

## Espironolactona reduz a pressão arterial e a albuminúria de hipertensos obesos com Síndrome Metabólica

Spironolactone reduces blood pressure and albuminuria of obese hypertensive patients with Metabolic Syndrome

### Autores

Danielle Guedes Andrade Ezequiel<sup>1</sup>

Rogério Baumgratz de Paula<sup>2</sup>

Júlio César Moraes Lovisi<sup>3</sup>

Thais Chehuen Bicalho<sup>1</sup>

Sergio Franca de Souza Filho<sup>1</sup>

Sarah de Paula Iennaco de Rezende<sup>1</sup>

Monica Barros Costa<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora.

<sup>2</sup> Universidade de Mississippi Medical Center. Universidade Federal de Juiz de Fora.

<sup>3</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro.

<sup>4</sup> Universidade Federal de São Paulo.

Data de submissão: 16/10/2012.

Data de aprovação: 30/12/2012.

### Correspondência para:

Danielle Guedes Andrade Ezequiel.  
Universidade Federal de Juiz de Fora.  
Rua José Lourenço Kelmer, nº  
1.300/SL, São Pedro, Juiz de Fora,  
MG, Brasil. CEP: 36036-330.  
E-mail: daniezequiel@hotmail.com  
Fundação IMEPEN CAPES.

### RESUMO

**Introdução:** A aldosterona tem sido implicada na fisiopatologia da síndrome metabólica (SM), assim como da hipertensão arterial a ela associada; entretanto, o uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide neste grupo de indivíduos foi pouco estudado. **Objetivos:** Avaliar os efeitos do bloqueio mineralocorticoide no comportamento pressórico, em parâmetros metabólicos, inflamatórios e renais de indivíduos com SM. **Métodos:** Vinte e nove indivíduos com SM foram avaliados em estudo prospectivo que consistiu de dois períodos: basal (duas semanas), no qual foram obtidos dados demográficos e suspensa a medicação anti-hipertensiva, e período de tratamento, no qual foi administrada espironolactona (25 a 50 mg/dia), por 16 semanas. Em ambos os períodos, foram avaliados marcadores inflamatórios, metabólicos e renais, além da realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial. **Resultados:** Após tratamento com espironolactona, a pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas reduziu de  $143,5 \pm 15,17$  mmHg para  $133,2 \pm 17,34$  mmHg ( $p = 0,025$ ) e de  $85,2 \pm 11,10$  mmHg para  $79,3 \pm 11,78$  mmHg ( $p = 0,026$ ), respectivamente. Os níveis de colesterol HDL aumentaram de  $44,0 \pm 8,67$  para  $49,0 \pm 6,75$  mg/dL ( $p = 0,000$ ) e a proteína C reativa reduziu significativamente de  $6,3 \pm 7,54$  mg/L para  $4,6 \pm 6,30$  mg/L. Os níveis de glicemia de jejum, insulina, HOMA-IR e triglicérides não apresentaram alteração significativa após bloqueio do receptor mineralocorticoide. A filtração glomerular estimada não se alterou, enquanto o logaritmo da albuminúria reduziu significativamente de  $2,5 \pm 0,92$  para  $2,0 \pm 0,95$ . **Conclusão:** A administração de espironolactona em monoterapia a hipertensos com SM foi

### ABSTRACT

**Introduction:** In recent years, a role for aldosterone in pathophysiology of metabolic syndrome and hypertension in this syndrome has been suggested. However, the treatment with antagonists of mineralocorticoid receptor in these individuals has not properly addressed. **Objective:** To evaluate the effects of mineralocorticoid receptor blockade on blood pressure, inflammatory, metabolic and renal parameters in non-diabetic hypertensive individuals with the metabolic syndrome. **Methods:** Twenty nine patients with metabolic syndrome were enrolled in a prospective protocol that consisted of 2 periods: baseline (2 weeks) in which demographic data were obtained and antihypertensive medicines were withdrawn, and treatment period when the individuals were treated with spironolactone 25-50 mg once-a-day, for 16 weeks. In both periods, inflammatory, metabolic and renal parameters were assessed and the 24-hour ambulatory blood pressure monitorization was performed. **Results:** After spironolactone treatment, 24 hour systolic and diastolic blood pressure decreased from  $143.5 \pm 15.17$  mmHg to  $133.2 \pm 17.34$  mmHg ( $p = 0.025$ ) and from  $85.2 \pm 11.10$  mmHg to  $79.3 \pm 11.78$  mmHg ( $p = 0.026$ ), respectively. HDL-cholesterol increased from  $44.0 \pm 8.67$  mg/dl to  $49.0 \pm 6.75$  mg/dl ( $p = 0.000$ ) and C-reactive protein decreased significantly from  $6.3 \pm 7.54$  mg/l to  $4.6 \pm 6.3$  mg/l ( $p = 0.009$ ). Fasting plasma glucose, insulin, HOMA-IR and triglycerides did not change significantly after mineralocorticoid receptor blockade. Estimated glomerular filtration rate did not change whereas the logarithm of albuminuria decreased significantly from  $2.5 \pm 0.92$  to  $2.0 \pm 0.9$  ( $p = 0.028$ ). **Conclusion:** In hypertensive subjects with MS the administration of spironolactone in monotherapy

eficaz no controle da hipertensão arterial, reduziu a excreção urinária de albumina e elevou os níveis de colesterol HDL.

**Palavras-chave:** albuminúria, aldosterona, hipertensão, síndrome X metabólica.

was effective for hypertension control, decreased urinary albumin excretion and increased HDL-cholesterol plasma.

**Keywords:** albuminuria, aldosterone, hypertension, metabolic syndrome X.

## INTRODUÇÃO

A epidemia de obesidade e de síndrome metabólica (SM) constitui um problema de Saúde Pública, estando frequentemente relacionada a complicações cardiovasculares, em especial a hipertensão arterial (HA).<sup>1</sup> Cerca de 65% a 75% do risco de HA em humanos pode ser diretamente atribuído ao excesso de peso.<sup>2</sup>

Na gênese da HA associada à SM estão envolvidos diversos mecanismos, como a hiperatividade simpática, a retenção de sal, a hiperinsulinemia e a hiperatividade do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).<sup>3</sup> Nos últimos anos, a descrição de fatores liberadores de mineralocorticoides pelos adipócitos tem sugerido a participação da aldosterona (ALDO) na fisiopatogenia da HA na SM, de modo independente da estimulação secundária à angiotensina II.<sup>4</sup> Em concordância, a administração de um antagonista dos receptores mineralocorticoides atenuou a elevação da pressão arterial em modelo de obesidade em cães, mostrando, pela primeira vez, o papel da ALDO na HA associada à obesidade.<sup>5</sup>

Em seres humanos não existem estudos especificamente desenhados para a avaliação de antagonistas mineralocorticoides no tratamento da HA, em indivíduos com SM. Além disso, as diretrizes para tratamento da SM não recomendam uma classe específica de anti-hipertensivos para este grupo de indivíduos. Paralelamente, benefícios metabólicos adicionais com uso de medicações com ação no SRAA são reconhecidos,<sup>6</sup> ao mesmo tempo em que alguns hipotensores, como diuréticos tiazídicos e  $\beta$  bloqueadores, podem apresentar efeitos metabólicos desfavoráveis.<sup>7,8</sup> Em estudo piloto realizado em nosso serviço, comparou-se a espironolactona em monoterapia com placebo em indivíduos com excesso de peso, tendo sido observada redução da pressão arterial de consultório e aumento da vasodilatação fluxo mediada.<sup>9</sup>

No presente estudo, foi avaliado o bloqueio do receptor mineralocorticoide sobre o comportamento pressórico, avaliado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e sobre parâmetros

metabólicos, inflamatórios e renais em uma amostra de pacientes com SM.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Em estudo prospectivo, foram avaliados indivíduos com diagnóstico de SM segundo os critérios do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII). Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, hipertensos estágio 1, com índice de massa corporal (IMC) entre 25 kg/m<sup>2</sup> e 40 kg/m<sup>2</sup> e níveis de potássio sérico entre 3,5 mEq/L e 5 mEq/L. Os critérios de não inclusão foram diabetes mellitus, HA estágio 3 (independente de medicação anti-hipertensiva), glomerulopatias ou DRC além de cardiopatias e gestação. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da UFJF, onde está registrado sob o nº 023/2010.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os participantes foram orientados a suspender a medicação anti-hipertensiva por 15 dias (washout). Na avaliação clínica, foram colhidos dados referentes a peso e altura para cálculo do índice de massa corporal (IMC) e medida da circunferência abdominal (CA).

Dentre os exames complementares, foram realizados: glicemia e insulinemia de jejum para cálculo do Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), cálculo da depuração da creatinina (CKD-EPI), perfil lipídico, potássio, aldosterona, atividade plasmática da renina e PCR ultrasensível. Além destes, foi realizada a dosagem de albuminúria corrigida para a creatinúria em amostra isolada de urina, sendo o resultado expresso em escala logarítmica. Em seguida, os pacientes foram submetidos à MAPA por 24 horas.

Após realização dos exames do período basal, os indivíduos foram tratados com espironolactona, na dose inicial de 25 mg/dia, ajustada para 50 mg/dia após quatro semanas, caso não fosse alcançado o alvo pressórico de 130/80 mmHg. O período de

tratamento teve duração de 16 semanas e, em seguida, foram reavaliados todos os parâmetros clínicos e laboratoriais do período basal, assim como a MAPA.

Os dados foram analisados pelo programa SPSS 15.0 for Windows e os valores expressos em média e desvio padrão. Para análise das variáveis antes e após tratamento com espironolactona, utilizou-se teste *t* de Student pareado, para dados paramétricos, e teste de Wilcoxon, para dados não paramétricos, sendo aceito como significativo um valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram considerados elegíveis para o estudo 29 indivíduos, com média de idade de  $44,0 \pm 11,01$  anos, IMC de  $34,0 \pm 3,63$  kg/m<sup>2</sup> e circunferência da cintura de  $110,1 \pm 8,12$  cm. A maioria da amostra era constituída de mulheres (89,7%). No período basal, os participantes apresentavam HA estágios 1 e 2, pressão arterial (PA) sistólica de 24 horas, de  $143,5 \pm 15,17$  mm Hg e diastólica de  $85,2 \pm 11,01$  mm Hg. Após 16 semanas de uso de espironolactona, o IMC e a CA permaneceram semelhantes, variando de  $34,0 \pm 3,63$  kg/m<sup>2</sup> para  $33,8 \pm 3,71$  ( $p = 0,848$ ) e de  $109,9 \pm 8,26$  cm para  $110,6 \pm 7,54$  cm, no período basal e após o período de tratamento, respectivamente ( $p = 0,295$ ). Nenhum dos pacientes alocados interrompeu o protocolo por efeitos adversos.

Após tratamento com espironolactona, observou-se redução de 10,24 mmHg na pressão arterial (PA) sistólica e 5,9 mmHg na PA diastólica. Cinquenta e quatro por cento dos indivíduos atingiram o alvo de PA sistólica ( $\leq 130$  mmHg) e 65% apresentaram normalização da PA diastólica ( $\leq 80$  mmHg). Além disso, observou-se aumento significativo do colesterol HDL e redução da PCR ultrasensível, enquanto a glicemia, os triglicérides, o HOMA-IR e a depuração da creatinina não se alteraram significativamente. O potássio plasmático aumentou de modo significativo, porém, sem relevância clínica. Merece destaque a redução significativa da albuminúria após o tratamento com espironolactona (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

Inicialmente descrita como um hormônio mineralocorticoide envolvido no equilíbrio hidroeletrólítico, nos últimos anos a ALDO tem sido relacionada à inflamação, estresse oxidativo, resistência insulínica, apoptose e fibrose tecidual, efeitos estes que parecem contribuir para o aumento do risco cardiovascular e

renal da SM.<sup>10</sup> Neste contexto, pode-se supor que o bloqueio do receptor mineralocorticoide se associaria a benefícios terapêuticos adicionais em indivíduos com SM.

No presente estudo foi demonstrado pela primeira vez que o uso da espironolactona em monoterapia, em pacientes hipertensos não diabéticos com SM promoveu redução significativa da PA de 24 horas avaliada pela MAPA, melhorou o perfil lipídico e reduziu a albuminúria.

A redução pressórica observada com o bloqueio dos receptores mineralocorticoides é um achado relevante e possivelmente relacionado à inibição de ações pró-inflamatórias, não clássicas da ALDO, uma vez que baixas doses de espironolactona normalmente não se associam a efeito natriurético.<sup>11</sup> Corroborando com esta hipótese, observou-se neste estudo redução significativa da PCR ultrasensível e da albuminúria, achados sugestivos de melhora da função endotelial.

Outro achado relevante foi a melhora do perfil lipídico expressa pelo aumento do colesterol HDL após bloqueio do receptor mineralocorticoide. A interação entre ALDO e colesterol HDL foi previamente observada no “The Framingham Offspring Study”, que mostrou associação inversa entre ALDO plasmática, na infância e redução do colesterol HDL na vida adulta.<sup>12</sup>

Em nosso estudo, de maneira concomitante à elevação do colesterol HDL, observou-se tendência à redução dos níveis de triglicérides, com consequente redução da relação triglicérides/HDL, um indicador de resistência insulínica.<sup>13</sup> Entretanto, não foi observada redução significativa do HOMA-IR após o bloqueio do receptor mineralocorticoide. Em concordância, outros estudos clínicos não comprovaram melhora da sensibilidade insulínica com bloqueio deste receptor, possivelmente por elevação dos níveis plasmáticos de angiotensina II e de cortisol.<sup>14</sup>

A albuminúria é um marcador de disfunção endotelial, sendo um achado frequente em indivíduos com SM. Em estudo anterior realizado em nossa instituição em indivíduos não diabéticos com SM foi observado aumento da albuminúria em 60% da amostra avaliada.<sup>15</sup> Além do impacto positivo sobre o comportamento pressórico e o perfil lipídico, no presente estudo evidenciamos redução significativa da albuminúria, após bloqueio do receptor mineralocorticoide sinalizando para o efeito nefroprotetor desta classe terapêutica, em monoterapia, para este grupo de indivíduos.

**TABELA 1** CLÍNICOS E LABORATORIAIS ANTES E APÓS TRATAMENTO COM ESPIRONOLACTONA

Parâmetros	Basal (*)	Após tratamento (*)	p
PAS 24h	143,54 ± 15,169	133,15 ± 17,343	0,025
PAD 24h	85,19 ± 11,096	79,31 ± 11,781	0,026
Glicose em jejum (mg/dL)	89,61 ± 9,890	90,75 ± 9,099	0,475
HOMA-IR	4,11 ± 5,636	3,32 ± 1,983	0,463
HDL (mg/dL)	44,04 ± 8,669	49,00 ± 6,749	0,000
Triglicérides (mg/dL)	183,14 ± 98,235	164,86 ± 71,332	0,083
Potássio (MEq/L)	4,20 ± 0,317	4,37 ± 0,355	0,040
Aldosterona (ng/dL)	6,88 ± 3,914	21,16 ± 12,339	0,000
PCR ultrasensível (mg/L)	6,30 ± 7,538	4,59 ± 6,290	0,009
Albuminúria (Ln)	2,48 ± 0,918	2,02 ± 0,948	0,028

\* Valores expressos em média ± desvio padrão. PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance - Índice de Avaliação Homeostática de Resistência Insulínica; HDL: High - Density Lipoprotein - Lipoproteína de Alta Densidade; PCR: Proteína C Reativa; Albuminúria (Ln): Albuminúria, expressa em logaritmo.

Não obstante as limitações representadas pelo pequeno tamanho da amostra, o curto período de seguimento e a ausência de um grupo controle os resultados do presente estudo são promissores. A administração de baixas doses de espironolactona, em monoterapia, a indivíduos com SM mostrou-se eficaz na redução da pressão arterial, associou-se a efeitos metabólicos favoráveis, como elevação do colesterol HDL e redução da PCR ultrasensível, além de reduzir a albuminúria.

Os achados do presente estudo abrem a perspectiva para a utilização dos antagonistas mineralocorticoides como opção para o tratamento da hipertensão na SM. Ensaios clínicos randomizados e controlados com maior número de pacientes poderão corroborar essa indicação.

## REFERÊNCIAS

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
2. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987;16:235-51.
3. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Marion R, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002;324:127-37.
4. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:807-25.
5. De Paula RB, Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 2004;43:41-7.
6. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002;40:609-11.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
8. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219-24.
9. Costa MB, Andrade Ezequiel DG, Morais Lovis JC, Oliveira MM, Baumgratz de Paula R. Aldosterone antagonist decreases blood pressure and improves metabolic parameters in obese patients with the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:753-5.
10. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1132-40.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
12. Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Lanier KJ, Jacques PF, et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2007;116:984-92.
13. Brehm A, Pfeiler G, Pacini G, Vierhapper H, Roden M. Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in obesity. *Clin Chem* 2004;50:2316-22.
14. Swaminathan K, Davies J, George J, Rajendra NS, Morris AD, Struthers AD. Spironolactone for poorly controlled hypertension in type 2 diabetes: conflicting effects on blood pressure, endothelial function, glycaemic control and hormonal profiles. *Diabetologia* 2008;51:762-8.
15. Ezequiel DGA, Costa MB, Chaoubah A, de Paula RB. Efeito da perda de peso sobre a hemodinâmica renal em portadores da síndrome metabólica. *J Bras Nefrol* 2012;34:36-42.