação dos níveis de aldosterona nos grupos HAR e HAC e aumento do potássio no grupo HAR.

5- DISCUSSÃO

5.1- Parâmetros antropométricos

Neste estudo, uma avaliação do perfil clínico, antropométrico, bioquímico e de diagnóstico por imagem foi realizada para caracterização dos pacientes com HAR, HAC e CONT. A idade do grupo HAR variou de 29 a 70 anos (média = $52,1 \pm 8,9$ anos). No grupo HAC, variou de 21 a 71 anos (média = $51,4 \pm 12,8$ anos) e no grupo CONT, de 35 a 60 anos (média $47,7 \pm 8,9$ anos). No grupo HAR, 31% dos pacientes era do sexo masculino e 69% do sexo feminino, entre os do grupo HAC, 19% e 81% e no grupo CONT, 33% e 67 %, respectivamente. O índice de massa corporal foi de $31,7 \pm 6,4$ kg/m² no grupo HAR, $29,2 \pm 5,3$ no grupo HAC e $26,2 \pm 3,9$ no grupo CONT. Os valores pressóricos médios, sistólico e diastólico, do grupo HAR aferidos durante a consulta ambulatorial, foram superiores e compatíveis com a caracterização clínica de refratariedade e do grupo HAC, compatível com a caracterização de hipertenso controlado.

O controle de adesão realizado antes do início deste protocolo foi de 85%, entretanto os pacientes com HAR mantiveram obesidade (IMC de $31,7 \pm 6,4$ kg/m²). A dosagem de sódio urinário auxiliou na averiguação da dieta hipossódica prescrita. A dificuldade de se atingir boa adesão também está relacionada com fatores psicológicos, dentre eles a depressão, que impede o paciente de fazer o tratamento adequado e até mesmo de realizar atividade física, devido à falta de vontade de sair de casa ou simplesmente de se movimentar. Com isso, a falta de atividade física contribui para a manutenção da obesidade (Carnahan, 2008).

O estudo de revisão de Garg *et al.*, 2005, comparando uma coorte da Universidade Rush com os resultados de Yakovlevitch e Black da Universidade Yale, publicados em 1991, mostrou em ambos os estudos prevalência semelhante de HAR em torno da sexta década de vida (média de idade de 57 ± 14 anos), dos quais, 45% e 42% eram do sexo masculino, respectivamente. O estudo da Universidade Yale não avaliou o IMC no grupo de pacientes com HAR. Por outro lado, o IMC aferido no estudo da Universidade Rush foi de 32 ± 7 kg/m², com 85%

de adesão ao tratamento anti-hipertensivo. Os resultados do presente estudo referentes à idade, IMC e taxa de adesão são concordantes com aqueles do estudo do serviço de hipertensão da Universidade Rush, apenas discordando em relação ao sexo.

Outro estudo mostrou que o excesso de aldosterona está relacionado com obesidade, apnéia obstrutiva do sono e resistência insulínica. A apnéia obstrutiva do sono e obesidade estão intimamente associadas e a severidade da apnéia se correlaciona com a dificuldade de controlar a pressão arterial. Vários mecanismos para justificar a hipertensão induzida pela apnéia do sono têm sido sugeridos. Eles incluem rigidez vascular, níveis elevados de substâncias vasoconstritoras, tais como norepinefrina e endotelina, e ativação simpática (Tamimi, 2007). Dois conceitos têm sido propostos ligando a obesidade à hipertensão. Um é o papel da retenção de sódio excessiva, mediada pelo nervo simpático nos rins, alterações induzidas pela gordura na função renal, produção aumentada de aldosterona e/ou efeitos renais pela insulina aumentada. O segundo é a ativação do sistema nervoso simpático, mediada pela própria gordura ou por repetidos episódios de hipoxemia durante a apnéia do sono. A aldosterona parece ser o principal ponto de convergência destas teorias (Goodfriend e Calhoun, 2004). Mule, 2008, avaliou pacientes hipertensos com síndrome metabólica e observou que o aumento da aldosterona no paciente obeso está associado com HVE (Mule et al., 2008).

5.2- Níveis de pressão arterial

A hipertensão é um dos fatores de risco mais prevalentes e modificáveis. Os riscos de AVC, infarto agudo do miocárdio (IAM), doença arterial coronariana (DAC), doença arterial periférica, mortalidade cardiovascular mortalidade por todas as causas estão substancialmente elevadas em pacientes com hipertensão. A redução da PA é altamente efetiva por reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular (Oparil, 2002).

Os grupos HAR e HAC apresentaram diminuição dos níveis pressóricos, mostrando a eficácia em se associar a espironolactona ao tratamento anti-hipertensivo, conforme mostraram outros estudos (Calhoun, 2007b; Chapman et al., 2007; Lane et al., 2007). A redução da PA e antagonismo da aldosterona são ferramentas indispensáveis no tratamento de pacientes com HAR. Com ou sem excesso ou “escape” da aldosterona, a resposta pressórica mostra que a inibição dos receptores mineralocorticóides é a responsável pela melhora da PA.

5.3- Alterações bioquímicas

Em relação aos marcadores bioquímicos, sódio e potássio, séricos e urinários, a associação com espironolactona mostrou aumento do potássio sérico do grupo HAR, como encontrado em outro estudo (Chapman et al., 2007), porém sem atingir níveis elevados que indicariam suspensão do tratamento. Atenção especial deve ser dada a pacientes em uso de medicamentos poupadores de potássio e que sejam diabéticos, apresentem DRC e/ou a pacientes em uso de IECA ou BRA, para não correr o risco de apresentar hiperpotassemia. Pacientes também devem reduzir em sua alimentação alimentos ricos em potássio (Epstein e Calhoun, 2007).

As dosagens bioquímicas dos marcadores do SRAA, concentração de renina plasmática (CRP) e concentração plasmática de aldosterona (CPA) não apresentavam diferenças entre os grupos na fase pré-espironolactona. Entretanto, após a associação com espironolactona, os níveis séricos de aldosterona se elevaram nos grupos HAR e HAC.

A elevação significativa de aldosterona em nosso estudo, após o uso de espironolactona, não evidencia a ocorrência do fenômeno de “escape da aldosterona”, pois após uso de espironolactona, ocorre um antagonismo competitivo com os receptores mineralocorticóides, onde o nível circulante de aldosterona aumenta. Como os fatores de risco cardiovascular (PAS, PAD,

hipertrofia ventricular esquerda, disfunção endotelial e disfunção diastólica) melhoraram após a utilização de espironolactona, evidencia-se que os receptores mineralocorticóides ativados são os responsáveis por remodelamento cardíaco e disfunção endotelial e diastólica, com conseqüente elevação da pressão arterial. A aldosterona exerce seus efeitos genômicos via receptores mineralocorticóides, e seus efeitos não-genômicos, por vias rápidas, que envolvem receptores de membranas hipotéticos e cascatas de kinases no coração e vasos (Logvinenko, 2007). Recente estudo mostrou que a ativação de receptores mineralocorticóides tem sido regulada por várias vias, incluindo o sistema de ativação do plasminogênio e vias de sinalização da AngII, a qual abrange tanto as respostas genômicas e não-genômicas. A ativação dos receptores mineralocorticóides tem demonstrado resultar em stress oxidativo aumentado e inflamação vascular, assumindo um papel importante no início e progressão da doença cardiovascular (Young, 2008).

5.4- Alterações morfológicas e funcionais cardiovasculares

As alterações morfológicas analisadas no presente trabalho, na fase pré-espironolactona, foram respectivamente, a massa de ventrículo esquerdo e a IMT de carótidas e as funcionais, envolvendo a avaliação da função endotelial através da reatividade vascular dependente e não dependente do endotélio e a função diastólica do ventrículo esquerdo.

5.4.1- Remodelamento cardíaco

Com relação ao aumento da massa do VE, os resultados do *Framingham Heart Study* demonstraram de forma inequívoca o valor prognóstico da detecção de HVE na estratificação de risco para doença cardiovascular, morbidade e mortalidade (Levy et al., 1992). Dessa forma, indivíduos sadios acompanhados por um período de quatro anos e HVE definida como aumento da

massa de VE para valores >143 g/m em homens e >102 g/m em mulheres mostraram risco de desenvolver doença cardiovascular 1,49 vezes maior em homens e 1,57 vezes maior em mulheres para cada incremento de 50 g/m de massa do VE. Este aumento da massa de VE foi associado a um aumento do risco relativo de morte cardiovascular de 1,73 em homens e 2,12 em mulheres e a um aumento de risco relativo de morte por todas as causas de 1,49 em homens e 2,01 em mulheres (Levy et al., 1990).

Neste estudo, a associação com a espironolactona reduziu o índice de massa do ventrículo esquerdo (tanto o indexado pela superfície corpórea, como o indexado pela altura ^{2,7}) nos grupos HAR e HAC em relação ao grupo CONT, na fase pós-espironolactona, contribuindo para a melhora do risco cardiovascular. O ecocardiograma, na fase pré-espironolactona, mostrava que 97,43% dos pacientes hipertensos resistentes e 78,12% dos pacientes hipertensos controlados apresentava hipertrofia ventricular esquerda. No entanto, 6 meses de tratamento com espironolactona, associado à medicação anti-hipertensiva, foi suficiente para diminuir significativamente a HVE nos grupos HAR e HAC, conforme mostra outro estudo (Sato et al., 2002). Taniguchi et al., 2006, mostraram em trabalho semelhante, pacientes que já vinham usando BRA e apresentavam HVE. Eles foram tratados com espironolactona 25 mg/dia por 6 meses e também apresentaram diminuição da hipertrofia (Taniguchi et al., 2006).

O SRAA contribui para o remodelamento cardíaco, hipertrofia e disfunção ventricular esquerda. AngII e aldosterona geram espécies reativas de oxigênio via NADPH oxidase, a qual facilita esta hipertrofia e remodelamento. Stas, 2007, mostrou um trabalho experimental onde o antagonismo do receptor mineralocorticóide, além de melhorar a PA, melhorou as alterações estruturais e funcionais cardíacas que haviam sido induzidas pelo stress oxidativo, os quais eram comandados, em parte, pelo aumento mediado pelo receptor AT1 da angiotensina na NADPH oxidase (Stas et al., 2007).

5.4.2- Remodelamento vascular

O remodelamento vascular detectado mediante estimativa da espessura íntima-média (IMT) de carótidas tem sido relacionado à maior risco de eventos cardiovasculares totais, coronarianos e encefálicos (Baldassarre et al., 2000; Simon et al., 2002; Hollander et al., 2003). Entre as várias explicações fisiopatológicas descritas, destaca-se a associação do aumento da IMT à maior variabilidade pressórica encontrada em hipertensos com remodelamento vascular (Mancia et al., 2001).

No presente estudo, a IMT de carótidas, já tinha seus valores normalizados após otimização terapêutica, sem associação com espironolactona, mas mostrou que a IMT do grupo HAR era maior que as dos grupos HAC e CONT, e a do grupo HAC, maior que a do grupo CONT, mostrando a influência da PA na IMT, conforme descrito acima. Após a associação, não foram observadas alterações na IMT em relação à fase sem espironolactona. Este fato pode ser explicado através do fato dos pacientes já estarem recebendo tratamento anti-hipertensivo otimizado antes de iniciar o estudo, mostrando que o tratamento otimizado, mesmo sem controle total da pressão arterial no grupo HAR, é suficiente para manter esta espessura dentro dos limites da normalidade. O estudo de Rotterdam (Bots et al., 1997) dá suporte à idéia de que, em baixos valores de IMT, o espessamento reflete um estado de equilíbrio no qual os efeitos da pressão e do fluxo sobre as artérias estão balanceados, dada a característica relação entre o *stress* de cisalhamento e a pressão local transmural. A IMT pode estar normal em pacientes hipertensos sem doença arterial coronariana conforme mostrou outro estudo (Jadhav e Kadam, 2001). Em muitos casos, os efeitos não-genômicos não podem ser bloqueados pelo antagonista de receptor mineralocorticoide, espironolactona (Funder 2005b) e talvez explique a razão pela qual a IMT das carótidas não sofreram alteração após a associação da espironolactona.

5.4.3- Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

A função diastólica observada através da ecocardiografia mostrou que, antes da associação do tratamento anti-hipertensivo otimizado com a

espironolactona, 94,87% dos pacientes com HAR tinham disfunção diastólica, sendo 71,79% tipo déficit de relaxamento (disfunção diastólica grau I) e 23,08% com padrão pseudonormal (disfunção diastólica grau II). O grupo HAC apresentou disfunção diastólica em 71,88 dos pacientes, sendo 37,5% do grau I e 34,38% do grau II. Os grupos HAR e HAC mostraram diminuição da disfunção diastólica após o uso de spironolactona em 7,69% e 15,62%, respectivamente. Estes resultados coincidiram, subjetivamente, com a melhora de sintomas como dispnéia, fadiga e palpitação relatadas pelos pacientes e reforçam achados semelhantes em outro estudo (Sato et al., 2002). Owan, 2006, mostrou que a prevalência da disfunção diastólica aumenta com a idade (Owan et al., 2006). Outro fator de risco para a disfunção diastólica é a obesidade (Kenchiah et al., 2002). A hipertrofia ventricular esquerda associada à HA predispõe à disfunção diastólica, a partir de consumo miocárdico de oxigênio aumentado, perfusão coronária epicárdica prejudicada, remodelamento e fibrose ventricular (Yip, 2008).

5.4.4- Disfunção endotelial

A importância da participação do óxido nítrico na fisiopatologia da HA tem sido amplamente demonstrada através de inúmeras evidências clínicas e experimentais, publicadas nas duas últimas décadas (Vanhoutte, 1996; Panza, 1997; Mombouli e Vanhoutte, 1999; Ferro et al., 2000). Desta forma, é concebível que anormalidades na atividade da enzima que sintetiza óxido nítrico nas células endoteliais (sintase endotelial do óxido nítrico - eNOS) possam levar à deficiência da disponibilidade de NO e cursar com hipertensão arterial.

As avaliações funcionais realizadas neste estudo mostraram disfunção vascular, caracterizada por diminuição vasodilatação-dependente e não-dependente do endotélio em pacientes com HAR em relação aos grupos HAC e CONT, na fase pré-espironolactona, e, foi totalmente normalizada após 6 meses de associação com espironolactona, pois o aumento da vasodilatação (VMF) observado na fase pós-espironolactona foi comparável aos pacientes do grupo

CONT. Em relação à vasodilatação independente do endotélio, o grupo HAR também apresentou aumento na vasodilatação após a associação com a espironolactona, porém ainda permaneceu menor que a do grupo CONT. O grupo HAC já tinha a função endotelial normalizada antes da associação com espironolactona, provavelmente por ter iniciado o estudo com a PA já controlada. Portanto, sugere-se que, a PA controlada no grupo HAC foi determinante na boa resposta da VMF. Outros estudos têm demonstrado que tanto a PA quanto a aldosterona podem prejudicar a função endotelial (Chigogidze e Simonia, 2005; Duprez, 2007; Salles et al., 2007).

Da mesma forma, estudos de avaliação da vasodilatação da artéria braquial realizados em pacientes hipertensos mediante ultra-sonografia de alta resolução demonstraram decréscimo da resposta vasodilatadora à estimulação mecânica mediante compressão sustentada por cinco minutos da artéria braquial e posterior liberação da compressão arterial, denotando alteração da função dependente do endotélio (Yugar-Toledo et al., 2004; Yugar-Toledo et al., 2005). A aldosterona pode afetar mecanismos constritores e dilatadores dependentes do endotélio, direta ou indiretamente, via efeitos induzidos pela AngII. Ang II induz disfunção endotelial como um resultado de stress oxidativo aumentado, o qual pode levar a uma diminuição na biodisponibilidade do NO. O antagonismo dos receptores mineralocorticóides, com espironolactona, melhorou o relaxamento induzido pela acetilcolina em ratos infundidos com AngII, sugerindo que a aldosterona induz ações atribuídas aos efeitos diretos da AngII (Virdis et al., 2002). Pu, 2003, mostrou que a infusão de aldosterona em ratos, diminuiu o relaxamento dependente do endotélio em associação com stress oxidativo na parede vascular (Pu et al., 2003). Este efeito foi revertido pelo antagonista de receptor mineralocorticóide, espironolactona (Park e Schiffrin, 2001), corroborando com os achados do presente estudo.

5.5- Medicação anti-hipertensiva otimizada na fase pré-espironolactona

Neste estudo, a maioria dos pacientes (79,5%) foi tratada com antagonista do receptor AT1 da angiotensina II (BRA) ou inibidor da enzima

conversora da angiotensina (IECA) (25,64%) ou associação, 84,61% recebia bloqueadores de canais de cálcio, 53,8% recebia beta-bloqueadores, 17,95% recebia agentes centrais, 0,19% recebia vasodilatadores e 94,8% recebia diuréticos. Após 6 meses de tratamento com espironolactona 25mg/dia, adicionados ao tratamento anti-hipertensivo já otimizado, os grupos HAR e HAC não apresentaram diminuição no número de classes utilizadas. Parthasarathy, 2007, diferentemente, encontrou diminuição no número de classes de anti-hipertensivos após associação com espironolactona (Parthasarathy et al., 2007). Entretanto, o grupo HAR diminuiu o número de doses utilizadas em 33% e o grupo HAC em 28%.

Os pacientes apresentaram boa tolerância ao tratamento com espironolactona, apresentando poucos efeitos colaterais como náusea (6%), ginecomastia e mastalgia (5%), semelhante a resultados encontrados em outros estudos (Calhoun, 2007b; Chapman et al., 2007; Pimenta e Calhoun, 2007) provavelmente devido a baixa dose utilizada (25 mg/dia). O antagonista seletivo de aldosterona, eplerenone, tem a vantagem de apresentar menor incidência de efeitos colaterais anti-androgênicos progestagênicos (Gumieniak e Williams, 2004).

5.6- “Escape da aldosterona” vs. “não-escape da aldosterona” vs. excesso de aldosterona

Alguns estudos mostraram que a utilização de IECA, BRA e BCC melhorou hipertrofia ventricular esquerda, disfunção endotelial e diastólica (Bauersachs e Fraccarollo, 2003; Klingbeil et al., 2003; Yasunari et al., 2004; Higashi et al., 2005; Vogel, 2006). Entretanto, este fato não foi observado neste estudo, quando os pacientes foram submetidos ao tratamento anti-hipertensivo otimizado, na fase pré-espironolactona. Eles mantiveram as lesões em órgãos-alvo, independentemente da otimização terapêutica. Outros trabalhos com pacientes hipertensos mostraram a associação de disfunção endotelial com

disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (Chigogidze e Simonia, 2005) e disfunção endotelial com HVE (Salles et al., 2007), corroborando com os achados deste estudo, onde observamos a presença de disfunção endotelial e diastólica, e remodelamento cardiovascular nos pacientes hipertensos refratários.

Recentes estudos vêm mostrando que o excesso de aldosterona pode ser o responsável pela resistência ao tratamento em HAR, tanto devido à falha em diagnosticar aldosteronismo (Calhoun, 2007; Pimenta et al., 2007), como pelo resultado de múltiplas terapias (Marney e Brown, 2007).

Há evidências de que o tratamento crônico com IECA e BRA pode cursar com o fenômeno de “escape de aldosterona” quando os níveis de aldosterona retornam ou excedem os níveis iniciais, pré-tratamento (Struthers, 2002; Christ et al., 2004; Marney e Brown, 2007), o mesmo podendo ocorrer com o uso de hidroclorotiazida (Ubaid-Girioli et al., 2007). Os pacientes portadores de HAR vinham referendados ao nosso ambulatório em uso de vários fármacos anti-hipertensivos, por tempo prolongado, e não foi possível fazer um *wash out* devido ao risco de submetê-los a alguma complicação cardiovascular como crise hipertensiva, acidente vascular encefálico ou infarto agudo do miocárdio. Portanto, mesmo que o “escape de aldosterona” possa ter ocorrido, seria apenas uma suspeita. O aumento da aldosterona tem seus efeitos deletérios sobre a pressão arterial, por reter sódio e água, e causar lesões em órgãos-alvo. Um estudo sobre “escape de aldosterona” observou progressão de proteinúria, sugerindo que o IECA diminui inicialmente a proteinúria, mas com o tratamento crônico, ela volta a estar presente, e em alguns casos aumentada, como ocorre com a aldosterona durante o “escape”. Há evidências, atualmente, de que a aldosterona causa injúria renal e proteinúria, independente dos níveis pressóricos (Rump, 2007), e que há relação de ingestão excessiva de sal e aldosterona em pacientes portadores de HAR com proteinúria (Pimenta et al. 2008b). Entretanto, a elevação de aldosterona encontrada após o uso de espironolactona não pode ser confundida com “escape de aldosterona”. Os níveis séricos estão elevados devido ao antagonismo de seus receptores mineralocorticóides como descrito acima e não

se sabe ainda qual é a real ação desta aldosterona circulante nas vias não-genômicas ou até que ponto o antagonista do receptor mineralocorticóide exerce ação sobre elas.

O excesso de aldosterona está relacionado ao alto índice de hiperaldosteronismo primário (HAP) em pacientes com HAR. Devido a esta alta prevalência, os pacientes com HAR, mesmo aqueles com normopotassemia devem ser avaliados. O HAP pode ser excluído de maneira confiável por baixa RAR (usualmente abaixo de 20 a 30, se o nível plasmático de aldosterona for medido em nanograma por decilitro e a ARP for medida em nanograma por litro por hora). Se a RAR estiver > 20-30, é sugestivo de HAP. O risco de uma relação falsamente elevada devida a uma ARP extremamente baixa pode ser minimizado utilizando-se uma ARP mínima de 0,5 ng/ml por hora. Outra alternativa é exigir um nível plasmático de aldosterona ≥ 12 a 15 ng/dL, o que reduzirá o risco de valores falso-positivos (Calhoun, 2007a). A presença de aldosterona elevada na urina de 24h (> 12 microgramas/24h) e sódio urinário > 200 mEq/24h confirma o diagnóstico de HAP em pacientes com HAR (Pimenta, 2008a).

Portanto, com ou sem “escape de aldosterona” e/ou excesso de aldosterona, os pacientes com HAR necessitam de um acompanhamento rigoroso para evitar a progressão do risco cardiovascular. O antagonismo dos receptores mineralocorticóides com ou sem excesso de aldosterona é uma ferramenta indispensável para o paciente com HAR.

6- CONCLUSÃO

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abiose AK, Mansoor GA, Barry M, Soucier R, Nair CK, Hager D. Effect of spironolactone on endothelial function in patients with congestive heart failure on conventional medical therapy. *Am J Cardiol.* 2004; **93**(12): 1564-6.

Agrotis A. The genetic basis for altered blood vessel function in disease: large artery stiffening. *Vasc Health Risk Manag.* 2005; **1**(4): 333-44.

Ahokas RA, Sun Y, Bhattacharya SK, Gerling IC, Weber KT. Aldosteronism and a proinflammatory vascular phenotype: role of Mg²⁺, Ca²⁺, and H₂O₂ in peripheral blood mononuclear cells. *Circulation.* 2005; **111**(1): 51-7.

Akpunonu BE, Mulrow PJ, Hoffman EA. Secondary hypertension: evaluation and treatment. *Dis Mon.* 1996; **42**(10): 609-722.

Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension.* 1988; **11**(3 Pt 2): 1171-5.

Almeida F. Hipertensão Arterial Refratária. Programa de Educação Continuada da SBC. 2003; **1**(6).

Alzamora R, Michea L, Marusic ET. Role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in nongenomic aldosterone effects in human arteries. *Hypertension.* 2000; **35**(5): 1099-104.

Ambrosine ML, Milliez P, Nehme J, Pasquier AL, De Angelis N, Mansier P, et al. Aldosterone and anti-aldosterone effects in cardiovascular diseases and diabetic nephropathy. *Diabetes Metab.* 2004; **30**(4): 311-8.

Ardailou R. Angiotensin II receptors. *J Am Soc Nephrol.* 1999; **10**(11): S30-9.

Arima S, Ito S. New insights into actions of the renin-angiotensin system in the

kidney: concentrating on the Ang II receptors and the newly described Ang-(1-7) and its receptor. *Semin Nephrol.* 2001 **21**(6): 535-43.

Baldassarre D, Tremoli E, Amato M, Veglia F, Bondioli A, Sirtori CR. Reproducibility validation study comparing analog and digital imaging technologies for the measurement of intima-media thickness. *Stroke.* 2000; **31**(5): 1104-10.

Bane C, Hughes CM, McElnay JC. The impact of depressive symptoms and psychosocial factors on medication adherence in cardiovascular disease. *Patient Educ Couns.* 2006; **60**(2): 187-93.

Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit.* 2000; **5**(5-6): 271-4.

Barbato JC, Rashid S, Mulrow PJ, Shapiro JI, Franco-Saenz R. Mechanisms for aldosterone and spironolactone-induced positive inotropic actions in the rat heart. *Hypertension.* 2004; **44**(5): 751-7.

Bauersachs J, Fraccarollo D. Aldosterone antagonism in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Minerva Cardioangiol.* 2003; **51**(2): 155-64.

Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I-sphygmomanometry: factors common to all techniques. *Bmj.* 2001a;**322**(7292):981-5.

Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *Bmj.* 2001b; **322**(7293): 1043-7.

Benowitz NL, Jacob J. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. Clin Pharmacol Ther. 1984;**35**(4): 499-504.

Benowitz NL, Hansson A, Jacob P3rd. Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. Hypertension. 2002;**39**(6): 1107-12.

Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Endocrine. 2004;**24**(1): 1-13.

Boon WC, Coghlan JP, Curnow KM, McDougall JG. Aldosterone secretion a molecular perspective. Trends Endocrinol Metab. 1997;**8**(9): 346-54.

Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation. 1997;**96**(5): 1432-7.

Brandão A. IV Brazilian guidelines of ABPM. Arch Bras Cardiol. 2005;**85**.

Braunwald E. 50th anniversary historical article. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. J Am Coll Cardiol. 2000; **35**(5 Suppl B): p. 45B-48B.

Bravo EL. Phenylpropanolamine and other over-the-counter vasoactive compounds. Hypertension. 1988;**11**(3 Pt 2): 117-10.

Bravo EL. Pheochromocytoma: an approach to antihypertensive management. Ann N Y Acad Sci. 2002; **970**: 1-10.

Brecklin CS, Gopaniuk-Folga A, Kravetz T, Sabah S, Singh A, Arruda JA, et al. Prevalence of hypertension in chronic cocaine users. Am J Hypertens. 1998;**11**(11 Pt 1): 1279-83.

Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *J Epidemiol Community Health*. 2000;**54**(5): 328-32.

Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med*. 1972;**286**(9): 441-9.

Calhoun DA. Use of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;**48**(6): 387-96.

Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension*; 2007a; **50**(3):447-53; discussion 447-53.

Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007b;**9**(1):19-24.

Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008 ;**117**(25): e510-26.

Calhoun DA, Zaman MA, Nishizaka MK. Resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2002a;**4**(3): 221-8.

Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002b ;**40**(6): 892-6.

Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;**125**(1): 112-7.

Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney*. 2006;*Int* **69**(6): 967-73.

Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*. 2000;**35**(1 Pt 2):155-63.

Carnahan RM, Lund BC, Chrischilles EA, Perry PJ. Consistency of antidepressant and chronic nonpsychiatric medication use in a high-risk clinical population. *Res Social Adm Pharm*. 2008;**4**(4): p. 367-74.

Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;**101**(3): 329-35.

Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;**340**(8828): 1111-5.

Chai W, Danser AH. Why are mineralocorticoid receptor antagonists cardioprotective? *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2006;**374**(3): 153-62.

Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;**49**(4): 839-45.

Chigogidze T, Simonia G. Flow-mediated dilation in patients with left ventricular diastolic dysfunction. *Georgian Med News*. 2005;(128): 44-8.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JLI Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;**289**(19): 2560-72.

Christ M, Grimm W, Maisch B. [Significance of aldosterone antagonist therapy]. *Internist (Berl)*. 2004;**45**(3): 347-54.

Collins FS, Patrinos A, Jordan E, Chakravarti A, Gesteland R, Walters L. New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science*. 1998;**282**(5389): 682-9.

Cooke JP, Dzau VJ. Derangements of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine, and cardiovascular diseases. *Circulation*. 1997;**96**(2): 379-82.

Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002 ;**39**(2): 257-65.

Corvol P, Jeunemaitre X, Charru A, Kotelevtsev Y, Soubrier F. Role of the renin-angiotensin system in blood pressure regulation and in human hypertension: new insights from molecular genetics. *Recent Prog Horm Res*. 1995;**50**: 287-308.

Curry FE. Modulation of venular microvessel permeability by calcium influx into endothelial cells. *Faseb J*. 1992;**6**(7): 2456-66.

Cushman WC. Alcohol consumption and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;**3**(3): 166-70.

Cutler JA. High blood pressure and end-organ damage. *J Hypertens Suppl*.

1996;**14**(6): S3-6.

Danser AH. Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;**35**(6): 759-68.

Dattilo JB, Makhoul RG. The role of nitric oxide in vascular biology and pathobiology. *Ann Vasc Surg.* 1997;**11**(3): 307-14.

De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2000;**11**(1): 9-23.

De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998 ;**19**(3): 269-301.

de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Lee ET, Resnick HE, et al. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in the prediction of cardiovascular events: The Strong Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008.

Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;**115**(10): 1285-95.

Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J.* 2002;**143**(4): 718-24.

Desjardins F, Sekkali B, Verreth W, Pelat M, De Keyzer D, Mertens A, et al. Rosuvastatin increases vascular endothelial PPARgamma expression and corrects blood pressure variability in obese dyslipidaemic mice. *Eur Heart J.* 2008;**29**(1): p. 128-37.

Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens*. 1997;**15**(10): 1063-8.

Duprez DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;**9**(1): 13-8.

Dzau VJ. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol*. 1987;**59**(2): 59A-65A.

Enseleit F, Luscher TF, Ruschitzka F. Darusentan: a new perspective for treatment of resistant hypertension? *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;**17**(8): 1255-63.

Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concepts. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;**9**(1): 2-6.

Epstein M, Calhoun DA. The role of aldosterone in resistant hypertension: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Hypertens*. 2007;Rep **9**(2): 98-105.

Ernst ME, Bergus GR. Noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: overview of technology and clinical applications. *Pharmacotherapy*. 2002;**22**(5): 597-612.

Esler MD, Lambert GW, Ferrier C, Kaye DM, Wallin BG, Kalff V, et al. Central nervous system noradrenergic control of sympathetic outflow in normotensive and hypertensive humans. *Clin Exp Hypertens*. 1995;**17**(1-2): 409-23.

Farquharson CA, Struthers AD. Gradual reactivation over time of vascular tissue angiotensin I to angiotensin II conversion during chronic lisinopril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;**39**(5): 767-75.

Feigenbaun H. Avaliação da Função Sistólica e Diastólica do Ventrículo Esquerdo. In; Feigenbaun H, Armstrong WF, Ryan T, organizadores. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S. A. 2007, p. 131-169.

Ferro CJ, Strachan FE, Shepherd E, Haynes WG, Webb DJ. Big endothelin-3 constricts forearm resistance vessels but not hand veins in humans. Clin Pharmacol Ther. 2000 ;**68**(1):67-74.

Forstermann U, Boissel JP, Kleinert H. Expressional control of the 'constitutive' isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). Faseb J. 1998;**12**(10): 773-90.

Funder JW. RALES, EPHESUS and redox. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005a;**93**(2-5): 121-5.

Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. Endocr Rev. 2005b;**26**(3): 313-21.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;**288**(5789): 373-6.

Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. Arch Intern Med. 2008;**168**(11): 1159-64.

Ganz P. Vasomotor and vascular effects of hormone replacement therapy. Am J Cardiol. 2002;**90**(1A): 11F-16F.

Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens.* 2005;**18**(5 Pt 1): 619-26.

Gavras HP. Issues in hypertension: drug tolerability and special populations. *Am J Hypertens.* 2001;**14**(7 Pt 2): 231S-236S.

Ghiadoni L, Versari D, Magagna A, Kardasz I, Plantinga Y, Giannarelli C, et al. Ramipril dose-dependently increases nitric oxide availability in the radial artery of essential hypertension patients. *J Hypertens.* 2007;**25**(2): 361-6.

Ghiadoni L, Huang Y, Magagna A, Buralli S, Taddei S, Salvetti A. Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 2007 ;**19**(3 Pt 2): 547-51.

Ghosh DK, Abu-Soud HM, Stuehr DJ. Reconstitution of the second step in NO synthesis using the isolated oxygenase and reductase domains of macrophage NO synthase. *Biochemistry.* 1995;**34**(36): 11316-20.

Gibbons GH. The pathophysiology of hypertension: the importance of angiotensin II in cardiovascular remodeling. *Am J Hypertens.* 1998;**11**(11 Pt 2):177S-181S.

Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guidelines update for management of patients with chronic stable angina. ACC – <http://www.acc.org>; AHA –<http://www.americanheart.org>.

Gifford RWJr. An algorithm for the management of resistant hypertension. *Hypertension.* 1988;**11**(3 Pt 2): II101-5.

Gimbrone MAJr. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 1999;**82**(2): 722-6.

Gimbrone MA Jr, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest.* 1997;**99**(8): 1809-13.

Giorgi DMA. Diuréticos. In: Batlouni M, Ramires JAF, organizadores. *Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular.* São Paulo. Editora Atheneu. 1999. 117-139.

Goldblatt H. Hypertension of Renal Origin. Historical and Experimental ackground. *Am J Surg.* 1964;**107**: 21-5.

Gomez-Garcia A, Martinez Torres G, Ortega-Pierres LE, Rodriguez-Ayala E, Alvarez-Aguilar C. [Rosuvastatin and metformin decrease inflammation and oxidative stress in patients with hypertension and dyslipidemia]. *Rev Esp Cardiol.* 2007;**60**(12):1242-9.

Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension.* 2004;**43**(3): 518-24.

Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res.*1998; **24**(3-4): 789-96.

Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*1999; **60**(5-6):401-5.

Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;**280**(2): F193-206.

Gumieniak O, Williams GH. Mineralocorticoid receptor antagonists and hypertension: is there a rationale? *Curr Hypertens Rep.* 2004;**6**(4): 279-87.

Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol.* 2004;**83**(5): 429-33; 424-8.

Haddy FJ. Role of dietary salt in hypertension. *Life Sci.* 2006 ;**79**(17): 1585-92.

Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Caces E, Nivet H, Tichet J. The risk of hypertension in men: direct and indirect effects of chronic smoking. *J Hypertens.* 2002;**20**(2): 187-93.

Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens.* 1997;**10**(5 Pt 2): 49S-55S.

Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2001;**14**(6 Pt 2): 103S-115S.

Hall JE, Summers RL, Brands MW, Keen H, Alonso-Galicia M. Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens.* 1994;**7**(8): 772-88.

Higashi Y, Chayama K, Yoshizumi M. Angiotensin II type I receptor blocker and endothelial function in humans: role of nitric oxide and oxidative stress. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2005;**3**(2): 133-48.

Hirata M, Murad F. Interrelationships of cyclic GMP, inositol phosphates, and calcium. *Adv Pharmacol.* 1994;**26**: 195-216.

Hishikawa K, Nakaki T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Role of L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension. *J Hypertens.* 1993;**11**(6): 639-45.

Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;**34**(10): 2367-72.

Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med*. 1993;**153**(16): 1863-8.

Iglarz M, Touyz RM, Viel EC, Amiri F, Schiffrin EL. Involvement of oxidative stress in the profibrotic action of aldosterone. Interaction with the renin-angiotension system. *Am J Hypertens*. 2004;**17**(7): 597-603.

Ignarro LJ. Regulation of cytosolic guanylyl cyclase by porphyrins and metalloporphyrins. *Adv Pharmacol*. 1994;**26**: 35-65.

Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2001;**53**(4): 458-62.

Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res*. 2005;**96**(6): 643-50.

Johnston CI. Biochemistry and pharmacology of the renin-angiotensin system. *Drugs*. 1990;**39**(1): 21-31.

Kannel WB. Hypertension as a risk factor for cardiac events--epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;**21**(2): S27-37.

Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama*. 1996;**275**(20): 1571-6.

Kannel WB. Coronary risk factors: an overview. In Willerson JT, Cohn JN (Ed.).

Cardiovascular Medicine. New York: Churchill Livingstone. 1995;1809-92.

Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. Am Heart J. 1999;**138**(3 Pt 2): 205-10.

Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. 1970. Jama. 1996;**276**(15): 1269-78.

Kaplan NM. Resistant hypertension: what to do after trying 'the usual'. Geriatrics. 1995;**50**(5): 24-5, 29-30; 33 passim.

Kaplan NM. Resistant hypertension. J Hypertens. 2005;**23**(8): 1441-4.

Kathiresan S, Larson MG, Benjamin EJ, Corey D, Murabito JM, Fox CS, et al. Clinical and genetic correlates of serum aldosterone in the community: the Framingham Heart Study. Am J Hypertens. 2005;**18**(5 Pt 1): 657-65.

Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med. 2002;**347**(5): 305-13.

Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. J Am Soc Echocardiogr. 2004;**17**(3): 290-7.

Kiely JM, Cybulsky MI, Luscinskas FW, Gimbrone MA Jr. Immunoselective targeting of an anti-thrombin agent to the surface of cytokine-activated vascular endothelial cells. Arterioscler Thromb. Vasc Biol. 1995;**15**(8): 1211-8.

Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003;**115**(1):41-6.

Kloner RA, Textor SC, Tavel ME. Renovascular hypertension: problems in evaluation and management. *Chest.* 2002;**121**(3): 964-8.

Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;**88**(11): 4651-5.

Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens.* 2007;**25**(4): 891-4.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;**18**(12): 1440-63.

Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, McBride W, Kim AS, Wells PJ, et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med.* 1990;**12**(12): 897-903.

Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;**14**(6 Pt 1): 491-503.

Laurindo FRM LP, Pileggi S. Endotélio: Funções normais e papel na aterosclerose. *SOCESP cardiologia. Atualização e reciclagem.* Atheneu editora;1994. p. 245-254.

Leopold JA, Dam A, Maron BA, Scribner AW, Liao R, Handy DE, et al. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med.* 2007;**13**(2): 189-97.

Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation.* 2005;**111**(3): 363-8.

Leshem S, Cohen-Lulav H, Di-Castro N, Tabenkin H, Steinmetz D. [The frequency and causes of resistant hypertension in primary care practices in the community as compared to those in the district advisory clinic for hypertension]. *Harefuah.* 2002;**141**(8): 673-6, 764.

Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;**139**(2): 137-47.

Levy D, Murabito JM, Anderson KM, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographic left ventricular hypertrophy: clinical characteristics. The Framingham Heart Study. *Clin Exp Hypertens A.* 1992;**14**(1-2): 85-97.

Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;**322**(22): 1561-6.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;**360**(9349): 1903-13.

Liu SL, Schmuck S, Chorazczyewski JZ, Gros R, Feldman RD. Aldosterone regulates vascular reactivity: short-term effects mediated by phosphatidylinositol 3-

kinase-dependent nitric oxide synthase activation. *Circulation*. 2003;**108**(19): 2400-6.

Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;**19**(12): 2271-7.

Logvinenko NS. [Aldosterone: the mechanisms of molecular action]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2007;**93**(7): 746-61.

Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*. 2001;**103**(7): 919-25.

Lopes ME, Le Corvoisier P, Tabet JY, Su JB, Badoual T, Cachin JC, et al. [Aldosterone and its antagonists in heart failure]. *Presse Med*. 2003;**32**(2): 79-87.

Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception*. 2003;**67**(1): 19-24.

Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens*. 1998;**16**(12 Pt 2): 1871-8.

Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*. 1997;**20**(11 Suppl 2): II-3-10.

Luz PL, Laurindo FRM: Chagas ACP. Endotélio e doenças cardiovasculares. São Paulo. Atheneu Editora; 2003, p 17-19.

Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, Feely J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens.* 2005;**18**(12 Pt 1): 1631-5.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;**25**(9): 1751-62.

Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens.* 2001;**19**(11): 1981-9.

Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond).* 2007;**113**(6): 267-78.

Marques ACPR, Ribeiro M. Abuso e Dependência de Álcool. *In: Laranjeira R. et al. (coord). Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento. São Paulo: CREMESP/AMB, 2002.*

Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM, et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem.* 1993;**268**(23): 17478-88.

Masuyama T, Yamamoto K, Sakata Y, Doi R, Nishikawa N, Kondo H, et al. Evolving changes in Doppler mitral flow velocity pattern in rats with hypertensive hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;**36**(7): 2333-8.

Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of

Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Am J Hypertens. 1995 ;**8**(2): 189-92.

Materson BJ, Reda D, Freis ED, Henderson WG. Cigarette smoking interferes with treatment of hypertension. Arch Intern Med. 1988;**148**(10): 2116-9.

Matos AC, Ladeia AM. Assessment of cardiovascular risk factors in a rural community in the Brazilian state of Bahia. Arq Bras Cardiol. 2003;**81**(3):291-302.

Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. J Clin Pharmacol. 1994;**34**(9): 944-9.

Mazak I, Fiebeler A, Muller DN, Park JK, Shagdarsuren E, Lindschau C, et al. Aldosterone potentiates angiotensin II-induced signaling in vascular smooth muscle cells. Circulation. 2004 ;**109**(22): 2792-800.

Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. N Engl J Med. 1985 ;**312**(24): 1548-51.

Mihailidou AS, Mardini M, Funder JW. Rapid, nongenomic effects of aldosterone in the heart mediated by epsilon protein kinase C. Endocrinology. 2004;**145**(2): 773-80.

Minino AM, Arias E, Kochanek KD, Murphy SL, Smith BL. Deaths: final data for 2000. Natl Vital Stat Rep. 2002;**50**(15): 1-119.

Mion DJr. V Brazilian Guidelines in arterial hypertension. Arch Bras Cardiol. 2006.

Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol. 1999; **31**(1): 61-74.

Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;**43**(2): 109-42.

Moreno H Jr, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol.* 1998;**275**(3 Pt 2): H1040-5.

Morgan L, Broughton F, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol.* 1996;**28**(11): 1211-22.

Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;**42**(2): 161-5.

Mule G, Nardi E, Cusimano P, Cottone S, Seddio G, Geraci C, et al. Plasma aldosterone and its relationships with left ventricular mass in essential hypertensive patients with the metabolic syndrome. *Am J Hypertens.* 2008;**21**(9): 1055-61.

Munzel T, Feil R, Mulsch A, Lohmann SM, Hofmann F, Walter U. Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase [corrected]. *Circulation.* 2003;**108**(18): 2172-83.

Nagata K, Obata K, Xu J, Ichihara S, Noda A, Kimata H, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension.* 2006;**47**(4): 656-64.

Nakashima M, Mombouli JV, Taylor AA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary arteries. *J Clin Invest.* 1993;**92**(6): 2867-71.

Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension*. 2002;**39**(2 Pt 2): 316-22.

Nishio M, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Takeda Y, Hori, M, et al. Difference of Clinical Characteristics between Hypertensive Patients with and without Diastolic Heart Failure: The Roles of Diastolic Dysfunction and Renal Insufficiency. *Hypertens Res*. 2008 ;**31**(10): 1865-72.

Nishizaka MK, Zaman MA, Green SA, Renfro KY, Calhoun DA. Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism. *Circulation*. 2004;**109**(23): p. 2857-61.

Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003 ;**16**(11 Pt 1): 925-30.

Oberleithner H, Ludwig T, Riethmuller C, Hillebrand U, Albermann L, Schafer C, et al. Human endothelium: target for aldosterone. *Hypertension*. 2004;**43**(5): 952-6.

O'Brien E, Beevers G, Lip GY. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III-automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *Bmj*. 2001a;**322**(7294): 1110-4.

O'Brien E, Beevers G, Lip GY. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part IV-automated sphygmomanometry: self blood pressure measurement. *Bmj*. 2001b;**322**(7295): 1167-70.

Ohkubo H, Kageyama R, Ujihara M, Hirose T, Inayama S, Nakanishi S. Cloning and sequence analysis of cDNA for rat angiotensinogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;**80**(8): 2196-200.

Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*. 2006;**47**(3): 345-51.

Oparil S. Are there meaningful differences in blood pressure control with current antihypertensive agents? *Am J Hypertens*. 2002;**15**(1 Pt 2): 14S-21S.

Ott C, Schlaich MP, Schmidt BM, Titze SI, Schaufele T, Schmieder RE. Rosuvastatin improves basal nitric oxide activity of the renal vasculature in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008;**196**(2): p. 704-11.

Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 ;**355**(3): 251-9.

Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, Goldstein DS. Diagnostic localization of pheochromocytoma: the coming of age of positron emission tomography. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;**970**: 170-6.

Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987 ;**327**(6122): 524-6.

Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol*. 1997;**20**(11 Suppl 2): II-26-33.

Parati G, Di Rienzo M, Castiglioni P, Ulian L, Mancia G. Cardiovascular regulation and analysis of blood pressure-heart rate variability interactions. *Fundam Clin Pharmacol*. 1998;**12**(1): 48s-56s.

Park JB, Schiffrin EL. ET(A) receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats. *Hypertension*. 2001;**37**(6): 1444-9.

Parthasarathy HK, Alhashmi K, McMahon AD, Struthers AD, Connell JM, McInnes GT, et al. Does the aldosterone:renin ratio predict the efficacy of spironolactone over bendroflumethiazide in hypertension? A clinical trial protocol for RENALDO (RENin-ALDOsterone) study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2007;**7**: 14.

Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;**74**(6): 1399-406.

Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*. 2007;**9**(5): 353-9.

Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Cofield SS, Oparil S, et al. Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. *J Hypertens*. 2007;**25**(10): 2131-7.

Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008a;**10**(3): 239-44.

Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Aban I, Oparil S, et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008b;**51**(2): 339-44.

Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993;**153**(4): 477-84.

Pu Q, Neves MF, Viridis A, Touyz RM, Schiffrin EL. Endothelin antagonism on aldosterone-induced oxidative stress and vascular remodeling. *Hypertension*. 2003;**42**(1): 49-55.

Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA. Prevalence and trends of prehypertension and hypertension in United States: National Health and Nutrition Examination Surveys 1976 to 2000. *Med Sci Monit*. 2005;**11**(9): CR403-9.

Raddino R, Scarabelli TM, Ferrari R, Portera C, Sarasso L, Fappani A, et al. [Right ventricular heart failure in hyperthyroidism]. *Minerva Cardioangiol*. 2001;**49**(5): 335-41.

Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1993;**72**(10): 68D-74D.

Rayner BL. Screening and diagnosis of primary aldosteronism. *Cardiovasc J S Afr*. 2002;**13**(4): 166-70.

Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, Herrington DM, Lima JA, Roman MJ, et al. 34th Bethesda Conference: Task force #3--What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol*. 2003;**41**(11): p. 1886-98.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AMJr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;**359**(21): p. 2195-207.

Rocchini AP. Obesity hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;**15**(2 Pt 2):50S-52S.

Rohrwasser A, Morgan T, Dillon HF, Zhao L, Callaway CW, Hillas E, et al. Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension*. 1999;**34**(6): 1265-74.

Rossi GP, Seccia TM, Nussdorfer GG. Reciprocal regulation of endothelin-1 and nitric oxide: relevance in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Int Rev Cytol*. 2001;**209**: p. 241-72.

Roumeguere T, Zouaoui Boudjeltia K, Hauzeur C, Ramal A, Schulman C, Vanhaeverbeek M, et al. [Decrease ApoB/ApoA-1 ratio and cardiovascular risk improvement: A tadalafil pleiotropic effect? Preliminary study on healthy volunteers.]. *Prog Urol*. 2008;**18**(13): p. 1087-91.

Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int Suppl*. 2002;**(82)**: S12-22.

Rump LC. Secondary rise of albuminuria under AT1-receptor blockade--what is the potential role of aldosterone escape? *Nephrol Dial Transplant*. 2007 ;**22**(1):5-8.

Sabha M, Tanus-Santos JE, Toledo JC, Cittadino M, Rocha JC, Moreno H Jr. Transdermal nicotine mimics the smoking-induced endothelial dysfunction. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;**68**(2): 167-74.

Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;**58**(6): 1072-83.

Salles GF, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;**50**(4): 723-8.

Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. Regul Pept. 2000;91:45-62.

Sasamura H, Hein L, Krieger JE, Pratt RE, Kobilka BK, Dzau VJ. Cloning, characterization, and expression of two angiotensin receptor (AT-1) isoforms from the mouse genome. Biochem Biophys Res Commun. 1992 ;**185**(1): 253-9.

Sato A, Hayashi M, Saruta T. Relative long-term effects of spironolactone in conjunction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular mass and diastolic function in patients with essential hypertension. Hypertens Res. 2002 ;**25**(6): 837-42.

Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. Circulation. 2000;**101**(14): 1653-9.

Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. J Vasc Res. 1994;**31**(3):31-43.

Sicard P, Lauzier B, Oudot A, Busseuil D, Collin B, Duvillard L, et al. [A treatment with rosuvastatin induced a reduction of arterial pressure and a decrease of oxidative stress in spontaneously hypertensive rats]. Arch Mal Coeur Vaiss. 2005;**98**(7-8): p. 804-8.

Sierra C, de la Sierra A. Early detection and management of the high-risk patient with elevated blood pressure. Vasc Health Risk Manag. 2008;**4**(2): 289-96.

Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are

neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens.* 1997;**10**(12 Pt 1):1319-25.

Simionescu M, Simionescu N. Functions of the endothelial cell surface. *Annu Rev Physiol.* 1986;**48**: 279-93.

Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;**20**(2): 159-69.

Sinoway LI, Hendrickson C, Davidson WR Jr, Prophet S, Zelis R. Characteristics of flow-mediated brachial artery vasodilation in human subjects. *Circ Res.* 1989 ;**64**(1): 32-42.

Smith ML, Niedermaier ON, Hardy SM, Decker MJ, Strohl KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *J Auton Nerv Syst.* 1996;**56**(3): 184-90.

Stas S, Whaley-Connell A, Habibi J, Appesh L, Hayden MR, Karuparthi PR, et al. Mineralocorticoid receptor blockade attenuates chronic overexpression of the renin-angiotensin-aldosterone system stimulation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and cardiac remodeling. *Endocrinology.* 2007;**148**(8): 3773-80.

Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001;**2**(3): 156-69.

Struthers AD. Aldosterone: cardiovascular assault. *Am Heart J.* 2002; **144**(5): S2-7.

Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. "Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress. *Am J Pathol.* 2002;**161**(5): 1773-81.

Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Nephrol.* 2000;**13**(3): 205-10.

Taler SJ. Treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2005;**7**(5): 323-9.

Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension.* 2002;**39**(5): 982-8.

Tamimi NA. Resistant hypertension: a methodological approach to diagnosis and treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007;**18**(3): p. 337-45.

Taniguchi I, Kawai M, Date T, Yoshida S, Seki S, Taniguchi M, et al. Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy. *Circ J.* 2006;**70**(8): 995-1000.

Tanus-Santos JE, Toledo JC, Cittadino M, Sabha M, Rocha JC, Moreno HJr. Cardiovascular effects of transdermal nicotine in mildly hypertensive smokers. *Am J Hypertens.* 2001;**14**(7 Pt 1): 610-4.

Taubman MB. Angiotensin II: a vasoactive hormone with ever-increasing biological roles. *Circ Res.* 2003;**92**(1): 9-11.

Taylor DW, Sackett DL, Haynes RB, Johnson AL, Gibson ES, Roberts RS. Compliance with antihypertensive drug therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 1978;**304**: 390-403.

Thadhani R, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WC, Rimm EB. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med*. 2002;**162**(5): 569-74.

Theuer J, Dechend R, Muller DN, Park JK, Fiebeler A, Barta P, et al. Angiotensin II induced inflammation in the kidney and in the heart of double transgenic rats. *BMC Cardiovasc Disord*. 2002;**2**: 3.

Tom B, Garrelds IM, Scalbert E, Stegmann AP, Boomsma F, Saxena PR, et al. ACE-versus chymase-dependent angiotensin II generation in human coronary arteries: a matter of efficiency? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;**23**(2): 251-6.

Trewet CL, Ernst ME. Resistant hypertension: identifying causes and optimizing treatment regimens. *South Med J*. 2008;**101**(2): 166-73.

Ubaid-Girioli S, Ferreira-Melo SE, Souza LA, Nogueira EA, Yugar-Toledo JC, Coca A, et al. Aldosterone escape with diuretic or angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;**9**(10): 770-4.

van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;**113**(16): 1966-73.

Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1996;**14**(5): p. S83-93.

Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990;**323**(1): 27-36.

Vasan RS, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sundstrom J, et al. Relations of serum aldosterone to cardiac structure: gender-related differences in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;**43**(5): 957-62.

Ventura HO, Taler SJ, Strobeck JE. Hypertension as a hemodynamic disease: the role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic, and therapeutic decision making. *Am J Hypertens*. 2005;**18**(2 Pt 2): 26S-43S.

Virdis A, Neves MF, Amiri F, Viel E, Touyz RM, Schiffrin EL. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension*. 2002;**40**(4): 504-10.

Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, Salvetti A, Taddei, S. Endothelial function assessment in complicated hypertension. *Curr Pharm Des*. 2008;**14**(18): p. 1761-70.

Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clin Cardiol*. 1997;**20**(5): 426-32.

Vogel RA. Optimal vascular protection: a case for combination antihypertensive therapy. *Prev Cardiol*. 2006;**9**(1): 35-41.

von Haehling S. Statins for heart failure: still caught in no man's land? *Clin Sci (Lond)*. 2009;**116**(1):37-9.

Walther MM. New therapeutic and surgical approaches for sporadic and hereditary pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;**970**: 41-53.

Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Majane OH, Libhaber E, Maseko M, Norton GR. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric

remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. *Am J Hypertens.* 2008;**21**(10): 1144-51.

Wu KK. Endothelial prostaglandin and nitric oxide synthesis in atherogenesis and thrombosis. *J Formos Med Assoc.* 1996;**95**(9): 661-6.

Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med.* 1996;**47**: 315-31.

Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med.* 1991;**151**(9): 1786-92.

Yasunari K, Maeda K, Watanabe T, Nakamura M, Yoshikawa J, Asada A. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;**43**(11): 2116-23.

Yip GW, Fung JW, Tan YT, Sanderson JE. Hypertension and heart failure: a dysfunction of systole, diastole or both? *J Hum Hypertens.* 2008.

Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;**17**(2): 174-80.

Young WFJr. Primary aldosteronism: management issues. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;**970**: 61-76.

Yugar-Toledo JC, Tanus-Santos JE, Sabha M, Sousa MG, Cittadino M, Tacito LH, et al. Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. *Chest.* 2004;**125**(3): 823-30.

Yugar-Toledo JC, Bonalume Tacito LH, Ferreira-Melo SE, Sousa W, Consolin-Colombo F, Irigoyen MC, et al. Low-renin (volume dependent) mild-hypertensive patients have impaired flow-mediated and glyceryl-trinitrate stimulated vascular reactivity. *Circ J.* 2005;**69**(11): 1380-5.

Yugar-Toledo JC, Ferreira-Melo SE, Sabha M, Nogueira EA, Coelho OR, Consolin Colombo F, et al. Blood pressure circadian rhythm and endothelial function in heavy smokers: acute effects of transdermal nicotine. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;**7**(12): 721-8.

Zuschke CA, Pettyjohn FS. Pseudohypertension. *South Med J.* 1995;**88**(12):1185-90.

Zweifler AJ, Shahab ST. Pseudohypertension: a new assessment. *J Hypertens.* 1993;**11**(1): 1-6.

8- ANEXOS



CEP, 26/09/06.
(PARECER PROJETO: Nº 315/2001)

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO ENDOTÉLIO E CORRELAÇÃO COM FATORES GENÉTICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA HIPERTENSÃO RESISTENTE".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Heitor Moreno Júnior

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou o Adendo que acrescenta o projeto intitulado: "AVALIAÇÃO DO REMODELAMENTO CARDIOVASCULAR EM HIPERTENSOS REFRATÁRIOS EM USO DE ANTAGONISTA DA ALDOSTERONA", a ser desenvolvido com a finalidade de Dissertação de Doutorado da aluna Samira Ubaid Girioli, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de setembro de 2006.


Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
PESQUISA COM SERES HUMANOS**

Nome do projeto: Avaliação do remodelamento cardiovascular em hipertensos resistentes em uso de antagonista da aldosterona.

Responsável pela condução das pesquisas: Samira Ubaid Girioli

Nome do paciente: _____

CPF: _____ RG: _____ HC: _____

Responsável legal do paciente: _____

CPF: _____ RG: _____

Grau de parentesco: _____

Endereço: _____

Prova documental: _____

Local: _____

Data ___/___/___

CARTA DOS DIREITOS DO VOLUNTÁRIO EM PESQUISA MÉDICA

Os indivíduos que participam da pesquisa médica adquirem certos direitos. Esses direitos incluem:

a) Informações e explicações a respeito:

- Dos procedimentos, aparelhos e medicamentos a serem utilizados;
- Da natureza e proposta da pesquisa;
- De possíveis desconfortos e riscos que possam possivelmente ocorrer ou estarem sujeitos;
- De possíveis benefícios advindos da pesquisa;
- De outras alternativas de tratamento que possam lhe ser vantajosas;
- Da evolução da pesquisa e dos resultados referentes a si próprio.

b) Encaminhamento a tratamento médico, caso complicações ocorram.

c) Fazer questões a respeito dos experimentos ou procedimentos envolvidos.

d) Ser instruído de que o consentimento para participar do estudo pode ser retirado a qualquer momento, inclusive sem justificativas, sem prejuízo do tratamento/seguimento do voluntário por parte da instituição de saúde.

e) Receber uma cópia deste consentimento datada e assinada pelo pesquisador e seus auxiliares autorizados para tal.

f) Consentir ou não em participar do estudo sem qualquer coerção ou outro tipo de influência por parte de elementos envolvidos na pesquisa.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado a participar de um estudo sobre as alterações dos vasos sanguíneos e do coração em pacientes com pressão alta (hipertensão arterial grave, chamada de hipertensão resistente). Nós estudaremos a influência dos fatores envolvidos na pressão alta através de exames como a **vasodilatação mediada pelo fluxo, espessura íntima-média de carótidas e ecocardiograma**.

A **vasodilatação mediada pelo fluxo** é um exame de ultra-sonografia da artéria do braço. O paciente ficará deitado e vai ser colocado um aparelho de pressão no braço, que ficará cheio de ar durante 5 minutos e depois será esvaziado. Durante o período em que o aparelho de pressão estiver cheio de ar poderá ocorrer formigamento no braço que voltará ao normal assim que esvaziar o aparelho. Este estímulo é necessário para ver se a artéria dilata bem ou não. Se ela dilatar, é uma resposta normal. Se não dilatar, significa que está com problemas. Será também realizado o mesmo teste de dilatação, usando um comprimido de nitroglicerina embaixo da língua. Alguns pacientes podem apresentar dor-de-cabeça após o uso de nitroglicerina, mas este efeito melhora em uma hora.

A **espessura íntima-média de carótidas** é um exame de ultra-som em que o paciente ficará deitado e será realizado um ultra-som da artéria do pescoço. Este exame vai avaliar se a artéria carótida tem uma camada mais grossa, que significa que o paciente teria mais chances de ter um infarto ou derrame.

O **ecocardiograma** é um ultra-som do coração para avaliar se o coração tem algum problema por causa da pressão alta.

Para a realização destes exames serão necessárias 2 horas de permanência no hospital.

Enquanto participando deste estudo, você não deve participar de outro

projeto de pesquisa sem a aprovação dos pesquisadores envolvidos nos estudos. Isso visa protegê-lo de possíveis problemas para sua saúde, causados, por exemplo, por reações desagradáveis por você poder estar usando medicamentos diferentes, ao mesmo tempo, em 2 pesquisas.

Se você decidir participar no estudo, a Dra. Samira Ubaid Girioli ou outros médicos da equipe descreverão detalhadamente o estudo a você.

Se você é mulher em idade reprodutiva, tem que estar usando método anticoncepcional (pílula ou DIU) por pelo menos 3 meses antes do estudo ou ter sido submetida à cirurgia de esterilização. Isto é, para que se tenha certeza de que você não está grávida e não ficará grávida durante todo o estudo. Você deve também estar ciente de que mesmo o mais efetivo dos métodos anticoncepcionais tem um pequeno risco de permitir a gravidez.

Este estudo poderá nos ajudar a compreender se as alterações nos vasos sanguíneos têm relação com a pressão alta.

NÓS NÃO PODEMOS E NÃO GARANTIREMOS QUE VOCÊ RECEBERÁ QUALQUER BENEFÍCIO DIRETO DESTE ESTUDO.

Qualquer dado que possa ser publicado posteriormente em revistas científicas, não revelará a sua identidade, entretanto, órgãos governamentais ligados à saúde podem solicitar informações a respeito da pesquisa e da identidade dos voluntários envolvidos nela.

Qualquer questão a respeito do estudo ou de sua saúde deve ser dirigida à Dra Samira Ubaid Girioli (fone: 0XX19 32568517) ou ao Prof. Dr Heitor Moreno Júnior (fone: 0XX19 32565801).

Se você tiver algum problema com esta pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (fone: 0XX19 35218936) para eventuais denúncias.

Todos os tipos de tratamento ou diagnóstico médico, experimentais ou

não, envolvem algum risco de prejuízo à saúde. O estudo será realizado em ambiente ambulatorial e sala de ecocardiografia do HC-UNICAMP, portanto com os recursos disponíveis para atendimento de possíveis emergências. Apesar de todas as precauções, complicações podem ocorrer decorrentes de sua participação no estudo. Nesse caso, você será encaminhado para assistência médica.

A duração prevista do estudo será de 24 meses.

A SUA ASSINATURA, EM CADA PÁGINA DESTE DOCUMENTO, SIGNIFICA QUE: VOCÊ LEU E ENTENDEU AS INFORMAÇÕES ACIMA; VOCÊ DISCUTIU O ESTUDO COM O INVESTIGADOR PRINCIPAL E/OU SUA EQUIPE; VOCÊ DECIDIU PARTICIPAR DO ESTUDO COM BASE NAS INFORMAÇÕES FORNECIDAS; UMA CÓPIA DESTE CONSENTIMENTO FOI DADA A VOCÊ.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data
