



Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Área de concentração: Saúde Brasileira

JULIO CESAR MORAES LOVISI

**BLOQUEIO DO RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE EM HIPERTENSOS COM
SÍNDROME METABÓLICA:
ESTUDO DA VASODILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA**

Juiz de Fora

2013

**BLOQUEIO DO RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE EM HIPERTENSOS COM
SÍNDROME METABÓLICA:
ESTUDO DA VASODILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA**

JULIO CESAR MORAES LOVISI

**Tese apresentada para obtenção do título de Doutor ao
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade
Federal de Juiz de Fora. Área de Concentração: Saúde
Brasileira.**

**Orientadores: Dr. Rogério Baumgratz de Paula
Dra. Mônica Barros Costa**

Juiz de Fora

2013

Lovisi, Julio Cesar Moraes .
Bloqueio do receptor mineralocorticoide em hipertensos com
síndrome metabólica: estudo da vasodilatação fluxo-mediada /
Julio Cesar Moraes Lovisi. -- 2013.
111 p. : il.

Orientador: Rogério Baumgratz de Paula
Coorientadora: Mônica Barros Costa
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora,
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde
Brasileira, 2013.

1. Síndrome X Metabólica. 2. Endotélio Vascular. 3.
Hipertensão. 4. Aldosterona. 5. Antagonistas de receptores
mineralocorticoides. I. de Paula, Rogério Baumgratz, orient.
II. Costa, Mônica Barros, coorient. III. Título.

JULIO CESAR MORAES LOVISI

**BLOQUEIO DO RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE EM HIPERTENSOS COM
SÍNDROME METABÓLICA:
ESTUDO DA VASODILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA**

Tese apresentada para obtenção do título de Doutor ao
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade
Federal de Juiz de Fora. Área de Concentração: Saúde
Brasileira.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora:

Dra Cibele Isaac Saad Rodrigues - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia
Universidade Católica de São Paulo

Dra. Ana Cláudia Venâncio

Dr. Mateus Camaroti Laterza - Universidade Federal de Juiz de Fora

Dr. Fernando Antonio Basile Colugnati - Universidade Federal de Juiz de Fora

Dr. Rogério Baumgratz de Paula - Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora

2013

Dedicatória:

À Monica, Luísa e Mariah

Razões únicas de tudo isto, e tudo mais....

Aos meus pais....

Agradecimentos:

Aos professores, Dr. Rogério Baumgratz de Paula, e Dra. Mônica Barros Costa pela dedicação e confiança dispensadas na realização deste projeto, além da infindável paciência na revisão deste trabalho - “professores” - na mais profunda acepção da palavra.

A grande amiga Dra Daniele Guedes Andrade Ezequiel, pelo apoio constante, pela palavra certa no momento certo, que tornou este caminho menos árduo.

Ao prof. Dr. Fernando Colugnati, pelo auxílio na análise estatística.

Ao prof. Ricardo da Rocha Bastos por sua atenção e cuidado na revisão do texto em inglês.

Aos professores e colegas de pós-graduação pelo incentivo constante.

À Thaís Cheuquem Bicalho, Sérgio de Souza Franca Filho, Juliana Machado Saraiva pelo tempo e dedicação dispensados.

Aos pacientes participantes da pesquisa, principais colaboradores, minha gratidão.

À fundação IMEPEN, e seus funcionários.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, meus mais sinceros agradecimentos.

Resumo

INTRODUÇÃO: A epidemia de obesidade e de síndrome metabólica (SM) observada nos últimos anos se associa a uma série de agravos clínicos como neoplasias, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, notadamente a hipertensão arterial (HA). Diversos mecanismos etiopatogênicos têm sido descritos na HA associada à SM entre os quais citam-se a participação da aldosterona (ALDO) e da disfunção endotelial. **OBJETIVOS:** avaliar os efeitos do bloqueio do receptor mineralocorticoide (RMC) na função endotelial, na pressão arterial (PA) e em parâmetros inflamatórios e renais de indivíduos com SM. **PACIENTES E MÉTODOS:** Foram selecionados 42 pacientes elegíveis para o protocolo. Todos os voluntários foram submetidos a exame clínico, avaliação laboratorial com dosagens de mediadores inflamatórios e de excreção urinária de albumina, além de avaliação cardiológica, com monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), ecocardiograma e estudo da vasodilatação fluxo-mediada (VDFM), antes e após o tratamento. Destes, 28 indivíduos foram tratados com espironolactona (ESPIRO) na dose de 25-50 mg/dia e 14 com amlodipina (AMLO) na dose 5-10 mg/dia por 16 semanas (Resultados 1). Após essa avaliação, com objetivo de homogeneizar os grupos para melhor comparação dos parâmetros de VDFM, inflamatórios e renais, foram selecionados 27 indivíduos alocados em dois grupos por meio da aplicação da técnica do *Propensity Score* (PS). Deste modo foram constituídos dois grupos homogêneos, a saber: 16 pacientes em um grupo tratado com ESPIRO e 11 no grupo controle, tratados com AMLO, por um período de 16 semanas (Resultados 2).

Resultados 1: Os dados iniciais mostraram que o tratamento da HA com ESPIRO e com AMLO resultou em redução significativa da PA em ambos os grupos. No grupo ESPIRO foi observado aumento da VDFM, enquanto no grupo AMLO houve redução significativa desse parâmetro. Observamos ainda redução significativa da microalbuminúria e de mediadores inflamatórios no grupo ESPIRO, o que não ocorreu no grupo AMLO. Finalmente, observou-se aumento significativo do colesterol HDL no grupo ESPIRO o que não foi observado no grupo AMLO.

Resultados 2: com a aplicação do PS e conseqüente maior homogeneidade entre os grupos houve a confirmação desses achados nos 2 grupos (ESPIRO e AMLO) e, adicionalmente, permitiu a subdivisão destes em inflamados (PCR > 3,0 mg/dL) e não inflamados (PCR < 3,0

mg/dL). Quando se avaliaram a VDFM, o comportamento pressórico e de parâmetros metabólicos e renais observou-se aumento da VDFM, maior redução da PA, aumento do colesterol HDL e redução da albuminúria que foram significativas no grupo ESPIRO, notadamente no subgrupo não inflamado em comparação ao grupo inflamado.

CONCLUSÃO: O bloqueio dos RMC em hipertensos com SM melhorou a função endotelial e reduziu a pressão arterial, com impacto favorável sobre marcadores metabólicos, inflamatórios e na excreção urinária de albumina. Estes achados apontam para efeitos benéficos adicionais à redução pressórica em pacientes portadores de SM tratados com bloqueadores dos RMC.

Palavras-chave: Síndrome X Metabólica. Endotélio Vascular. Hipertensão. Aldosterona. Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides. Sistema renina-angiotensina.

Abstract:

INTRODUCTION: The epidemic of obesity and metabolic syndrome (MS) described in recent years is associated with a series of clinical conditions such as malignancy, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases, chiefly systemic arterial hypertension (AH). There are several mechanisms proposed to explain the development of MS-associated AH, among which the role of aldosterone and endothelial dysfunction are noteworthy. **OBJECTIVES:** assess the effects of mineralocorticoid receptor blockade (MRB) on endothelial function, blood pressure (BP) and inflammatory and renal parameters of individuals with the MS. **PATIENTS AND METHODS:** Forty-two eligible patients were selected. All volunteers underwent clinical examination, laboratory determination of inflammatory mediators and urinary albumin excretion, and cardiologic examination with 24-hour ambulatory blood pressure (24-h ABPM), echocardiography and assessment of the flow-mediated vasodilation (FMD) at baseline and after treatment. Twenty-eight individuals received spironolactone (SPIRO), 25-50mg/day, and 14 individuals received amlodipine (AMLO), 5-10mg/day, for 16 weeks (Results 1). In order to homogenize the groups and better compare the FMD and the inflammatory and renal parameters, 27 individuals were selected and allocated to two groups according to the propensity score (PS) technique: 16 individuals treated with SPIRO and 11 controls, treated with AMLO, for 16 weeks (Results 2).

Results 1: Both SPIRO-treated and AMLO-treated groups had significant BP reductions. While the SPIRO-treated group had increased FMD, the AMLO-treated group had a significant reduction of this parameter. There was also a significant reduction of microalbuminuria and inflammatory mediators in the SPIRO-treated group, but not in the AMLO one. There was a significant increase of HDL-cholesterol in the SPIRO group, but not in the AMLO one.

Results 2: With the PS technique, and consequent better homogenization of the groups, we confirmed these findings in the two groups (SPIRO and AMLO) and further subdivided them into those with inflammation (CRP>3.0mg/dl) and those without inflammation (CRP<3.0mg/dl). There were significantly increased FMV, greater BP reduction, increased HDL-cholesterol, and significant reduction of albuminuria in the SPIRO group, notably in the subgroup without inflammation, as compared with that with inflammation.

CONCLUSION: MRB in hypertensive subjects with the MS improved endothelial function and reduced blood pressure, with a favorable impact on metabolic and inflammatory markers and on the urinary albumin excretion. These findings point to MRB as a new option for treatment of AH in individuals with the MS.

Keywords: Metabolic Syndrome X. Vascular endothelium. Hypertension. Aldosterone. Mineralocorticoid receptor antagonists. Renin-angiotensin system.

Lista de Figuras:

Figura 1 – Posicionamento do manguito no braço.....	37
Figura 2 – Mecanismos vasculares associados à vasodilatação fluxo-mediada.....	37
Figura 3 – Medidas dos diâmetros da artéria braquial antes e após a liberação do manguito	38
Figura 4 – Cronologia dos eventos associados à vasodilatação fluxo-mediada.....	39
Figura 5 – Hiperemia induzida pela oclusão vascular.....	40
Figura 6 – Distribuição dos grupos estudados utilizando-se o <i>Propensity Scores</i>	72

Lista de Tabelas:

Tabela 1 -	Comparações das variáveis estudadas na avaliação basal (antes da estratificação).....	69
Tabela 2 -	Comparações das variáveis estudadas na avaliação basal (após a estratificação).....	71
Tabela 3 -	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para pressão arterial (mmHg).....	73
Tabela 4 -	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para massa ventricular esquerda (gramas).....	73
Tabela 5 -	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para vasodilatação fluxo-mediada (%).....	74
Tabela 6 -	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para relação albuminúria/creatinúria expressa em escala logarítmica.....	74
Tabela 7 -	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para HDL (mg/dL).....	75

Lista de abreviaturas:

ACC - antagonistas dos canais de cálcio

ADA - *American Diabetes Association*

ANGII - angiotensina II

ALDO - aldosterona

AMLO - amlodipina

BRA - bloqueador dos receptores da angiotensina

CA - circunferência abdominal

CPK-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

DBHA - Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial

DE - disfunção endotelial

DM2 - diabetes mellitus tipo 2

DRC - doença renal crônica

DSF - diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

ECG - eletrocardiograma

eNOS - óxido nítrico sintase endotelial

FC- frequência cardíaca

FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FHDE - fator hiperpolarizante derivado do endotélio

HA - hipertensão arterial

HDL - *high density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidade)

HOMA - *Homeostasis Model Assessment* (IR para resistência insulínica)

IECA- inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IL-6 - interleucina 6

ITEI - índice de *performance* miocárdica de Tei

IMEPEN - Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia

LDL- *low density lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade)

MAPA - monitorização ambulatorial da pressão arterial

MVE - massa do ventrículo esquerdo

NCEP ATP III - *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*

ON - óxido nítrico

PAD - pressão arterial diastólica

PAI - fator ativador do plasminogênio

PAS - pressão arterial sistólica

PCR- proteína C reativa

PS - *Propensity Score*

PP - parede posterior do ventrículo esquerdo

RMC - receptor mineralocorticoide

SIV - septo interventricular

SM - síndrome metabólica

SRA- sistema renina-angiotensina

VCFM - *velocity color-flow M-mode*

VDFM - vasodilatação fluxo-mediada

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	16
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1	SÍNDROME METABÓLICA: EPIDEMIOLOGIA E CONCEITUAÇÃO.....	18
2.2	SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR.....	18
2.3	SÍNDROME METABÓLICA: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS.....	21
2.3.1	SÍNDROME METABÓLICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	21
2.3.2	SÍNDROME METABÓLICA E ALDOSTERONA.....	24
2.3.3	SÍNDROME METABÓLICA E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL.....	26
2.4	ALDOSTERONA E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL.....	27
2.5	AValiação DA FUNÇÃO ENDOTELIAL.....	30
3.	HIPÓTESE.....	32
4.	OBJETIVOS.....	32
4.1	GERAL.....	32
4.2	ESPECÍFICO.....	32
5.	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	33
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	33
5.2	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	33
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	34
5.4	CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO.....	34
5.5	PROCEDIMENTOS.....	35
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
6	RESULTADOS/DISCUSSÃO.....	44
6.1	PRIMEIRO ARTIGO.....	44
6.2	SEGUNDO ARTIGO.....	48
6.3	TERCEIRO ARTIGO.....	55
6.4	OUTROS RESULTADOS.....	69
7.	CONCLUSÕES.....	76
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
	ANEXO A - Parecer do Comitê de ética em Pesquisa.....	89
	ANEXO B - Modelos de regressão dos demais parâmetros.....	91
	APÊNDICE A - Variáveis obtidas para estruturação do projeto - grupo ESPIRO.....	93
	APÊNDICE B - Variáveis obtidas para estruturação do projeto – grupo AMLO.....	101
	APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	105
	APÊNDICE D - Apresentações em Congressos Científicos.....	107

1. INTRODUÇÃO

O aumento do número de casos de obesidade adquiriu, nos últimos anos, caráter epidêmico não apenas nos países desenvolvidos como também naqueles considerados em desenvolvimento (ALLISON et al., 1999; MOKDAD et al., 2001). Este acréscimo na prevalência de obesidade é alarmante, sobretudo pelo fato de que esta se associa a inúmeras comorbidades, sendo, portanto, considerada fator independente de risco cardiovascular (POIRIER et al., 2006).

Analisando a obesidade e as comorbidades a ela associadas, em 1988, Reaven (1988) observou associação entre obesidade visceral e diversas outras doenças como a hipertensão arterial (HA), o diabetes mellitus (DM2), a dislipidemia e a doença cardiovascular aterosclerótica, quando cunhou a expressão Síndrome X. Este conceito foi progressivamente ampliado, analisando variáveis demográficas e metabólicas, dando origem ao termo Síndrome Metabólica (SM) (ALBERTI e ZIMMET, 1998).

Diversas entidades clínicas são descritas em indivíduos com SM, como parte de um complexo que tem como base a resistência insulínica. Dentre estas se destacam a hiperglicemia, a HA, a dislipidemia, o desequilíbrio entre as adipocitocinas, o comprometimento renal e os fenômenos inflamatórios.

No contexto da SM, a HA adquire características especiais e, em conjunto com os demais transtornos ligados à resistência insulínica, aumenta, consideravelmente, o risco cardiovascular nesse grupo de indivíduos. Os mecanismos ligados à fisiopatogenia da HA na SM são complexos e ainda não estão totalmente esclarecidos, mas parecem estar envolvidos transtornos da natriurese pressórica, ativação do sistema nervoso simpático, alterações estruturais e funcionais renais, além da ativação do sistema renina-angiotensina (SRA).

Além destes, alguns estudos sugerem também a participação da disfunção endotelial (DE) mediada pela aldosterona (ALDO) na elevação dos níveis pressóricos em grupos especiais como ocorre nos portadores de hiperaldosteronismo (NISHIZAKA et al., 2004; TSUCHIYA et al., 2009). A ALDO foi também associada independentemente à SM em afro-descendentes (BOCHUD et al., 2006) e mostrou ter efeitos metabólicos deletérios que contribuem para a DE, participando diretamente na manutenção de níveis pressóricos elevados (SOWERS, WHALEY-CONNEL e EPSTEIN, 2009).

Em estudo piloto realizado por nosso grupo observamos que o bloqueio da ALDO com espironolactona (ESPIRO) melhorou parâmetros metabólicos e o comportamento da função endotelial, com reflexos positivos nos níveis pressóricos (COSTA et al., 2010).

Embora ainda não existam evidências definitivas sobre os fármacos utilizados para controle dos níveis de pressão arterial (PA) nos portadores de SM, tem sido defendido o emprego de fármacos com um perfil metabólico mais favorável como os α -bloqueadores, inibidores da enzima de conversão (IECA) e antagonistas dos canais de cálcio (ACC) no manuseio destes pacientes (WAGH e STONE, 2004; GILES e SANDER, 2005; MANCIA, 2005).

Tendo em vista a crescente prevalência da SM e o aumento do risco cardiovascular a ela associado, as estratégias de manuseio dos portadores desta Síndrome devem incluir mudanças no estilo de vida, controle dos fatores de risco e dos níveis de PA.

Considerando a importância de participação da ALDO como mediadora da disfunção endotelial e da inflamação envolvidos na gênese da HA ligada a SM, o bloqueio do RMC pode ter papel relevante no tratamento destes indivíduos.

Neste estudo, foram avaliados a vasodilatação fluxo-mediada (VDFM), a resposta pressórica bem como variáveis metabólicas, inflamatórias e renais de hipertensos com SM tratados com bloqueador dos receptores mineralocorticoides (RMC).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Síndrome Metabólica: epidemiologia e conceituação

Em decorrência das mudanças dos hábitos de vida das populações ligadas à transição nutricional e ao sedentarismo, a obesidade tornou-se um grave problema de Saúde Pública em diversas regiões do mundo, notadamente nos países desenvolvidos (ALLISON et al., 1999; MOKDAD et al., 2001). A *International Obesity Task Force* estima que atualmente aproximadamente 1,1 bilhão de adultos tenha excesso de peso, dos quais 475 milhões seriam obesos (WHO, 2000). Nos Estados Unidos (EUA), aproximadamente, 65% da população apresenta sobrepeso (MOKDAD et al., 1999; FLEGAL et al., 2002), e cerca de 35,7% dos adultos são considerados obesos. Estudo analisando os dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) observou ainda que, também entre crianças e adolescentes, houve aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade, entre os anos de 1999 e 2004, o mesmo acontecendo entre os homens quando comparados às mulheres (OGDEN et al., 2006). O número total de adultos hipertensos, na população mundial, já se aproxima a um bilhão e deverá aumentar cerca de 60% até 2025 (KEARNEY et al., 2005).

Nos países em desenvolvimento, os dados apontam para situação semelhante (STAMLER, 1993; ALLISON et al., 1999; CALLE et al., 1999; MOKDAD et al., 2001; WHELTON, HE e MUNTNER, 2004). Nas últimas décadas, no Brasil, a obesidade tem despertado o interesse dos gestores de saúde. Em análise de disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil, a Pesquisa de Orçamentos familiares do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2002-2003 mostrou que, entre adultos maiores de 20 anos, o número de indivíduos com excesso de peso é oito vezes maior que o número de pacientes com peso abaixo do normal. Neste estudo, 38,8 milhões de indivíduos estavam com sobrepeso, dos quais 10,5 milhões eram obesos (IBGE, 2004).

Os custos médicos associados à obesidade foram estimados em 147 bilhões de dólares em 2008 (FINKELSTEIN et al., 2009). Além disso, dados do NHANES apontam que o controle inadequado dos níveis pressóricos gera gastos anuais da ordem de 964 milhões de dólares nos Estados Unidos (FLACK, 2002).

No Brasil estimam-se gastos de aproximadamente 23% da renda mensal *per capita*, em indivíduos sob tratamento medicamentoso regular e segundo dados do Banco Mundial, custos de até 3,8% do produto interno bruto em virtude de complicações relacionadas à obesidade e ao diabetes (COSTA et al., 2002). Dados do VIGITEL, Brasil, 2011 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011), mostraram uma frequência do excesso de peso nas 27 capitais de 48,5%, sendo maior entre homens (52,6%) do que entre mulheres (44,7%), sendo que em ambos os sexos esta condição tende a aumentar com a idade. No conjunto da população adulta das 27 capitais, a porcentagem de obesos (índice de massa corporal - IMC - $> 30 \text{ kg/m}^2$) foi de 15,8%. Em ambos os sexos, a frequência de obesos praticamente triplica entre as faixas etárias de 18-24 e 55-64 anos, declinando acentuadamente acima dos 65 anos entre os homens e apenas ligeiramente entre as mulheres. Nestas, tanto o sobrepeso quanto a obesidade têm relação inversa com a escolaridade, fato este não observado entre os homens (FORD, GILES e DIETZ, 2002).

O custo direto de internação hospitalar atribuível à obesidade no Sistema Único de Saúde representou 17% do custo total de internações hospitalares efetuadas entre anos de 1998 a 2009, implicando em um custo direto total no Brasil de R\$1.997.341.724,45 em valores ajustados para outubro de 2010 (MIZUNO, 2010).

Entre as doenças associadas à obesidade, citam-se como principais o DM2, a HA, a doença aterosclerótica e por consequência, a disfunção endotelial – condições ligadas a aumento do risco cardiovascular. Já há muitos anos, a associação de desordens metabólicas e fatores de risco cardiovascular, vem sendo discutidas (ALBRINK et al., 1980; DESPRES, 1993). Apesar dos estudos anteriores, foi somente em 1988 que Reaven utilizou o termo “Síndrome X”, incluindo sob um mesmo nome diversas desordens metabólicas que se associavam a um risco cardiovascular aumentado (REAVEN, 1998). Entretanto, desde a descrição da síndrome, diversas dúvidas quanto à sua correta definição e se esta realmente seria capaz de identificar indivíduos de maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares geraram discussões extensas nos meios científicos. Assim a Organização Mundial de Saúde (ALBERTI e ZIMMET, 1998), o *European Group for the study of insulin resistance* (BALKAU e CHARLES, 1999), a *International Diabetes Federation (IDF)* (ALBERTI, ZIMMET e SHAW, 2006) e a *American Diabetes Association (ADA)* (KAHN et al., 2005) manifestaram suas posições, estabelecendo, cada um deles, critérios próprios que apresentavam pequenas diferenças quanto aos parâmetros utilizados para o diagnóstico da SM. No presente estudo, optamos por utilizar os critérios do *National Cholesterol Education*

Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) (NCEP, 2002), por ter sido desenvolvido para uso clínico, não exigir a comprovação de resistência à insulina, facilitando a sua utilização, e por apresentar valores semelhantes àqueles preconizados pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005).

Independente dos critérios utilizados para a definição de SM, uma de suas repercussões clínicas mais relevantes é sua associação com aumento do risco, da morbidade e mortalidade cardiovascular (MOTILLO et al., 2010).

2.2 Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular

No estudo DECODE, que incluiu mais de 11.000 pacientes com seguimento médio de 8,8 anos, a taxa de risco de mortalidade por todas as causas, associada à presença da SM, variou de 1,39 a 1,47, dependendo das definições e número de critérios utilizados para o diagnóstico da síndrome. No que diz respeito à mortalidade cardiovascular, a taxa de risco variou entre 1,74 e 2,26, colocando indivíduos portadores de SM, mesmo aqueles não diabéticos, em situação de maior risco (HU et al., 2004).

Em metanálise recente, que utilizou os critérios do NCEP ATPIII e incluiu mais de 900.000 indivíduos (MOTILLO et al., 2010), foi evidenciado que a SM está associada a elevado risco cardiovascular com aumento nas taxas de mortalidade por doença cardiovascular (RR: 2,40), infarto do miocárdio (RR: 1,99), acidente vascular encefálico (RR: 2,27), bem como a mortalidade por todas as causas (RR: 1,58). Além disso, observou-se que portadores de SM, mesmo quando não diabéticos, mantinham elevado risco cardiovascular, estando a SM associada a risco duas vezes maior de eventos cardiovasculares e uma vez e meia maior de morte por todas as causas.

Estes achados corroboram os dados de Gami et al. (2007), que, em revisão anterior, demonstraram risco relativo para eventos cardiovasculares e morte de 1,78 em portadores de SM. Observou-se ainda que esta associação era mais forte em mulheres e que se mantinha, mesmo após ajustada para fatores de risco cardiovasculares tradicionais. Ainda neste sentido, estudo recente (YUN et al., 2012) mostrou que a SM, independentemente da presença ou não de resistência insulínica, associou-se a risco aumentado para doença cardiovascular.

As interações envolvidas no aumento do risco nos portadores de SM são complexas e parecem envolver fenômenos inflamatórios, neuro-humorais e vasculares. Estudo prévio demonstrou elevação dos níveis de proteína C reativa (PCR) em portadores de SM, inclusive proporcionais ao número de componentes da SM presentes (FESTA et al., 2000). O

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) detalhou mais estas interações ao demonstrar a existência de uma relação entre os valores basais de fibrinogênio e a chance de maior ganho de peso, além de associar o estado inflamatório com o desenvolvimento de DM2 (DUNCAN et al., 2000).

Reforçando estes achados, Ingelsson et al. (2007), em estudo de seguimento, avaliaram o papel de marcadores de inflamação (PCR), de homeostase (PAI-1, fibrinogênio), de atividade neuro-humoral (ALDO), renina, peptídeo natriurético tipo B e a disfunção endotelial e observaram que o painel de biomarcadores relacionou-se com a incidência de SM. Por estes e outros achados os marcadores inflamatórios tem sido sugeridos como possíveis fatores de risco para doenças cardiovasculares em hipertensos com SM, assim como os indicadores de alterações vasculares precoces como a disfunção endotelial (JUNQUEIRA A., ROMÊO-FILHO e JUNQUEIRA C., 2009).

A compreensão da interação destes fatores nos mecanismos fisiopatológicos da HA na SM e na determinação de risco cardiovascular poderá contribuir para o estabelecimento de estratégias terapêuticas neste subgrupo especial de indivíduos.

2.3 Síndrome Metabólica: Aspectos Fisiopatológicos

2.3.1 – Síndrome Metabólica e Hipertensão Arterial

A relação entre obesidade, SM e HA tem sido descrita tanto em estudos experimentais (ROCCHINI et al., 1989), que mostram que ganho de peso resulta em elevação dos níveis pressóricos, quanto em estudos clínicos que apontam a efetividade da redução de peso no controle da PA (RAHMOUNI et al., 2005; WHELTON, HE e MUNTNER, 2004). O estudo de Framingham sugere que até 78% dos casos de HA no sexo masculino e 65% dos casos no sexo feminino podem ser atribuídos, diretamente, à obesidade (GARRISON et al., 1987). Outro estudo na população norte-americana mostra ainda uma relação linear entre níveis pressóricos e IMC, tanto em indivíduos normotensos quanto hipertensos (STANLER et al., 1978). Esta relação foi posteriormente confirmada pelo estudo NHANES (MUST et al., 1999).

Diversos mecanismos estão envolvidos na gênese da HA associada à obesidade. Comprometimento da natriurese pressórica na regulação da PA constitui um dos principais mecanismos associados à retenção salina em obesos (HALL, 1994; de PAULA et al., 2006). O ganho de peso aumenta a reabsorção tubular renal e prejudica a natriurese tanto pela

ativação simpática como pela ativação do SRA. Com a manutenção da obesidade ocorrem alterações estruturais renais que eventualmente levam a perda da função do néfron com consequente retenção renal de sódio (HALL, 2003).

Diversas outras alterações tanto em nível central quanto periférico fazem parte dos mecanismos associados ao desenvolvimento e manutenção da HA na obesidade (SARZANI et al., 2008). Em revisão sobre os mecanismos da HA na SM, Redon et al. (2009) abordam primeiramente, as anormalidades dos sistemas reguladores, destacando entre estes a hiperatividade do sistema nervoso autônomo manifestada por aumento de norepinefrina plasmática e da atividade simpática periférica. Destacam ainda, a ativação do SRA que se encontra aumentada na maioria dos indivíduos obesos, a despeito da retenção de sódio e do aumento do volume extracelular. A ativação do SRA estaria relacionada ao aumento da liberação de renina secundário à diminuição da oferta de sódio na mácula densa, pelo aumento da atividade simpática renal e pela síntese de angiotensinogênio no tecido adiposo. Além dessas anormalidades ocorrem alterações estruturais e funcionais do sistema arterial, com disfunção endotelial, remodelamento vascular e aumento da rigidez arterial que resultariam em lesão vascular.

Nos últimos anos tem sido sugerida a participação da ALDO na gênese da HA em indivíduos com SM (RAHMOUNI et al., 2005; BOCHUD et al., 2006; KRUG; EHRHART-BORNSTEIN, 2008; SOWERS et al., 2009).

A obesidade central, *per se*, é capaz de produzir uma série de alterações, sobretudo de natureza inflamatória, que interferem na estrutura e na função vascular, configurando um estado inflamatório crônico (MEYERS e GOCKE, 2007; HUNLEY, MA e KON, 2010; NITTA, 2010). Este estado inflamatório crônico e subclínico fica evidenciado pela presença dos marcadores plasmáticos de inflamação como a PCR, interleucina-6 (IL-6), moléculas de adesão celular vascular (VCAM), moléculas de adesão intercelular (ICAM) e o fator Von Willebrand, que se encontram uniformemente elevados em obesos (MEYERS e GOCKE, 2007).

Estudos recentes mostram que o tecido adiposo é metabolicamente ativo, comportando-se como “órgão parácrino” e desempenhando papel crítico no controle do tônus vascular, na inflamação e na proliferação de células musculares lisas. Esta atividade parece ser determinante na participação da ALDO na fisiopatogenia da HA associada à SM como sugerido em estudos “in vitro” que identificaram especificamente o envolvimento da via de

sinalização ERK1/2 e de proteino-quinases adipócito estimuladas na liberação de ALDO pela adrenal (KRUG et al., 2007).

Também foi demonstrado que derivados do ácido linoleico (que estão aumentados na obesidade) são capazes de estimular a secreção de ALDO em células adrenais de ratos e se correlacionam com os níveis de pressão arterial e ALDO plasmática em humanos (GOODFRIEND et al., 2004). O tecido adiposo produz ainda substâncias que estimulam a secreção de ALDO e estudos relacionaram os níveis plasmáticos desta à presença da SM (BOCHUD et al., 2006). Ehrhart-Bornstein et al. (2003) demonstraram que produtos secretados pelo adipócito regulam a expressão enzimática e a secreção de ALDO pela córtex adrenal, e que estes fatores liberadores mineralocorticoides poderiam contribuir para o hiperaldosteronismo observado em indivíduos obesos, sugerindo uma ligação direta entre o aumento do tecido adiposo e hipertensão.

Em concordância, estudo anterior mostrou que a administração de um antagonista dos RMC a cães tornados obesos por meio de dieta hiperlipídica, prevenia em 50% o desenvolvimento de HA quando comparados ao grupo não tratado (de PAULA, da SILVA e HALL, 2004). Estes achados foram também confirmados em indivíduos com SM nos quais o tratamento com antagonista dos RMC em baixas doses resultou em redução significativa da PA e em melhora do perfil lipídico (COSTA et al., 2010).

Pelo exposto, observa-se estreita associação entre doença do adipócito (FURUHASHI et al., 2003), níveis plasmáticos de ALDO (EHRHART-BOERNSTEIN et al., 2003) e atividade do RMC (GUO et al., 2008) na gênese da HA associada à SM. Assim, parece biologicamente plausível o bloqueio dos RMC como estratégia para o tratamento da HA nesse grupo de pacientes.

Nestes pacientes, o tratamento deve sempre observar a presença dos fatores de risco associados à obesidade (SBC, SBH, SBN, 2010), além de estimular mudanças no estilo de vida que incluam cuidados alimentares (APPEL et al., 1997), aumento da atividade física (WHELTON e MUNTNER, 2004) e redução ponderal (POIRER et al., 2006), visto que reduções modestas de peso aumentam a probabilidade de alcançar as metas preconizadas de PA (LANDSBERG et al., 2013). A estas medidas, poderão ser associadas a abordagem farmacológica e, eventualmente, cirúrgica visando a redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular associadas à obesidade (SBC, 2005).

A escolha da terapia farmacológica na HA de pacientes com SM é controversa. Apesar dos conhecimentos atualmente disponíveis sobre sua fisiopatologia, as diretrizes para

tratamento da HA não preconizam uma classe terapêutica específica como primeira escolha para essa condição clínica (SBC, 2005, 2010). Assim, na VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial pode-se ler:

O uso de diuréticos tiazídicos em baixas doses deve ser o tratamento medicamentoso inicial preferido. IECA, BRA II e ACC podem ser usados com segurança, isoladamente ou em associações. Deve-se enfatizar que mudanças no estilo de vida constituem as medidas mais eficazes para a prevenção e para o tratamento da HAS, contribuindo para a redução do risco cardiovascular (SBC, SBH e SBN, 2010).

Em concordância, considerando a importância do SRA na fisiopatologia da HA associada à SM e à obesidade e as comorbidades associadas a estas entidades, alguns autores propuseram o emprego de IECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) no tratamento dessa condição (SEGURA e RUILOPE, 2006; SHARMA e ENGELI, 2006). Além disso, o emprego de fármacos com perfil metabólico neutro tem motivado a utilização dos ACCs isolados ou em associação neste grupo de pacientes (MANCIA, 2005).

Outro elemento a ser considerado no tratamento de hipertensos com SM é sua associação com estado inflamatório crônico e com a ativação de receptores mineralocorticoides, fatores que resultam em um substrato comum de alteração da função endotelial (OBERLEITHNER, 2004; TSUCHIYA, YOSHIMOTO e HIRATA, 2009). Neste sentido, Ghiadoni et al. (2003) analisaram o comportamento da função endotelial em resposta a utilização de diversas classes de anti-hipertensivos e observaram que todos os tratamentos foram igualmente capazes de reduzir a pressão arterial. Contudo, apenas o perindopril aumentou a vasodilatação fluxo-mediada, efeito atribuído à classe terapêutica por outros autores (MOHLER et al., 2006; HIROOKA et al., 2008).

Nos últimos anos, tem sido discutida a ação vasculotóxica da ALDO em especial na vigência de dieta rica em sódio. Em estudo de Rocha et al. (1998) foi observado que a administração de dieta rica em sódio, associada a ALDO determinou lesão vascular miocárdica e renal, quadro este revertido por antagonista do RMC (eplerenone). Assim, parece que a ALDO apresenta efeitos tóxicos sobre o vaso que potencialmente poderiam ser prevenidos pelo bloqueio do RMC.

2.3.2 Síndrome Metabólica e Aldosterona

A ativação do SRA, no tecido adiposo, pode representar elo importante na fisiopatologia da HA em pacientes com SM. Estudos experimentais já apontavam a secreção de angiotensinogênio pelo tecido adiposo como fonte adicional de angiotensina II (ANGII),

em camundongos (MASSIÉRA et al., 2001). Outros mecanismos envolvidos na ativação do SRA em obesos incluem a estimulação simpática, a síntese de adipocinas pela gordura visceral e alterações hemodinâmicas. Nesse contexto, alguns estudos sugerem que indivíduos obesos apresentam níveis elevados de renina, aumento da atividade da enzima de conversão da angiotensina e do angiotensinogênio (UMEMURA et al., 1997; SCHORR et al., 1998; PRATT et al., 1998).

Estudo com mulheres obesas demonstrou a presença de níveis elevados de angiotensinogênio, de renina e de ALDO, e observou que a redução de peso neste subgrupo de pacientes foi capaz de reduzir a atividade do SRA no plasma e no tecido adiposo, fato este que, segundo os autores, poderia contribuir na redução dos níveis pressóricos (ENGELI et al., 2005).

Artigo de revisão destacou que o bloqueio do RMC pode ser benéfico não apenas por controlar os níveis pressóricos, mas também por reverter o estado inflamatório, o estresse oxidativo e a sinalização insulínica ineficaz em portadores de SM (TIROSHI, GARG E ADLER, 2010). Da mesma forma, Briet e Schiffrin (2011) observaram que a ativação do RMC afeta o metabolismo da glicose, induzindo a resistência insulínica através dos mecanismos acima mencionados com efeitos danosos aos sistemas cardiovascular e renal aumentando os riscos relacionados à SM.

Também em artigo de revisão (WHALEY-CONNEL, SOWERS, 2012), os autores ressaltaram que o excesso de tecido adiposo estimula ativação do SRA, o que contribui para ativação de mecanismos pró-oxidantes. Este ambiente, pró-inflamatório e pró-fibrótico promove deficiência na sinalização metabólica da insulina e redução da vasodilatação fluxo-mediada, que se associam a anormalidades funcionais e estruturais em nível cardiovascular e renal. Estudos experimentais com o bloqueio do RMC demonstraram redução da injúria vascular (ROCHA et al., 1998), bem como redução da expressão de fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos (GUO et al., 2008), indicando que as terapias dirigidas para o SRA podem também reduzir o estresse oxidativo, melhorando a função endotelial, renal e cardíaca, o que contribui para redução da pressão arterial.

O tratamento com drogas que atuem sobre o SRA (BRA ou IECA), reduz a retenção de sódio e a expansão do volume com conseqüente redução da PA, tanto em cães obesos (ROBLES et al., 1993), como em seres humanos, confirmando a participação da ANGI nestes dois fenômenos (REISEN et al., 1997; HALL et al., 1997).

Evidências clínicas e experimentais têm relacionado níveis elevados de ALDO à presença de componentes da SM (BOCHUD et al., 2006; SCHRIER, MASOUMI e ELHASSAN 2010), notadamente da obesidade abdominal. Estas evidências apontam para secreção aumentada da ALDO independentemente da estimulação da renina em pacientes obesos com hipertensão arterial. Em estudo recente, Abdoul et al. (2013) evidenciaram que os níveis plasmáticos de ALDO estão associados com a SM e seus componentes, sugerindo a existência de uma ligação entre ALDO e fatores de risco cardiovascular, e que, o bloqueio desta pode ser benéfico em portadores da Síndrome.

Do mesmo modo, Schiffrin (2006) destacou o envolvimento da ALDO na elevação de PA e no dano vascular através de interações com a ANGII, para justificar o emprego de bloqueadores dos receptores mineralocorticoides no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca. Estas observações foram reforçadas em revisão de 2010 (WHALEY-CONNEL, JOHNSON e SOWERS, 2010) que discutiu o papel da ALDO na SM e na hipertensão resistente. Confirmando estes achados, Souza et al. (2010), mostraram a efetividade e segurança da ESPIRO na redução da PA, especialmente em portadores de HA resistente e obesidade visceral.

Estes dados reforçam participação da ALDO na HA associada a SM, envolvendo mecanismos renais, inflamatórios e vasculares.

2.2.3- Síndrome Metabólica e Disfunção Endotelial

A presença da SM associada a fatores de risco clássicos como DM2, dislipidemia e HA resulta em efeito deletério cumulativo sobre o endotélio vascular. Alguns autores consideram a HA um estado de resistência à insulina independente da presença da obesidade, SM ou outros transtornos metabólicos (FERRANINI et al., 1987; REDON et al., 2009). Sabe-se que grande parte dos portadores de SM apresenta resistência insulínica, e que esta pode estar envolvida em diversos mecanismos geradores de HA como retenção de sódio, alterações vasculares, além de distúrbios do metabolismo glicídico e lipídico (ANDERSON et al., 1991; SHERRER, OWLYA e TRUEB, 1996; DAVY, HALL, 2004).

A hiperinsulinemia pode elevar os níveis pressóricos através de outras vias, como o aumento direto da atividade simpática, a potencialização da responsividade vascular à ANGII e à ALDO, o aumento do estresse oxidativo, o aumento da expressão do inibidor da ativação do plasminogênio (PAI-1) e ações tróficas sobre a musculatura lisa dos vasos. A insulina atua ainda estimulando a proliferação de células musculares lisas, e a síntese de colágeno na

parede vascular, podendo acarretar lesão endotelial e remodelamento vascular com eventual interferência no processo aterosclerótico (VRIESE et. Al., 2000; CARVALHO, COLAÇO e FORTES, 2006).

Em concordância com estes achados, estudo com portadores de DM2 sem lesão coronariana, mas com microalbuminúria, observou maior comprometimento da vasodilatação coronariana endotélio-dependente nestes quando comparados àqueles com normoalbuminúria, sugerindo a presença de um processo fisiopatológico comum para estas anormalidades (COSSON et al, 2006).

Em revisão recente, Meyers e Gocke (2007) destacam a associação da obesidade com fatores de risco cardiovasculares tradicionais e discutem a participação de fatores não tradicionais, como adipocitocinas pró-aterogênicas, estresse oxidativo e inflamação crônica como potenciais moduladores do fenótipo endotelial, alterando sua resposta funcional.

A produção de adipocitocinas pelo tecido adiposo visceral tem papel fundamental na patogênese de doenças relacionadas à obesidade, na disfunção endotelial e na inflamação observada nos estágios iniciais da doença aterosclerótica (CHUDEK e WIECEK, 2006). A participação do tecido adiposo dos territórios visceral e perivascular, na regulação da resposta vascular, levou Guzik et al (2006, 2007) a proporem o termo “disfunção do tecido adiposo perivascular”, em analogia à disfunção endotelial.

Desse modo, o endotélio é considerado elemento fundamental na homeostase vascular, tendo em vista que age não apenas como uma barreira, mas também como um sinalizador ativo para fatores circulantes que podem modificar o fenótipo da parede vascular (ROCHA et al., 2002). As alterações na função endotelial precedem o desenvolvimento de alterações morfológicas ateroscleróticas e podem contribuir para o desenvolvimento da lesão e suas complicações clínicas tardias (VITA e KEANEY, 2002), tornando seu estudo e detecção precoce de suas disfunções, elementos importantes na abordagem preventiva na doença aterosclerótica. Assim sendo, o estudo da função endotelial tem adquirido relevância clínica, (AL-QAISI, 2008) sendo diversos os fatores envolvidos no seu equilíbrio destacando-se entre outros a participação da ALDO.

2.4 Aldosterona e Disfunção Endotelial

Estudos reforçam a participação da ALDO na gênese da HA bem como na regulação e no equilíbrio da resposta vasodilatadora fluxo-mediada. Este prejuízo na função vascular é

provavelmente relacionado a um desequilíbrio entre o SRA e a biodisponibilidade do óxido nítrico (ON). (YUGAR-YOLEDO et al, 2005).

A ALDO pode afetar os mecanismos vasodilatadores ou vasoconstritores, direta ou indiretamente via ANGIO que induz disfunção endotelial como resultado do desequilíbrio entre o estresse oxidativo, e a redução da biodisponibilidade do ON. O entendimento atual do envolvimento da ALDO na HA, sua associação com dano vascular e fibrose cardíaca e a observação de suas complexas interações com ANG II justificaram o uso de bloqueio do RMC associado a outras drogas no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca (SCHIFFRIN, 2006).

Estudos experimentais já haviam mostrado que o bloqueio dos receptores da ALDO com ESPIRO melhorou a disfunção endotelial mediada pelo ON abrindo uma nova perspectiva terapêutica (QUASCHNING, 2001). Da mesma forma, Oberheitner et al. (2004), estudando os efeitos vasculares da ALDO avaliou a influência do bloqueio do RMC com a ESPIRO e a amilorida e evidenciou que este bloqueio foi útil para evitar a disfunção endotelial mediada pela ALDO.

Em estudos mais recentes, observou-se que, entre outras ações, o bloqueio do RMC melhora a liberação pancreática da insulina, a utilização da insulina mediada pela glicose e a vasodilatação endotélio dependente, podendo reduzir a progressão da doença cardiovascular e renal (SOWERS, WHALEY-CONNEL e EPSTEIN, 2009; WHALEY-CONNEL, JOHNSON e SOWERS, 2010).

Estes achados foram parcialmente confirmados por estudo em humanos que demonstrou que o bloqueio da ALDO foi capaz de melhorar a disfunção endotelial, aumentando a biodisponibilidade do ON, fornecendo evidências para uma vasculopatia induzida pela ALDO e sugerindo um novo mecanismo para seus efeitos benéficos na mortalidade cardiovascular em portadores de insuficiência cardíaca (FARQUHARSON e STRUTHERS, 2000; 2002; COLLIN E ALLAN, 2002).

Estudo realizado por nosso grupo com bloqueadores da ALDO em pacientes com SM evidenciou, através do estudo da VDFM, melhora da função endotelial que se acompanhou de redução dos níveis da PA, sugerindo uma possível associação entre ALDO e a disfunção endotelial neste subgrupo especial de pacientes (COSTA et al., 2010). Dados da literatura respaldam nossos resultados colocando o endotélio como alvo para a ação da ALDO (OBERLEITHNER et al., 2004). Estas observações foram corroboradas por um estudo em

que, pacientes com hiperaldosteronismo tratados clinicamente ou cirurgicamente apresentavam melhora na função endotelial (TSUCHIYA, YOSHIMOTO e HIRATA, 2009).

Os mecanismos envolvidos na participação da ALDO na regulação da resposta vasodilatadora envolvem o estresse oxidativo e a inflamação vascular. O óxido nítrico tem sabidamente um papel protetor sobre os vasos sendo a ON sintetase endotelial (eNOS) a maior responsável pela sua formação, através da oxidação do substrato L-arginina em L-citrulina e em ON. A ANGII, por sua vez, ativa a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase em diversas células, tais como monócitos, macrófagos e células endoteliais levando à produção de espécies reativas de oxigênio. Estas estimulam a ativação de fatores pró-inflamatórios e fator nuclear que induz a produção de moléculas de adesão, quimiocinas, como a proteína quimioatrativa de monócitos (MCP 1) e citocinas inflamatórias. O recrutamento de monócitos e macrófagos, por sua vez, pode aumentar a atividade do SRA vascular local devido à expressão de angiotensinogênio, de renina e da enzima de conversão da angiotensina (BROWN, 2008). Quanto aos efeitos pró-inflamatórios, a ALDO atua através de vias dependentes e independentes dos RMC.

Estudos experimentais demonstraram que o bloqueio mineralocorticoide preveniu a lesão e fibrose cardíaca (FIEBELER et al, 2001; ROCHA et al, 2002), e se associou à melhora da função endotelial sugerindo a existência de uma forma de vasculopatia induzida pela ALDO, conforme proposto anteriormente por outros autores (FARQUHARSON E STRUTERS 2000; 2002).

Foi ainda demonstrado em células endoteliais venosas humanas, que a ALDO pode ter um efeito inibitório sobre a eNOS, através de reação de oxidação (CHUN, BLOEM E PRATT, 2004; NAGATA et al, 2006), exercendo, dessa forma, efeito pró-inflamatório sobre os vasos. Há ainda evidências de que anormalidades cardiovasculares e renais associadas à resistência insulínica seriam mediadas, ainda que parcialmente, pela ação da ALDO (SOWERS, WHALEY-CONNEL e EPSTEIN, 2009).

Portanto, a interação da ALDO com processo inflamatório crônico e disfunção endotelial poderia se associar a dano endotelial e conseqüentemente a aumento do risco cardiovascular em pacientes com SM.

2.5 Avaliação da Função Endotelial

O endotélio é considerado um órgão endócrino dinâmico com importante papel na regulação da homeostase vascular, atuando como sinalizador para fatores circulantes, que modificam o fenótipo da parede do vaso através da secreção de substâncias que regulam o tônus vascular, atividade plaquetária, e fatores de coagulação, além de influenciar a inflamação vascular e a migração e proliferação celular (AL QAISI et al., 2008). O endotélio saudável exerce efeitos antitrombóticos e antiinflamatórios e, a exposição deste aos fatores de risco clássicos (colesterol, idade, tabagismo, etc.), é associada a uma piora de sua função, predispondo à inflamação e consequente aceleração do processo aterosclerótico e de suas complicações, como ruptura de placas e trombose (KRASPRZAK, KLOSINSKA e DROZDZ, 2006).

Portanto, a disfunção endotelial ocorre quando há desequilíbrio entre a disponibilidade de ON e a produção de substâncias vasoativas derivadas do endotélio, tais como a prostaglandina I₂, a endotelina-1, a ANGII, o tromboxane A₂ e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (FHDE) e pode ser um dos indicadores mais precoces da doença aterosclerótica, podendo servir como marcador prognóstico (CARVALHO, COLAÇO e FORTES et al., 2006).

Dessa forma, a detecção precoce de disfunção endotelial do leito coronário tem sido utilizada com finalidade prognóstica. (SUWAIDI et al., 2000; HALCOX, 2002; TARGONSKI et al., 2003). Em analogia, em estudo de base populacional, a VDFM foi considerada como preditiva de eventos cardiovasculares incidentes (Yeboah et al., 2009). Tendo em vista ser a DE substrato relacionado à SM, à HA, ao DM2 e à DRC, diversas metodologias têm sido propostas, visando, sua detecção precoce, e acompanhamento de possíveis efeitos resultantes de intervenções terapêuticas, medicamentosas ou não. Exames de caráter invasivo, como a coronariografia com infusão direta de acetilcolina já foram utilizados, e outros de caráter menos invasivo como a pletismografia de oclusão venosa ainda são utilizados para este fim. Recentemente, outros exames, como a pesquisa de marcadores bioquímicos, a ultrassonografia, a análise da onda de pulso, e a fotopletismografia foram incorporados ao arsenal propedêutico utilizado na avaliação do comportamento do endotélio (DEANFIELD et al., 2007).

O estudo da VDFM pela ultrassonografia acompanhou a melhoria dos recursos técnicos associado ao método ganhando espaço na literatura. Sua metodologia já está bem estabelecida com base em diretrizes internacionais, com aplicabilidade, reprodutibilidade, variabilidade, e segurança de sua utilização, anteriormente testadas (CORRETTI et al., 2002; BOTS et al., 2005; MEIRELLES et al., 2007; SIMOVA, NOSSIKOFF e DENCHEY, 2008; INOUE et al., 2008).

Portanto, a avaliação do comportamento do endotélio através estudo da VDFM poderia permitir melhor compreensão dos mecanismos da HA associada a SM e de fenômenos inflamatórios que interfeririam na homeostase vascular.

3. HIPÓTESE:

O bloqueio do receptor mineralocorticoide com espironolactona em monoterapia em indivíduos com SM melhora a função endotelial, com impacto favorável no controle da hipertensão arterial e em parâmetros renais, inflamatórios e metabólicos.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

- Avaliar o comportamento da vasodilatação fluxo-mediada em pacientes hipertensos com síndrome metabólica, submetidos ao bloqueio do receptor mineralocorticoide com espironolactona, e comparar com grupo semelhante de pacientes tratados com a amlodipina.

4.2 Específico

- Avaliar a resposta pressórica, parâmetros renais, metabólicos e inflamatórios em hipertensos com SM tratados com espirolactona.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Em ensaio clínico, controlado, não randomizado, com duração de 16 semanas, foram avaliados no período de fevereiro de 2011 a novembro de 2012, 151 pacientes do ambulatório de obesidade do Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN). Destes foram selecionados 49 indivíduos com diagnóstico de SM e que preenchiam os requisitos para inclusão no estudo.

Durante a realização do protocolo, as primeiras observações mostraram que o bloqueio do RMC com a ESPIRO melhorou a VDFM, com redução significativa da PA. Foi então estabelecido um grupo adicional, não previsto inicialmente no estudo, em que os pacientes foram tratados com a AMLO, com a intenção de estabelecer se a redução da PA *per se* era a responsável pela melhoria da VDFM. A escolha da AMLO deveu-se ao fato desta ser uma droga, com características metabolicamente neutras e pouca interferência na atividade mineralocorticoide.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da UFJF (parecer número 023/10 (FR: 316844, CAAE: 0014.0.420.000-10).

5.2 Critérios de diagnóstico:

Para diagnóstico de SM, foram adotados os critérios do NCEP-ATPIII (NCEP, 2002) modificado, que definem a síndrome como a combinação de pelo menos três dos seguintes elementos:

- Obesidade abdominal, caracterizada por circunferência da cintura > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres;
- Níveis plasmáticos de triglicérides ≥ 150 mg/dL;
- Níveis plasmáticos de colesterol HDL < 40mg/dL em homens e < 50mg/dL em mulheres;
- Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004)
- Pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mm Hg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg ou uso de anti-hipertensivos.

5.3 Critérios de Inclusão

- Homens e mulheres não grávidas, com idade entre 18-65 anos;
- Pacientes com sobrepeso ou obesidade ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), que preencham critérios diagnósticos de SM;
- Pacientes portadores de hipertensão arterial estágios 1 e 2, segundo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (VI DBHA).
- Eletrocardiograma (ECG) em ritmo sinusal regular;
- Potássio sérico $\geq 3,5 \text{ mEq/L}$ e $\leq 5,0 \text{ mEq/L}$.
- Concordância em participar do estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

5.4 Critérios de não inclusão

- Hipertensão arterial estágio 3 ou secundária;
- Diabetes mellitus; tipo 1 e 2;
- Insuficiência cardíaca;
- História de infarto do miocárdio; angina instável ou revascularização miocárdica;
- História de acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório nos últimos seis meses;
- Presença de doenças hepáticas e neoplasias;
- Depuração de creatinina $< 60 \text{ mL/min}$, detectada em testes realizados em período anterior à seleção;
- Pacientes em uso de estatina ou metformina;
- Hipersensibilidade à espironolactona ou a amlodipina ou qualquer um de seus componentes;
- Mulheres grávidas ou em período de amamentação ou mulheres com potencial de engravidar que não façam uso de nenhum método anticoncepcional seguro;
- Participação em qualquer outro estudo envolvendo produtos de investigação, simultaneamente ou nos últimos 30 dias;
- Presença de qualquer condição que, na opinião do investigador, pudesse significar risco para o paciente;
- Paciente incapaz de compreender os objetivos do estudo e/ou o consentimento informado.

5.5 Procedimentos

Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, os indivíduos foram orientados a suspender a medicação anti-hipertensiva por 15 dias para realização dos exames complementares. Todos foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial. A anamnese incluía coleta de dados de história clínica, do estilo de vida, uso de medicações concomitantes e dados demográficos, além de exame físico, incluindo peso, altura, cálculo do IMC, circunferência abdominal (CA) bem como os sinais vitais. A PA e a frequência cardíaca (FC) foram obtidas de acordo com a padronização proposta pelas VI DBHA. As medidas da PA foram aferidas utilizando esfigmomanômetros com coluna de mercúrio, após cinco minutos de repouso, na posição sentada, sendo realizadas três medidas, com um a dois minutos de intervalo entre elas. A média da segunda e da terceira medidas foi usada para as análises e cálculos.

Os pacientes foram submetidos à realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Todos os pacientes, em uso de medicação anti-hipertensiva foram orientados a suspendê-la por 15 dias para realização da MAPA. Esta foi realizada por um período de 24 horas, com medidas da PA a cada 20 minutos no período de vigília e a cada 30 minutos no período de sono, de maneira fossem obtidas, ao final das 24 horas, ao menos, 16 medidas válidas no período da vigília e oito durante o sono. O monitor utilizado foi o *Spacelabs* modelo 90, com manguitos adequados para a circunferência do braço de cada indivíduo e os dados obtidos foram interpretados de acordo com as recomendações da V Diretrizes para realização da MAPA (SBC, SBH e SBN, 2011).

Foram também realizados os exames complementares descritos abaixo:

a) Após jejum de 12 horas, foram colhidas amostras de sangue para medida de: glicemia de jejum, e 2 horas após a ingestão de 75 g de Dextrosol®, insulina basal, cálculo dos índices *HOMA* (*homeostasis model assessment*) of *insulin resistance* (*HOMA-IR*) e *beta-cell function* (*HOMA-β*), ureia, creatinina, sódio, potássio, colesterol total, colesterol HDL, triglicérides, ácido úrico, aldosterona, atividade plasmática de renina e LDL. Estimou-se ainda a depuração de creatinina através da Fórmula do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (LEVEY et al., 2009). Foi ainda realizada a medida da Proteína C reativa ultra sensível pela turbidimetria.

b) O ecocardiograma foi realizado antes do início e ao final do estudo, por um cardiologista com experiência no procedimento. O exame foi realizado em modo M,

bidimensional, e Doppler com mapeamento de fluxo a cores, utilizando o ecocardiógrafo Philipps HD-11®, com transdutor de 2,75 MHz. Foram obtidos os cortes padronizados em eixo longo paraesternal, eixo curto paraesternal, apical 4 e 2 câmaras, com obtenção das medidas de função ventricular ao modo-M e 2D (Simpson modificado, área x comprimento). Para interpretação dos dados obtidos, foram utilizadas as normas da *American Society of Echocardiography* (DOUGLAS et al., 2009). Foram coletados dados referentes às seguintes medidas do ecocardiograma: espessura diastólica do septo interventricular (SIV) e da parede posterior (PP), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDF), diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSF), fração de ejeção, porcentagem do encurtamento sistólico, Doppler do fluxo diastólico mitral (ondas A, E, e tempo de desaceleração do fluxo mitral), Doppler tissular (ondas A', E', e duração da onda S), massa ventricular esquerda (MVE), *Color M-mode* do fluxo mitral, cálculo do índice de *performance* ventricular (índice TEI), além das relações E/A no fluxo mitral, e E/E'.

c) O estudo da avaliação da VDFM foi realizado utilizando-se a técnica descrita inicialmente em 1992 (CELERMAJER et al., 1992) e recomendada pela *International Brachial Artery Reactivity Task Force* (CORRETTI et al., 2002).

Para tanto, foi utilizado um aparelho de ultrassom da marca Philipps HD-11®, equipado com transdutor linear de alta frequência (7-13 MHz) com software para análise cardíaca e vascular. Os indivíduos foram examinados em jejum, pela manhã, tendo sido recomendada a suspensão da cafeína e fumo no dia do exame. No caso de indivíduos do sexo feminino, foi observado o período do ciclo menstrual em que a paciente se encontrava. O paciente permaneceu por pelo menos 10 minutos em repouso, na posição supina, numa sala com temperatura controlada. Para a realização do procedimento, foi necessária a monitorização eletrocardiográfica com o objetivo de identificar-se a onda R do ECG, para a obtenção da medida do diâmetro arterial ao final da diástole. O ECG foi realizado em um canal (CM5), por meio de software disponível no aparelho. A artéria braquial foi “insonada” longitudinalmente junto à fossa antecubital. Um manguito de aferição da PA foi posicionado no braço (Figura 1). Foram utilizados marcadores anatômicos para o correto posicionamento do transdutor e obtenção das medidas da artéria braquial. Conforme citado acima, as medidas dos diâmetros da artéria braquial (média de dez medidas) foram obtidas junto à onda R do ECG, juntamente com o Doppler da artéria braquial (Figura 2).

Figura 1 – Posicionamento do manguito no braço

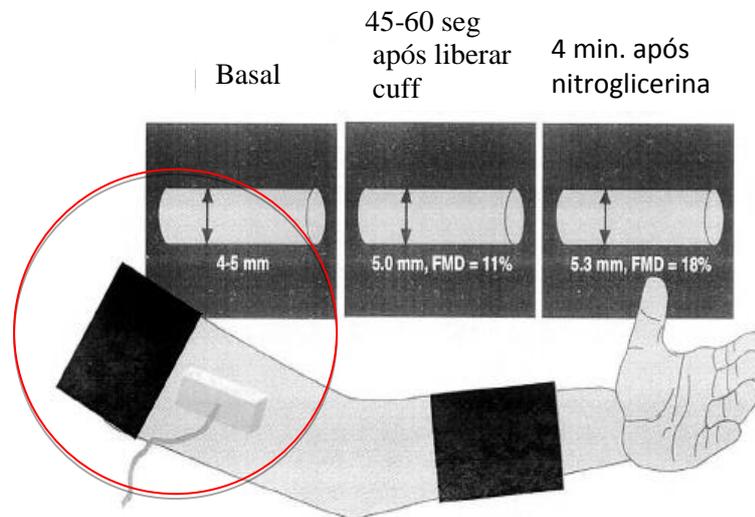


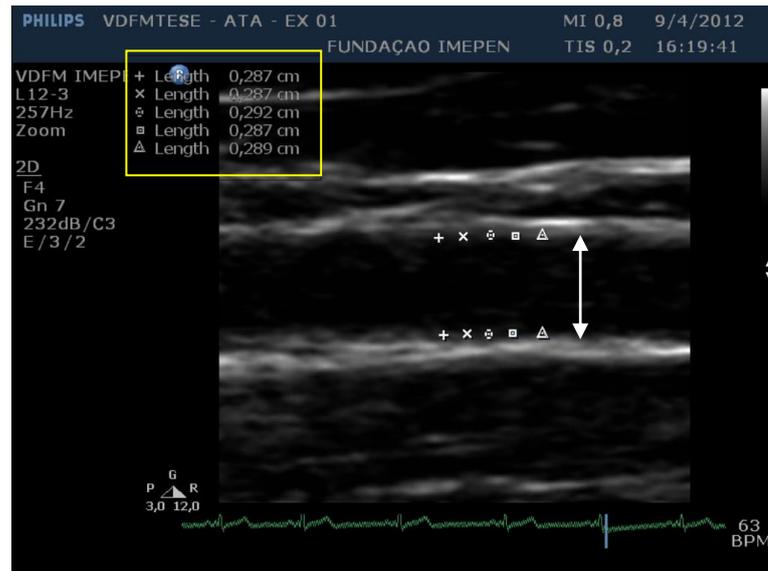
Figura 2 – Mecanismos vasculares associados à vasodilatação fluxo-mediada



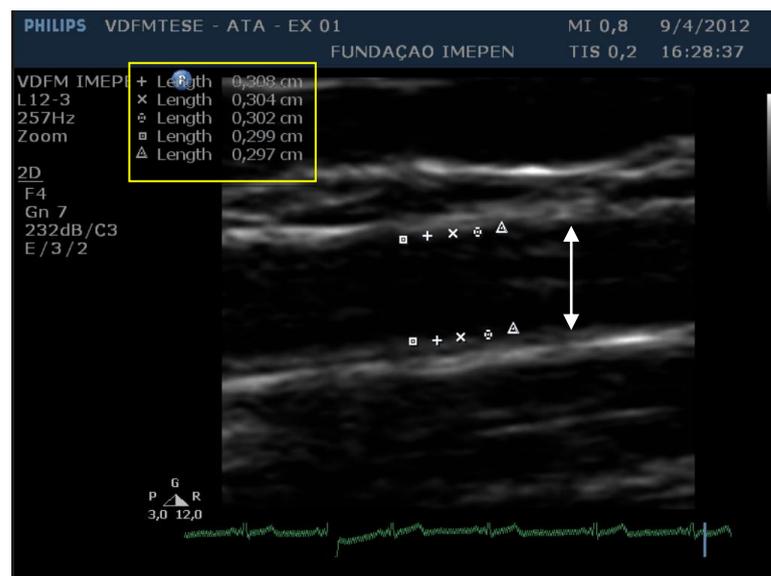
Inoue, 2008 (adaptado)

Figura 3 – Medidas dos diâmetros da artéria braquial antes e após a liberação do manguito

Exame basal

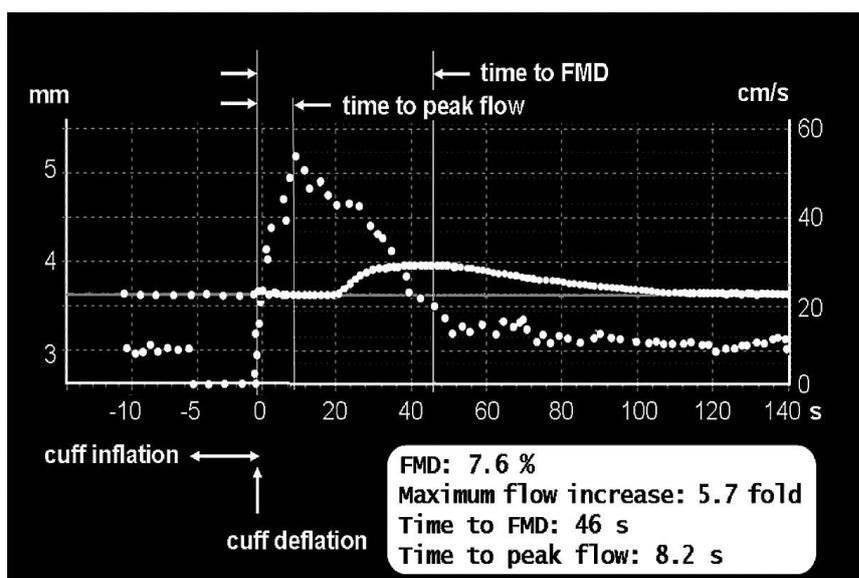


Após a liberação



Após a obtenção das imagens basais – bidimensional e Doppler –, o manguito foi insuflado até uma pressão supra sistólica (50 mmHg acima da PA sistólica) e assim mantido por 5 minutos. Após este período, liberou-se o manguito rapidamente, sendo então gravados as imagens e o Doppler da artéria braquial por 5 minutos (Figura 3), respeitando-se a cronologia dos eventos relacionados a vasodilatação.

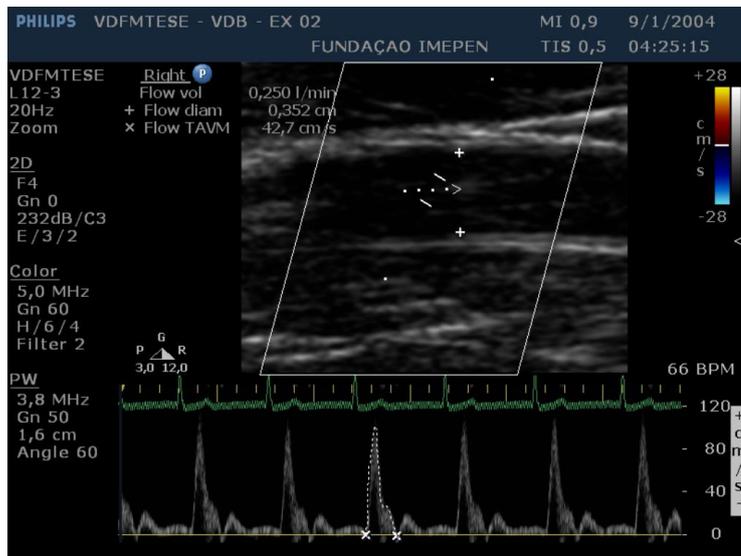
Figura 4– Cronologia dos eventos associados à vasodilatação fluxo mediada



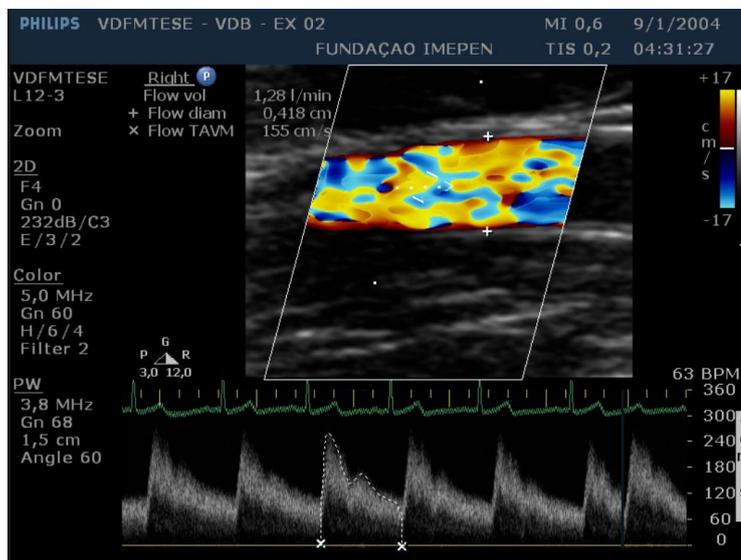
A VDFM foi medida e expressa como o percentual máximo de mudança dos diâmetros medidos em relação às condições basais, usando a seguinte fórmula: $VDFM = (DPOAB - DBAB) / DBAB \times 100\%$, onde DPOAB significa diâmetro pós-oclusão da artéria braquial, e DBAB indica o diâmetro basal da artéria braquial. A hiperemia reativa foi calculada como o percentual de mudança do fluxo em relação ao basal (Figura 5).

Figura 5 – Hiperemia induzida pela oclusão vascular

EXAME REPOUSO – Volume de fluxo: 0,250 L/min.



EXAME PÓS-VDFM – Volume de fluxo: 1,28 L/min.



Após revisão de todos os critérios de inclusão e não inclusão, confirmação dos níveis pressóricos e verificação dos resultados dos exames laboratoriais, os pacientes receberam ESPIRO (grupo tratamento) ou AMLO (grupo controle) em monoterapia de acordo com a ordem de ingresso no protocolo. A dose de ESPIRO foi de 25 a 50 mg/dia ingeridos no período da manhã, entre 7h e 9h e a dose de AMLO foi de 5 a 10 mg/dia, administrada em uma ou duas tomadas ao dia. Os pacientes foram orientados sobre a importância da aderência ao tratamento anti-hipertensivo. As medicações foram fornecidas mensalmente e os pacientes foram instruídos a retornar com as cartelas dispensadas na consulta subsequente para contagem dos comprimidos. Nestas visitas, foram avaliados os sinais vitais, a PA (três medidas), a FC e a CA, além da pesquisa de eventos adversos, adesão ao tratamento e eventual ajuste de dose da espironolactona (até 50 mg/dia) e amlodipina (até 10 mg/dia), com objetivo de atingir meta de controle pressórico proposta na VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, ou seja, PAS<130mmHg e PAD<80mmHg (SBC, SBH, SBN, 2010). Ao final do estudo, os pacientes realizaram a MAPA em uso da medicação prescrita para cada grupo (ESPIRO ou AMLO), e foram submetidos aos mesmos exames complementares do período basal do estudo, além de avaliação clínica final, para registro dos dados antropométricos e clínicos para análise e comparação com dados do período basal.

5.6 Análise Estatística

Os dados foram analisados através do *software Stata 11*, e os valores expressos em média e desvio padrão nas tabelas descritivas.

Em situações de comparação entre grupos que receberam diferentes tratamentos, tendo em vista que a escolha da droga administrada a cada sujeito não tenha sido feita por um processo aleatório, fica caracterizado um “quase-experimento”. O processo de alocação, neste caso, não garante a eliminação de vieses de heterogeneidade entre os grupos tanto para variáveis observadas (e verificáveis), quanto para vieses não observados, neste caso, de difícil verificação. Estabelecer um procedimento que torne os grupos comparáveis entre si na linha de base eleva o nível de evidência dos achados, ou seja, foi tomado o cuidado para se controlar, ao menos, os vieses observáveis.

Uma das técnicas utilizadas para se controlar vieses é a abordagem de *Propensity Scores* (PS) (ROSENBAUN e RUBIN, 1983; RUBIN, 2001). O PS consiste na probabilidade estimada de o sujeito pertencer ao grupo tratamento (no nosso caso a ESPIRO) em função das variáveis para as quais queremos que os grupos sejam comparáveis. Uma vez estabelecidas estas características para o grupo tratamento, estes mesmos parâmetros são utilizados nos sujeitos do grupo controle. Após o cálculo do PS, existem diversos métodos para se tornar os grupos comparáveis (STUART, 2010), e a forma adotada depende de alguns aspectos como a distribuição dos PSs entre os grupos e o tamanho da amostra envolvida. No nosso estudo, foram testados os procedimentos de Estratificação, Pareamento Completo (*fullmatching*) e Ponderação. O Pareamento Completo não trouxe bons resultados, diminuindo muito o tamanho final da amostra e enfraquecendo o poder estatístico dos testes de hipótese. Os resultados obtidos com a Estratificação (que usa parte da amostra) com a Ponderação (que usa a amostra toda) foram semelhantes para alguns marcadores, porém geraram resultados discrepantes em outros. Uma vez que a ponderação emprega a utilização de estimadores mais complexos, que impactam na *performance* dos métodos de estimação, optou-se pela utilização da estratificação pela simplicidade e parcimônia que o método oferece, apesar de alguma perda amostral.

Os valores das variáveis para as quais se deseja comparabilidade dos 42 pacientes inicialmente alocados estão expostos na tabela 1. Os testes empregados são o teste-t para médias e o teste de Kolmogorov-Smirnov para a comparação entre as distribuições das variáveis, uma vez que as médias podem ser semelhantes, mas suas distribuições serem muito diferentes, o que impacta nos resultados da mesma forma.

Os modelos utilizados foram de Regressão Linear, tendo como variável dependente a diferença nominal entre os valores dos marcadores após a intervenção e seus valores na linha de base. As verificações das suposições dos modelos, Normalidade e Heterocedasticidade foram feitas sobre os resíduos do modelo, sendo que, em todos os casos, os desvios a estas suposições são negligenciáveis. Em todos os modelos, além da variável representante do tratamento e da variável de inflamação, ajustou-se o modelo com os valores do marcador na linha de base como forma de se controlar o conhecido problema de Regressão à Média (BLAND e ALTMAN, 1994), em que, em geral, as maiores diferenças ocorrem nos sujeitos com valores mais extremos na linha de base. Verificou-se, ainda, em todos os casos, a interação entre droga e este valor na linha de base.

Após o ajuste dos modelos finais foram estimadas as diferenças: Resultado Final – Resultado Basal, para os grupos de pacientes selecionados pela droga administrada e pela condição de inflamação. Apesar de serem diferenças médias ajustadas para os demais parâmetros estudados no modelo, a interpretação é de uma diferença simples e deve ser interpretada na unidade de medida original dos parâmetros analisados.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Considerando o formato atualmente adotado pela comissão da pós-graduação da Universidade Federal de Juiz de Fora, os resultados e a discussão deste trabalho serão apresentados sob a forma de três artigos gerados a partir desta pesquisa. Destes, dois já foram publicados, e um terceiro está em processo de submissão. Um quarto artigo, com todas as variáveis e desfechos observados ao longo deste projeto, está em fase de estruturação e os resultados até aqui coletados serão apresentados no final sob o título Outros Dados.

Primeiro artigo:

O primeiro artigo apresenta os resultados do projeto piloto que mostrou em ensaio clínico randomizado controlado com placebo que, o bloqueio do RMC com ESPIRO, melhorou a VDFM, reduziu a microalbuminúria, e promoveu redução significativa da PA.

- Primeiro artigo: COSTA, Mônica Barros; EZEQUIEL, Daniele Andrade Guedes; LOVISI, Julio Cesar Moraes; OLIVEIRA, Manoel Marques; de PAULA Rogério Baumgratz. Aldosterone antagonist decreases blood pressure and improves metabolic parameters in obese patients with the metabolic syndrome. **Journal of Clinical Hypertension**, New York, v. 12, n. 9, p. 754, set. 2010.

ALDOSTERONE ANTAGONIST DECREASES BLOOD PRESSURE AND IMPROVES METABOLIC PARAMETERS IN OBESE PATIENTS WITH THE METABOLIC SYNDROME

To the Editor:

The association between obesity and hypertension is well established. Epidemiologic studies have reported that up to 75% of the risk for human essential hypertension is attributable to excess weight¹. Experimental and clinical studies have shown that excess weight raises blood pressure (BP) and that weight loss is the most effective non pharmacologic strategy for lowering BP in hypertensive patients.

The mechanisms that link excessive weight gain and increased BP are poorly understood, however. Proposed mechanisms include impairment of renal pressure natriuresis, sympathetic

nervous system activation, functional and structural renal abnormalities, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).^{2,4,5}

Studies in experimental animals and humans shown have that obesity activates most components of the RAAS.^{6,7} It has been established that the treatment of obese patients with an angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates sodium retention and volume expansion as well as high BP. These findings support the hypothesis that angiotensin II plays a significant role in stimulating renal sodium reabsorption and thus contributes to obesity-induced hypertension.⁷ The involvement of aldosterone (ALDO) in sodium retention and hypertension in obesity has only recently been proposed. In a model of chronic dietary-induced obesity in dogs, ALDO blockade decreased glomerular hyperfiltration and sodium retention and attenuated hypertension, indicating that ALDO plays a role in the pathogenesis of obesity-induced hypertension.⁸

ALDO has also been implicated in the development of certain deleterious effects on the cardiovascular system. Some studies have demonstrated that ALDO induces endothelial lesions and cardiac and renal fibrosis,⁹ and that these effects can be attenuated by ALDO antagonism.¹⁰ Furthermore, ALDO blockade has been shown to be associated with improved BP control in patients with refractory hypertension, a disorder affecting a population that includes a high percentage of obese individuals.¹¹ To the best of our knowledge, no previous study has been designed to specifically evaluate the BP response to ALDO blockade in obese and hypertensive patients with metabolic syndrome (MetS). The primary goal of the present study was to determine whether ALDO blockade, achieved through the use of the antagonist spironolactone, attenuates hypertension in obese and hypertensive patients with MetS.

METHODS

The study group consisted of 11 hypertensive individuals, aged 20 to 65 years, who met the Third Report of the Adult Treatment Panel National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III) criteria for MetS. These patients were included in a double-blind observational study that consisted of 3 phases: phase 1, washout (2 weeks); phase 2, spironolactone 25 mg/d to 50 mg/d (8 weeks); and phase 3, placebo (8 weeks).

The protocol was revised and approved by the human subjects review committee at the Federal University of Juiz de Fora under approval number 204/2008. All participants provided written informed consent prior to the initiation of any procedure. The study was

conducted at the Division of Nephrology and Endocrinology of the Department Internal Medicine at the University of Juiz de Fora, Brazil.

All patients had stage 1 hypertension and were evaluated once every two weeks. BP was measured in triplicate in a sitting position after a 10-minute period of rest. The average of the final two measurements was used for the statistical analysis.

Endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery was assessed using ultrasound imaging and a 7-MHz linear probe. Imaging was performed by an echocardiographer who was blind to the phases of the study. The images were obtained from fasting patients in the morning in a temperature controlled room following a 10-minute period of rest, as described previously.¹² Dilatation was quantified as the change from baseline to the peak diameter measured between 45 and 75 seconds after release of the BP cuff (averaged over 3 frames).

The following parameters were measured before and after each phase of the study; fasting plasma glucose, total high-density lipoprotein (HDL) and Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol; triglycerides; creatinine, potassium; insulin; and ALDO and plasma renin activity. Creatinine clearance was estimated using the Crockroft-Gault formula corrected for body surface area. All blood samples were collected following a 12-hour overnight period of fasting. Serum creatinine, plasma glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, and triglycerides levels were measured in duplicate using a quimioluminescence assay. LDL-cholesterol was calculated using the Friedewald formula.

Values were expressed as means and standard deviations. Analysis of variance was used for comparisons between the 3 phases of the study. The level of significance was set at p value \leq 0.05. All statistical analyses were performed using SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTS

Eleven individuals (women=9, men=2) aged 43 ± 11.3 years (range 20-65 years) were eligible for inclusion in the study. Body mass index was 33 ± 4.2 kg/m² and abdominal circumference was 109 ± 7.5 cm. Following ALDO blockade with spironolactone, a significant decrease in systolic and diastolic BP and creatinine clearance was observed, with no associated changes in glucose metabolism or lipid profile (Table). Brachial artery diameter was obtained in 6 patients, and this significantly increased from 0.343 ± 0.0406 cm in phase 1 to 0.394 ± 0.0235 cm following treatment with spironolactone.

CONCLUSIONS

In the present study, it was demonstrated for the first time that spironolactone promoted a significant reduction in BP in obese patients with MetS without changing plasma glucose or lipid levels. We could speculate that, in addition to its natriuretic effect, improvement of endothelial function and renal hemodynamics are potential mechanisms underlying the antihypertensive effect of ALDO blockade in this population. These results indicate a further potential target for the treatment of obese hypertensive patients. Our research findings should be examined within the context of some limitations. BP was not measured ambulatory BP monitoring and brachial artery diameter could not be obtained in all patients. Finally, we have to acknowledge that our sample size was small and a large-scale prospective study is warranted to confirm our results.

Acknowledgments and disclosure: This research was partially supported by CAPES, CNPq, and IMEPEN foundations. The authors would like to thank the research volunteers for their cooperation and compliance with the project.

Monica Barros Costa, MD, PhD¹

Daniele Andrade Guedes Ezequiel, MD¹

Julio Cesar Moraes Lovisi, MD¹

Manoel Marques de Oliveira, PhD²

Rogério Baumgratz de Paula, MD, PhD¹

Table. Clinical and Laboratory Data From the Randomized Patients			
PARAMETERS	BASAL	SPIRONOLACTONE	PLACEBO
Systolic blood pressure, mm Hg	137±7.5	122±9.8 ^a	136±12.9
Diastolic blood pressure, mm Hg	89±3.2	82±7.5 ^a	86±9.2
Fasting plasma glucose, mg/dL	99±9.2	86±14.2 ^a	86±12.7
HOMA-IR	3.3±2.49	2.7±1.95	2.4±1.66
LDL cholesterol, mg/dL	115±33.2	117±57.1	93±34.0
HDL cholesterol, mg/dL	41±9.1	49±12.2 ^a	52±18.7
Triglycerides, mg/dL	199±86.3	160±66.5 ^a	170±96.7
Potassium, mEq/L	4±0.1	4±0.3	4±0.3
Aldosterone, ng/dL	3.7±1.88	14.4±9.15 ^a	7.4±5.04
Plasma renin activity, ng/mL/h	0.8±0.42	1.2±0.50	1.0±0.50
Creatinine clearance, mL/min	171±42.5	138±38.0 ^a	162±53.9
Microalbuminuria, mg/24 h	6.7±4.77	11.4±7.41	22±39.30

Abbreviations: HDL, high-density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LDL, low-density lipoprotein. Values are expressed as mean ± SD. ^a*P*<.05 vs basal vs placebo.

Segundo artigo:

O segundo artigo confirmou os resultados iniciais observados no projeto piloto, evidenciando a importância do bloqueio do RMC na melhoria da função endotelial resultando em redução da microalbuminúria e também em redução significativa da PA avaliada pela MAPA. A observação dos resultados obtidos nestas duas primeiras publicações suscitou dúvidas quanto à possibilidade da redução dos níveis de PA *per se* seria responsável pela melhoria na VDFM, fato que motivou a inclusão posterior de um grupo adicional, não previsto inicialmente, a fim de testar esta hipótese.

Lovisi JC, Ezequiel DA, Costa MB, Bicalho TC, Barros FC, Paula RB.

ESPIRONOLACTONA MELHORA A VASODILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME METABÓLICA. J Bras Nefrol. 2011 Dec;33(4):463-6.

ESPIRONOLACTONE IMPROVES FLOW-MEDIATED VASODILATATION IN SUBJECTS WITH METABOLIC SYNDROME.

Julio Cesar Moraes Lovisi¹,

Daniele Andrade Guedes Ezequiel¹

Monica Barros Costa¹

Tháís Cheuheun Bicalho²

Fernanda Castro Barros²

Rogério Baumgratz de Paula¹

1- NIEPEN – Núcleo interdisciplinar de Estudos e Pesquisa em Nefrologia – Juiz de Fora - MG

2- Estudante Medicina UFJF.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O papel da aldosterona (ALDO) na fisiopatologia da disfunção endotelial relacionada à síndrome metabólica (SM) tem sido objeto de estudos. **OBJETIVO:** Avaliar o bloqueio da ALDO sobre a vasodilatação fluxo-mediada (VDFM) sobre parâmetros renais e metabólicos em indivíduos com SM. **MÉTODOS:** Dezenove indivíduos com SM foram submetidos a exame clínico e exames complementares: através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), glicose, insulina, lipidograma, depuração da creatinina, microalbuminúria e análise da VDFM antes e após 16 semanas do uso de espironolactona. **RESULTADOS:** Após o tratamento observou-se aumento da VDFM, de $7,6\pm 5,63\%$ para $15,0\pm 6,10\%$ ($p < 0,001$), com redução não significante da pressão sistólica e diastólica ($142,2\pm 16,37$ mmHg para $138,8\pm 16,67$ mmHg e $84,3\pm 10,91$ para $82,7\pm 9,90$ mmHg, respectivamente). O colesterol HDL reduziu de modo significativo e a microalbuminúria apresentou tendência à redução, enquanto que a depuração da creatinina não variou significativamente com o tratamento. **CONCLUSÃO:** O bloqueio da ALDO em pacientes com SM melhorou a VDFM, sem induzir alterações no perfil metabólico e em parâmetros renais.

Palavras-chave: Aldosterona. Endotélio Vascular. Síndrome X Metabólica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The role of aldosterone (ALDO) in the pathophysiology of endothelial dysfunction related to metabolic syndrome (MS) has been subject of research. **OBJECTIVE:** To evaluate the effects of ALDO blockade on flow-mediated vasodilation (FMVD), on blood pressure and on renal and metabolic parameters in patients with the MS. **METHODS:** Nineteen subjects with the MS underwent clinical examination, and complementary exams: ambulatory blood pressure monitoring, lipid profile, glucose, insulin, creatinine clearance, microalbuminuria, and analysis of FMVD before and after 16 weeks of ALDO blockade with spironolactone. **RESULTS:** After the treatment period, FMVD increased from $7.6\pm 5.63\%$ to $15.0\pm 6.10\%$ ($p < 0.001$), associated with non-significant decrease on blood pressure, from 142.2 ± 16.37 mmHg to 138.8 ± 16.67 mmHg and from 84.3 ± 10.91 to 82.7 ± 9.90 mmHg, respectively. HDL-cholesterol increased significantly, microalbuminuria showed a tendency

towards decreasing and creatinine clearance did not change after the treatment. CONCLUSION: ALDO blockade in patients with MS improved FMV without interfering in metabolic and renal parameters.

Keywords: Aldosterone. Vascular endothelium. Metabolic SyndromeX.

INTRODUÇÃO

A epidemia de obesidade observada nas últimas décadas se acompanhou de incremento na prevalência da SM e de suas complicações, destacadamente das doenças cardiovasculares¹. O tecido adiposo abdominal produz mediadores inflamatórios que interferem na estrutura e na função vascular, aumentando deste modo o risco de eventos cardiovasculares^{2,3}. Neste contexto, tem sido demonstrado que indivíduos obesos apresentam ativação de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona^{4,5}. Além disso, o tecido adiposo disfuncional é capaz de secretar ALDO independentemente da estimulação pela renina⁶. Nos últimos anos os efeitos deletérios da ALDO sobre o endotélio vascular têm sido sugeridos em humanos⁷. Todavia, o impacto do uso de um antagonista da ALDO sobre a função endotelial em indivíduos com SM ainda não foi bem avaliado.

MÉTODOS

Em estudo prospectivo foram avaliados portadores de SM segundo os critérios modificados do NCEP-ATPIII⁸. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos; hipertensão arterial estágio I e II, índice de massa corporal (IMC) entre 25 kg/m² e 40 kg/m² e potássio sérico entre 3,5mEq/L e 5,0 mEq/L. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da UFJF.

Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica e à realização dos seguintes exames complementares: cálculo dos índices *HOMA* (*homeostasis model assessment*) of *insulin resistance* (*HOMA-IR*) e *beta-cell function* (*HOMA-β*), perfil lipídico, creatinina, potássio, aldosterona e atividade plasmática da renina. Além destes, foram avaliadas em duplicata, a depuração da creatinina e a microalbuminúria em urina de 24 horas. Foram ainda realizados a MAPA e a VDFM

conforme preconizado pela *American College of Cardiology*⁹. Nesta técnica, coloca-se um manguito no braço não dominante e insufla-se até um nível de 50 mmHg acima da pressão arterial (PA) sistólica, mantendo-se durante cinco minutos. Em seguida, libera-se o manguito para indução de hiperemia reativa, medindo-se o calibre da artéria braquial. Para cálculo da VDFM, adota-se a diferença percentual do calibre da artéria antes e após sua oclusão.

Após a realização dos exames no período basal, os indivíduos foram tratados com espirolactona (ESPIRO), na dose de 25-50 mg/dia, por um período de 16 semanas, após o qual, todos os parâmetros clínicos e exames complementares foram reavaliados.

Os dados foram analisados através do programa SPSS 15.0 *for Windows* e os valores expressos em média e desvio padrão. Foram comparados os valores das variáveis antes e depois do tratamento com ESPIRO. Para tanto, foram utilizados os teste *t* pareado e *Wilcoxon*, para dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente, sendo aceito como significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos 19 indivíduos com média de idade igual a $46,3 \pm 9,80$ anos. A média do IMC foi $33,9 \pm 3,79$ kg/m² e da circunferência abdominal, $109,0 \pm 8,73$ cm, e não sofreram modificação com o tratamento. Após o uso da ESPIRO houve aumento da VDFM com redução discreta e não significativa da PA sistólica e diastólica. Observou-se ainda aumento dos níveis de colesterol HDL enquanto a glicemia, o *HOMA-IR*, o *HOMA-β* e a depuração da creatinina não se alteraram de modo significativo. A excreção urinária de albumina apresentou tendência à redução após o uso da ESPIRO (Quadro 1).

DISCUSSÃO

O reconhecimento do papel da ALDO na SM e a possível participação do tecido adiposo disfuncional na estimulação na secreção de ALDO em pacientes com sobrepeso¹⁰ trouxe elementos novos para o entendimento da fisiopatogenia da lesão vascular associada à SM.

O bloqueio mineralocorticoide se associa a melhora da vasodilatação dependente do endotélio¹¹ podendo reduzir a progressão da doença aterosclerótica em populações de alto risco cardiovascular.

No presente estudo, a utilização da ESPIRO mostrou perfil metabólico favorável em indivíduos com SM, e se associou a significativa melhora da VDFM, com tendência à redução da excreção urinária de albumina a despeito de discreta redução da pressão arterial.

Estes dados confirmam estudos prévios que mostraram a propriedade da ALDO de induzir disfunção endotelial e de causar uma vasculopatia específica¹¹. Em concordância, pacientes com hiperaldosteronismo primário tratados cirurgicamente apresentaram melhora significativa da VDFM⁷.

Em estudo prévio realizado por nosso grupo foi demonstrado pela primeira vez em pacientes com SM, que o bloqueio da ALDO melhorou a função endotelial e reduziu PA, sugerindo a associação entre ALDO e disfunção endotelial na SM¹². Por outro lado, no presente estudo a diminuição da excreção urinária de albumina associada à melhora da VDFM, na ausência de redução significativa da PA, sugere o papel da ALDO na disfunção endotelial de modo independente da redução pressórica.

CONCLUSÃO

O bloqueio da ALDO em pacientes com SM se associou a aumento da VDFM e a redução da microalbuminúria, sugerindo melhora da função endotelial.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho recebeu apoio da Fundação IMEPEN (Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arc Int Med.* 2004;164:1066-1076.

2. Rosa EC, Zanella MT, Ribeiro AB, Kolhmann Junior O. Obesidade visceral, hipertensão arterial e risco cardio-renal: Uma revisão. *Arq Bras End Metab.*2005;49(2):196-204.
3. Meyers MR, Noyan G. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endoc Diab Obes.*2007;14(5):365-369.
4. Bochud M, Nussberger J, Bovet P, Maillard MR, Elston RC, Paccaud F, et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypert.* 2006;48(2):239-245.
5. Umemura S, Nyui N, Tamura K, Hibi K, Yamaguchi S, Nakamaru M, et al. Plasma angiotensinogen concentrations in obese patients. *Am J Hypert.*1997;10(6):629-633.
6. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome: Is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypert.*2008;5:152-1258.
7. Tsuchiya K, Takanobu Y; Yukio H. Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure. *Endocr J.*2009;56:553-559.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circ.*2005;112:2735-2752.
9. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Mark A, 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;39:257-265.
11. Farquharson, Colin A. J.; Struthers, Allan D. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *ClinSci.*2002;103(4):425-431.
12. Costa MB, Ezequiel DAG, Lovisi JCL, Oliveira MM, de Paula RB. Aldosterone antagonist decreases blood pressure and improves metabolic parameters in obese patients with the metabolic syndrome. *J Clin Hypert.*2010;12(9):754-755.

Quadro 1: Parâmetros clínicos e laboratoriais da população estudada

Parâmetros	Basal	Pós-ESPIRO	Valor “p”
PAS 24 horas (mmHg)	142,2±16,37	138,8±16,67	0,53
PAD 24 horas (mmHg)	84,3±10,91	82,7±9,90	0,66
Colesterol HDL (mg/dL)	41,5±10,46	46,3±6,87	0,01
Glicose em jejum (mg/dL)	92,1±8,19	93,4±9,31	0,46
<i>HOMA-IR</i>	4,52±6,85	3,6±2,25	0,58
<i>HOMA-β</i>	266,2±377,23	212,4±177,33	0,45
Atividade plasmática da renina (ng/mL/h)	1,1±1,23	3,9±2,18	<0,00
Aldosterona (ng/dL)	6,6±4,31	25,7±13,19	<0,00
Depuração da creatinina (mL/min/1,73 m ²)	124,9±33,16	118,4±27,82	0,37
Microalbuminúria (mg/24 horas)	28,1±45,67	18,7±34,23	0,05
Vasodilatação fluxo-mediada (%)	7,7±5,63	15,0±6,10	<0,001

O terceiro artigo está em fase de submissão, e aborda o exame utilizado para avaliação da função endotelial, que serviu como base de todo o projeto. Nele são discutidos os principais aspectos relacionados à técnica de realização, curva de aprendizado do operador, a análise de variabilidade quando a metodologia é realizada por um único observador.

Terceiro Artigo:

ANALYSIS OF FLOW-MEDIATED DILATION: VARIABILITY AND INTRA-OBSERVER RELIABILITY

Flow-mediated dilation: variability and reliability

Julio Cesar Moraes Lovisi¹ – MD, Master in Cardiology

Monica Barros Costa¹ – MD, PhD in Endocrinology

Fernando A.B.Colugnati² – Doctor in Sciences, Biostatistics

Danielle Guedes Andrade Ezequiel¹ – MD, Master in Internal Medicine

Rogério Baumgratz de Paula¹ – MD, PhD in Nephrology

¹Federal University of Juiz de Fora

²NIEPEN - Interdisciplinary Nucleus of Studies and Research in Nephrology

Júlio César Moraes Lovisi

Rua José Lourenço Kelmer, 1300 (sobreloja) – São Pedro

Juiz de Fora – MG – Brasil CEP 36036-33

e-mail: jclovisi@cardiol.br

ABSTRACT: Flow mediated vasodilation (FMD) is a test designed to evaluate endothelial function. However, it has some limitations related to the learning curve and the interpretation of the results. The present study evaluated the coefficient of variation (CV) of brachial artery diameter (BAD) measurements used to assess FMD, as well as the factors influencing this variation, and the intra-observer variability among outpatients with different underlying diseases. One hundred and one consecutive patients referred for FMD evaluation were selected by convenience (group A). Of these, 31 underwent to therapeutic intervention and were re-evaluated afterwards (group B). To analyze the intra-observer variability we carried out two sets of five BAD measurements conducted in two different times, at baseline and after flow mediated vasodilation (series 1 and 2, respectively) in both groups. The CV for BAD measurements ranged from 16.0% to 17.1% in Group A and from 15.8% to 18.4% in Group B, with an intraclass correlation coefficient (ICC) of 0.99 for both groups. To analyze the variance components during the measurement process, a percentage of the total variability was attributed to each source of error. Operator-attributable error accounted for the lowest percentage among the observed errors (1.2% of measurement variance in Group A and 3.9% of variance in Group B). These results show that FMD assessment was reliable and operator-attributable error was the least significant component of the variance in the measurement process.

Keywords: vascular endothelium, test reliability, observer-dependent variation.

INTRODUCTION

The endothelium is a key structure in the regulation of vascular homeostasis and signals the circulating factors that change the phenotype of the vessel wall. Under normal conditions, the balance between the actions of these factors is responsible for maintaining vascular tone, as well as controlling cell proliferation and inflammation. In turn, endothelial dysfunction (ED) occurs as a consequence of an imbalance between the availability of nitric oxide (NO) and the production of endothelium-derived vasoactive substances, such as prostaglandin I₂, endothelin 1, angiotensin II, thromboxane A₂, and the endothelium-derived hyperpolarizing factor.¹

The endothelium-dependent mechanisms are essential for the development, progression, and eventually the destabilization of cardiovascular diseases, especially atherosclerotic disease.² Several studies have evaluated the early detection of ED for prognostic purposes. Suwaidi et al.³ studied 157 patients over 28 months and observed a significant increase in the risk of cardiac events in the presence of a substantial dysfunction of the coronary endothelium. These authors also found a strong association between ED and cerebrovascular events⁴ while studying the presence of ED in coronary arteries of 503 patients without obstructive coronary disease. Conversely, Halcox et al.⁵ conducted a 46-month prospective study that included 308 individuals and found that ED in the coronary bed was independently associated with cardiovascular events and mortality. Also, in a study of endothelial function using flow-mediated dilation (FMD) in a sample of 3,026 individuals, Yeboah et al.⁶ found that endothelial injury was predictive of cardiovascular events.

Since ED is an early marker, preceding structural changes and the onset of atherosclerosis symptoms, it is challenging to identify its onset, progression and its response to interventions. Both invasive tests (e.g., coronary angiography and plethysmography), and noninvasive ones (e.g., biochemical markers and ultrasonography), are part of the propaedeutic arsenal used to evaluate endothelial function.⁷ Because FMD is a noninvasive and affordable exam, its usage has gained a place in medical research. However, there are limitations regarding its learning curve and performance, as well as the interpretation of its results.⁸ In Brazil, Meirelles et al.⁹ found high reliabilities for FMD intra-day and inter-day values in healthy individuals. Likewise, Simova et al.¹⁰ showed reliable results when evaluating the inter- and intra-observer variability in a study of brachial artery reactivity among outpatients with various diseases. The authors suggest that investigators performing FMD have to report the accuracy of their measurements.

The present study analyzed the coefficient of variation (CV) of measurements used to assess FMD, the factors that might influence their variance and the intra-observer variability (which represents internal consistency) among outpatients with various underlying diseases.

SAMPLES AND METHODS

Outpatients at the Interdisciplinary Nucleus of Study and Research in Nephrology (Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia - NIEPEN) of the Federal University of Juiz de Fora were assessed. These patients, who were participating in different

protocols in course at NIEPEN, were fully informed of the study procedures and signed an informed consent form. Four hundred patients were referred to the Laboratory for FMD study from April 2009 to February 2012. One hundred one consecutive patients referred for FMD evaluation were selected by convenience (group A). Of these, 31 received therapeutic intervention and were re-evaluated afterwards (group B).

The technique used to measure the FMD is described by Celermajer et al.¹¹ and recommended by the *International Brachial Artery Reactivity Task Force*.¹² A Philips Envisor-HD ultrasound equipped with high-frequency linear transducer (7-13 MHz) containing vascular analysis software was used in this study. Participants were examined in the morning after 8 hours of fasting; caffeine intake and smoking were interrupted on the day of examination. The investigator should be cognizant of the phase of the subject's menstrual cycle, as it too may affect FMD. Patients remained at rest in the supine position for at least 10 minutes in a temperature-controlled room (21°C) prior to study start.

Electrocardiograms (ECG) were recorded to identify the R wave in order to obtain the arterial diameter measurement at the end of diastole. A one-channel (CM5) ECG was performed using its available software. A blood-pressure (BP) cuff was placed on the non-dominant arm, and brachial artery was approached lengthwise near to the antecubital fossa. Anatomical markers were used to keep the transducer in the correct position during brachial artery measurements.

Two sets of five brachial artery diameter measurements were performed using the R wave of the ECG: at rest and after FMD (Series 1 and 2, respectively) in both groups. A Doppler analysis of the brachial artery was also obtained for flow measurement. After obtaining baseline images (two-dimensional and Doppler), cuff was inflated to 50 mmHg above systolic BP for 5 minutes, then the cuff was quickly deflated, and the second Doppler and two-dimensional images of the brachial artery were obtained. Reactive hyperemia was calculated as the percent change of blood flow (in L/min) compared with baseline. FMD was measured as the maximum percent change in diameter from baseline using the following formula: $FMD = (POBAD - BBAD)/BBAD \times 100\%$, where POBAD means post-occlusion brachial artery diameter and BBAD denotes basal brachial artery diameter.

To evaluate measurements reliability FMD was performed before and after therapeutic interventions in patients from group B.

DATA ANALYSES

To assess intra-day FMD variability (representing internal confidence), we used two series of five measurements that were made separately each time the subject undergoes the test (FMD) at baseline and after ischemic stimulus in both groups.

The coefficient of variation (CV) of the measures was calculated using the following formula: $CV = (SD/average * 100)$. The intraclass correlation coefficient (ICC) for these measures was also assessed. Intraclass correlation coefficient, which can vary between 0 and 1, expresses the ratio of total variability observed in the measurement process related to inter-subject variability.

The evaluation of factors that interfere in measurement process and, consequently, influence measurement variability was carried out by Variance Components Analysis. These components include factors related to operator, sample, and measurement error itself. Thus, a generalized linear mixed-model analysis¹³ was used. The intercepts for individuals and the two series of measurements were modeled as random effects using this approach. These models were employed for each measurement, both before and after occlusion, as the goal was to assess the measurement process of a single operator.

Results are expressed as CVs, and the effects of each variance component are expressed as the percentage of residual variance (the remaining variability after the inter-subject variability was excluded). As previously mentioned, the variance ratio of total variability is expressed using the ICC.

The degree of agreement and potential systematic biases in measurement process between intra-day, pre-, and post-intervention pairs of measures were evaluated using the methods suggested by Bland and Altman.¹⁴ This procedure includes graphical techniques whereby the differences between measurements (vertical axis) and average values between the comparison measures (horizontal axis) are displayed on a scatter plot. Data shape must show a random pattern and preferably contain values between the upper and lower limits of the mean difference confidence intervals (shown on the vertical axis).

RESULTS

Flow mediated vasodilation was assessed in 101 consecutive patients (group A) and repeated in a sample of 31 subjects that received therapeutic intervention (group B). The mean age of study subjects was 42.6 ± 10.90 years, and 65 (65.3%) patients were female. Body mass index was 34.9 ± 3.32 kg/m². As previously described, subjects from various research protocols were referred to FMD and distributed as follows: 51 patients with metabolic syndrome, 30 with frailty, 13 with periodontal disease, and 7 with chronic kidney disease. The mean values for systolic and diastolic blood pressure were 139.4 ± 3.32 mmHg and 87.7 ± 6.41 mmHg respectively.

To evaluate the reliability of FMD performed by the same observer, intraday variability of FMD was assessed using two separate sets of measures as described above. As shown in figure 1 this analysis depicted very similar values both at baseline (8.7% vs. 7.7%, respectively for group A and B) and post-ischemic study (13.3% vs. 13.8%, respectively for group A and B), indicating an adequate internal consistency.

To evaluate the reproducibility of BAD measurements, we also calculated the ICC for these measures in both groups at the same time points. The result showed an ICC of 0.99 in both conditions, indicating a very high reproducibility for these measurements (Table I).

The analysis of the remaining variance components involved in the measurement process showed that operator-attributable error accounted for the lowest percentage of total variance. Excluding the inter-individual variability, which contributed to the most of the variability, the action of the operator was responsible for only 1.2% of the measurement variance at the baseline and post-occlusion tests for Group A. Likewise, in Group B, the analysis of the variance components before and after drug intervention showed that operator participation accounted for only 3.9% of the variance in both measurements, baseline and post-occlusion tests (Table II).

Finally, an interesting finding in our study was the degree of agreement between the absolute dilations of intra-day measurements in both groups. As can be seen in figures 2 and 3, the Bland-Altman plots show absence of systematic error, expressed by a random pattern of the dispersion clouds, as well as a narrow confidence limit, indicating that measures were quite similar.

DISCUSSION

Flow-mediated vasodilation has been used to assess the endothelium response in patients with many conditions that interfere with its function¹¹, as well as to evaluate the therapeutic interventions that rely on endothelium-dependent mechanisms.¹⁵ Despite the widespread use of this technique, there is a great variation of results among different studies, due to biological variations¹⁶, the method of analysis and/or the interpretation of results.

A large number of studies have been conducted to evaluate, understand, and, eventually, reduce this variability.^{8,17,18} However most authors analyze intra and inter-observer variability and CV without considering the observer influence on this process. In the present study, the variance components involved in the measurement process showed that the action of the operator was responsible for a low error percentage (1.2% in group A and 3.2% in group B after intervention) after excluding inter- and intra-individual variability.

Factors related to FMD such as the occlusion time, cuff position, and the examiner experience should also be taken into account to increase the consistency of FMD measurements.^{19,20} To minimize the influence of examiner experience which was a significant source of error, several studies have used additional resources to obtain measurements including VHS-tape recordings analyzed off-line, semi-automated measurements²¹, or the use of devices to immobilize the arm.^{12,18} These resources are associated with very reliable results. However in daily practice, their high cost, complexity, and need of high-quality images can limit their widespread use.

In the last decade, De Ross et al.⁸ described a useful method of repeated measurements and repeated readings of recorded measurements to reduce variability. In fact, using this technique to evaluate FMD we showed a high correlation between the measurements of the two series, in both groups (Table II). Thus, low intra-day variability was present. The mean diameters of the two successive series in Group A showed similar diameters at baseline (0.352 and 0.353 cm) and after dilation (0.385 and 0.385cm). These values are also similar to those reported in the literature.^{9,12} Actually, Simova et al.¹⁰ observed a high correlation between the diameters observed at baseline in two series performed by the same observer (0.348 and 0.348cm). Thus, the study of FMD has

acceptable reliability when the exams follow a strict, previously established standard protocol and shows homogeneous CV, even among multi-center study samples.²²

In our study, the CV of various measurements ranged between 15.7% and 18.6% (Table II). It is important to note that the CV of the diameter measurements at baseline and after ischemic stimulus shows a wide range of variation in the literature. Our values are higher than those observed by De Ross⁸ for the same procedure but using forearm occlusion, which provides lower vasodilation values. On the other hand, Meirelles et al.⁹ showed that the CV values were close to ours for measurements done in different days.

A very important finding in the present study was the high ICC in both groups at baseline and after the ischemic stimulus (0.990). These results are similar to those observed by Meirelles et al.⁹ who obtained an ICC of 0.968 at baseline and 0.947 after the ischemic stimulus. These coefficients, which express the variability of the measurement process, demonstrate the reliability of the method.

Another interesting finding is that the differences between the absolute dilations at baseline and after the intervention were distributed randomly without significant trends but within clinically acceptable limits of agreement (Figure 2 and 3). A previous study⁹ also demonstrated that these measurements showed no systematic trends and that the differences between them did not have significant relationship with the magnitude of the measurements. These results suggest that only the changes greater than the typical measurement error should be considered clinically significant.

The present study was not designed to evaluate measurement variability, which is a limitation. However, these analyses, using data of patients enrolled in various research protocols conducted in secondary healthcare services, demonstrate that this study can be performed in clinical practice. Another limitation was the impossibility of conducting an inter-observer analysis, for not having in our service another professional trained to perform the test, but, as described above, in our study the error attributable to the operator was responsible for the lowest percentage of total variance. Likewise, other studies in the literature²³ evaluating the effects of drug intervention on FMD have shown percentages at baseline and after dilation supporting our findings in group B.

CONCLUSIONS

Our data showed that the assessment of endothelial function using FMD by a single operator was reliable, and that the operator-attributable error was the least significant component of the variance in the measurement process. We suggest that FMD, performed according to established guidelines, is a reliable, reproducible and consistent diagnostic tool that could be safely implemented in clinical practice.

REFERENCES

1. Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB: Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:304–312.
2. Kasprzak JD, Klosińska M, Drozd J: Clinical aspects of assessment of endothelial function. *Pharmacol Rep* 2006;58 Suppl:33–40.
3. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al: Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948–954.
4. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, et al: Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation* 2003;107:2805–2809.
5. Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2002;106:653–658.
6. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al: Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study. *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circulation* 2009;120:502–509.
7. Deanfield E, Halcox JP, RabelinkTJ: Endothelial function and dysfunction testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285–1295.
8. De Roos NM, Bots ML, Schouten EG, et al: Within-subject variability of flow-mediated vasodilation of the brachial artery in healthy men and women: implications for experimental studies. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(3):401–406.

9. Meirelles CM, Leite SP, Montenegro CAB, et al: Confiabilidade da medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial pela ultra-sonografia. *Arq Bras Cardiol* 2007;89(3):176–183.
10. Simova I, Nossikoff A, Denchev S: Interobserver and intraobserver variability of flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Echocardiography* 2008;25(1):77–83.
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–1115.
12. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, 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 CollCardiol* 2002;39:257–265.
13. McCulloch CE, Searle SR: *Generalized Linear and Mixed Models*. New York, NY: Wiley; 2001.
14. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307–310.
15. Koh KK, Quon MJ, Lee Y, et al: Additive beneficial cardiovascular and metabolic effects of combination therapy with ramipril and candesartan in hypertensive patients. *Eur Heart J* 2007;28:1440–1447.
16. Brook R, Grau M, Kehrer C, et al: Intrasubject variability of radial artery flow-mediated dilatation in healthy subjects and implications for use in prospective clinical trials. *Am J Cardiol* 2005;96(9):1345–1348.
17. Mannion TC, Vita JA, Keaney JF Jr, et al: Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vascular Medicine* 1998;3:263–267.
18. Herrington M, Fan L, Drum M, et al: Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:319–328.

19. Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, et al: Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(3):647–652.
20. Lin HF, Dhindsa MS, Tarumi T, et al: Impact of blood pressure cuff inflation rates on flow-mediated dilatation and contralateral arm response. *J Hum Hypertens* 2012;26(1):35–40.
21. Woodman RJ, Playford DA, Watts GF, et al: Improved analysis of brachial artery ultrasound using a novel edge-detection software system. *J Appl Physiol* 2001;91: 929–937.
22. Ghiadoni I, Faita F, Salvetti M, et al: Assessment of flow-mediated dilation reproducibility: a nationwide multicenter study. *J Hypertens* 2012;30(7):1399–405.
23. Yamanari H, Nakamura K, Miura D, et al: Spironolactone and chlorthalidone in uncontrolled elderly hypertensive patients treated with calcium antagonists and angiotensin II receptor-blocker: effects on endothelial function, inflammation, and oxidative estresse. *Clin Exp Hypertens* 2009;31(7):585–594.

TABLES

Table I. Descriptive statistics of the measures (average, CV, and ICC)

Groups	Parameter	Series 1			Series 2			Total		
		Mean	CV%	ICC	Mean	CV%	ICC	Mean	CV%	ICC
Before intervention Group A (n=101)	BAPRE	0.352	17.10%	0.99	0.353	17.00%	0.99	0.352	17.10%	0.99
	BAPS	0.385	15.80%	0.99	0.385	16.30%	0.99	0.385	16.00%	0.99
	ABS	0.034	52.30%	0.87	0.032	52.20%	0.88	0.033	52.20%	0.87
After intervention Group B (n=31)	BAPRE2	0.325	18.40%	0.99	0.325	18.60%	0.99	0.325	18.40%	0.99
	BAPS2	0.368	16.00%	0.99	0.37	15.70%	0.99	0.369	15.80%	0.99
	ABS2	0.043	34.20%	0.9	0.045	34.40%	0.87	0.044	34.10%	0.9

ICC: intraclass correlation coefficient; BAPRE: brachial artery diameter pre-vasodilation; BAPS: brachial artery diameter after vasodilation; ABS: difference in absolute diameters; BAPRE2: brachial artery diameter vasodilation pre-vasodilation and post-intervention; BAPS2: brachial artery diameter post-vasodilatation and post-intervention; ABS2: difference in absolute diameters, post-vasodilation.2: CV% = the variation coefficient of the measures calculated using the following formula $CV = (SD/average * 100)$

Table II. Variance components in the measurement process (inter-individual variability was not considered)

Exams	Variances	Before intervention	After intervention
		n = 101	n = 31
Pre-occlusion	Operator	1.2%	3.9%
	Series	32.5%	41.1%
	Error	66.3%	55.0%
Post-occlusion	Operator	1.2%	3.9%
	Series	32.7%	21.8%
	Error	66.1%	74.4%

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Flow mediated dilation (%) analysis before and after intervention in two samples of intra-day variability

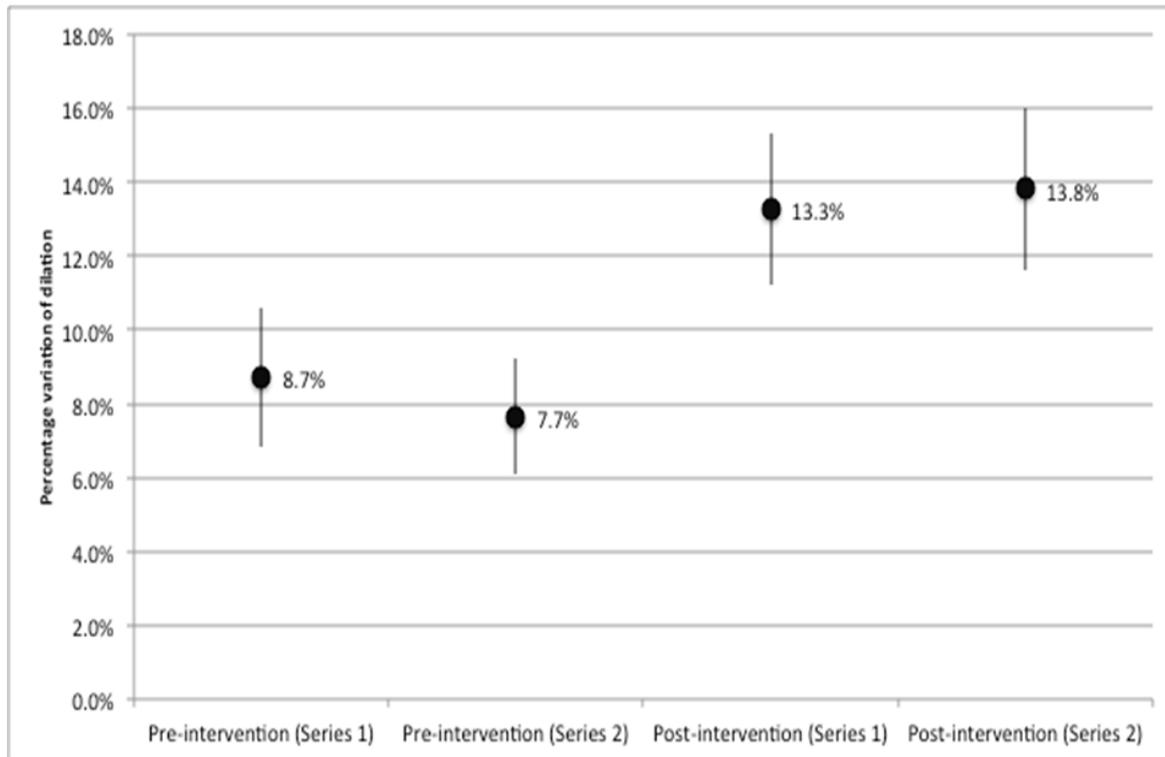


Figure 2. Bland-Altman plots of the absolute dilutions (Group A)

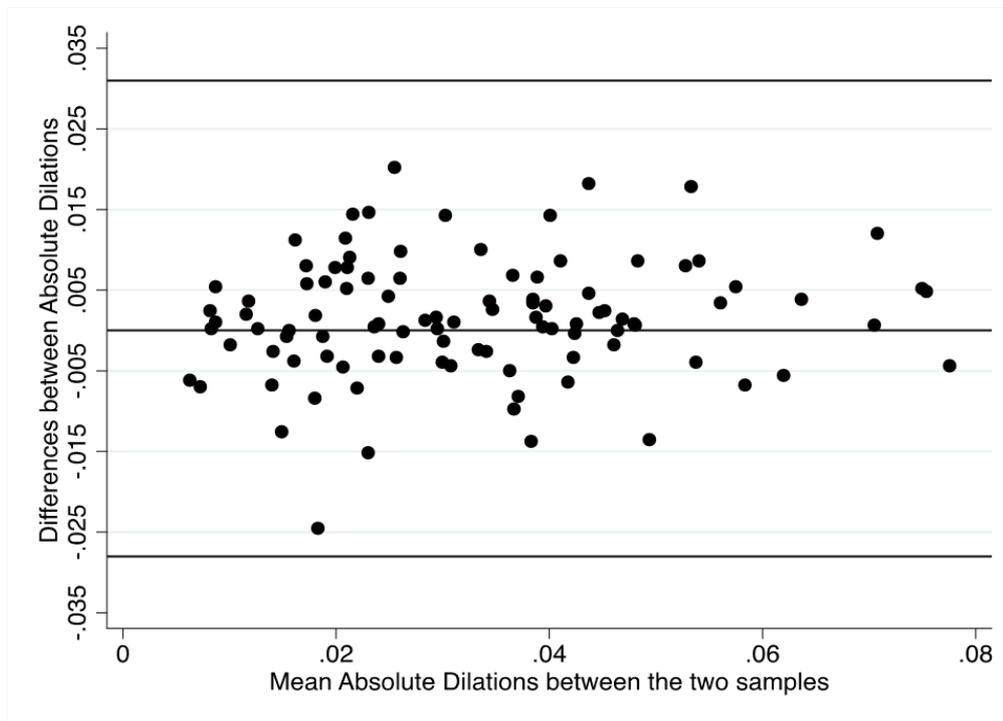
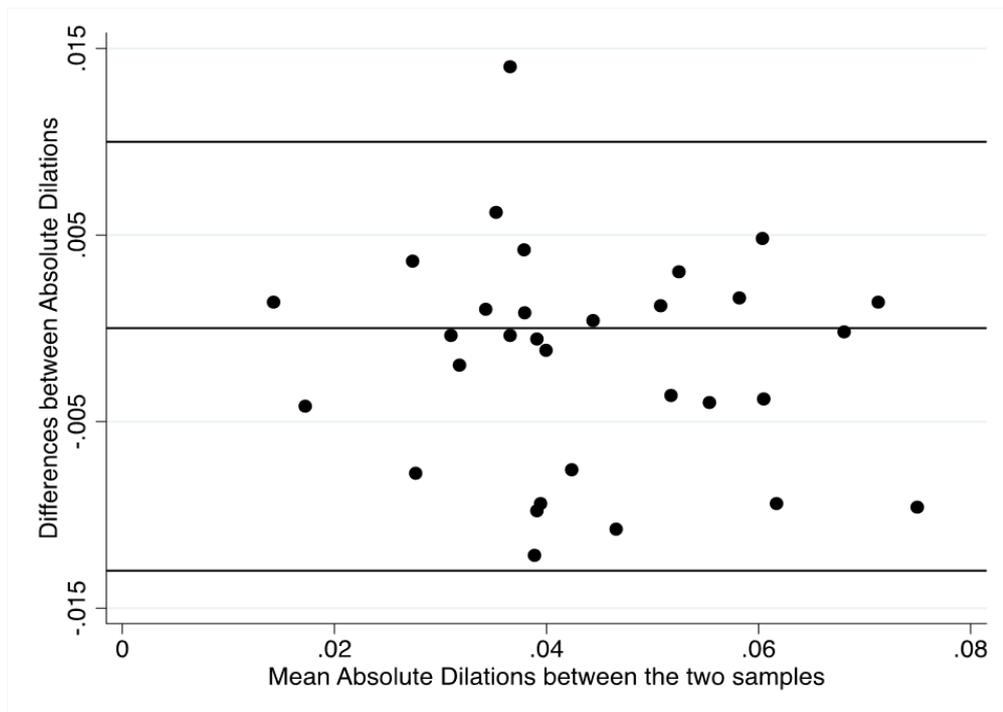


Figure 3. Bland-Altman plots of the absolute dilutions (Group B)



Outros Resultados:

Um quarto artigo com o objetivo de discutir a participação da ALDO, da inflamação e do bloqueio do RMC na função endotelial está em fase final de elaboração. Para esse estudo, foi criado um grupo adicional no qual os pacientes foram alocados para tratamento com AMLO, conforme a ordem de admissão no protocolo de pesquisa, visando determinar se a redução da PA *per se* seria a responsável pela melhora na VDFM. A escolha da AMLO se deveu ao fato de se tratar de um fármaco com pouca atividade mineralocorticoide e metabolicamente neutra. A seguir apresentamos alguns dos principais resultados obtidos.

Quarenta e um indivíduos preencheram os critérios de inclusão e foram alocados em dois grupos sendo 27 no grupo ESPIRO e 14 no grupo AMLO. Os valores dos principais parâmetros basais analisados nestes dois grupos estão expostos na tabela 1.

Tabela 1- Comparação entre as variáveis estudadas na avaliação basal (antes da estratificação)

Parâmetros	Espironolactona (n=27)		Amlodipina (n=14)		Valor de “p” (t)	Valor de “p” (k)	Effect size
	MÉDIA	DP	MÉDIA	DP			
Idade	44	11,1	44,4	11,5	0,915	1	-0,035
Peso	89	10,2	90,7	9,3	0,506	0,586	-0,204
IMC	34	3,7	35,6	2,3	0,095	0,275	-0,427
Glicemia jejum	90	9,9	96,9	10,4	0,033	0,102	-0,733
Glicemia PD	110	23	124,5	38,7	0,196	0,058	-0,627
Insulina	18	24	13,9	6,1	0,404	0,99	0,168
HOMA-IR	4	5,6	3,3	1,4	0,52	0,586	0,129
HOMA β	264	305,1	165,4	99,9	0,122	0,586	0,326
Colesterol total	202	43,6	211,7	46,9	0,53	0,275	-0,214
HDL	44	8,7	46,8	6,6	0,251	0,275	-0,317
LDL	120	37,9	123,6	41	0,778	0,275	-0,096
Triglicérides	183,1	98,2	192,4	115	0,795	0,919	-0,094
CKD-EPI	96,1	19,7	99,1	20,3	0,645	0,99	-0,152
Microalbuminúria	21,3	17	38	37,1	0,11	0,336	-0,981
PCR	6,3	7,5	3,2	2	0,046	0,173	0,412
VDFM	8,5	5,1	13,1	6,1	0,016	0,015	-0,92
PAS 24h	142,4	15,7	148,9	21,2	0,302	0,414	-0,417
PAD 24h	84,4	11,3	89,3	16,4	0,314	0,586	-0,43

IMC: índice de massa corporal; Glicemia PD: glicemia pós Dextrosol; HOMA IR: *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* - Índice de Avaliação Homeostática de Resistência Insulínica; HDL: *High – Density Lipoprotein* – Lipoproteína de Alta Densidade; LDL: *Low-Density Lipoprotein* – Lipoproteína de Baixa Densidade; CPK-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*

Collaboration; Albuminúria (Ln): Albuminúria, expressa em logaritmo; PCR: Proteína C Reativa; VDFM: Vasodilatação fluxo-mediada; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica.

Como este processo inicial de alocação não foi randomizado foi utilizada a técnica do *Propensity Score* (PS) visando controlar os vieses de heterogeneidade entre os grupos (ROSENBAUN e RUBIN, 1983; RUBIN, 2001). Conforme descrito na seção 5.6 (Análise estatística), essa ferramenta consiste na análise da probabilidade estimada de o sujeito pertencer ao grupo tratamento (no nosso, caso a ESPIRO) em função das variáveis para as quais queremos que os grupos sejam comparáveis. Após a análise das variáveis para as quais se deseja obter comparabilidade e a aplicação do procedimento de estratificação, foram obtidos quatro estratos. Os estratos 1 e 4 que representam os extremos de PS, nos quais, provavelmente, ocorreram as maiores diferenças, foram excluídos. Desta forma, foram utilizados para análise apenas os pacientes dos estratos 2 e 3, totalizando 27 indivíduos: 11, no grupo controle (AMLO) e 16, no grupo tratamento (ESPIRO).

Após a estratificação, as médias de idade, para os grupos ESPIRO e AMLO, foram $43,8 \pm 11,1$ e $45,5 \pm 12,6$ anos, respectivamente ($p=0,707$). A média do IMC foi $35,3 \pm 3,3$ e $35,5 \pm 2,6$ kg/m^2 para os grupos ESPIRO e AMLO, respectivamente. Os valores para as diversas variáveis em condições basais obtidos após a estratificação dos grupos e exclusão dos estratos 1 e 4, estão expostos na tabela 2.

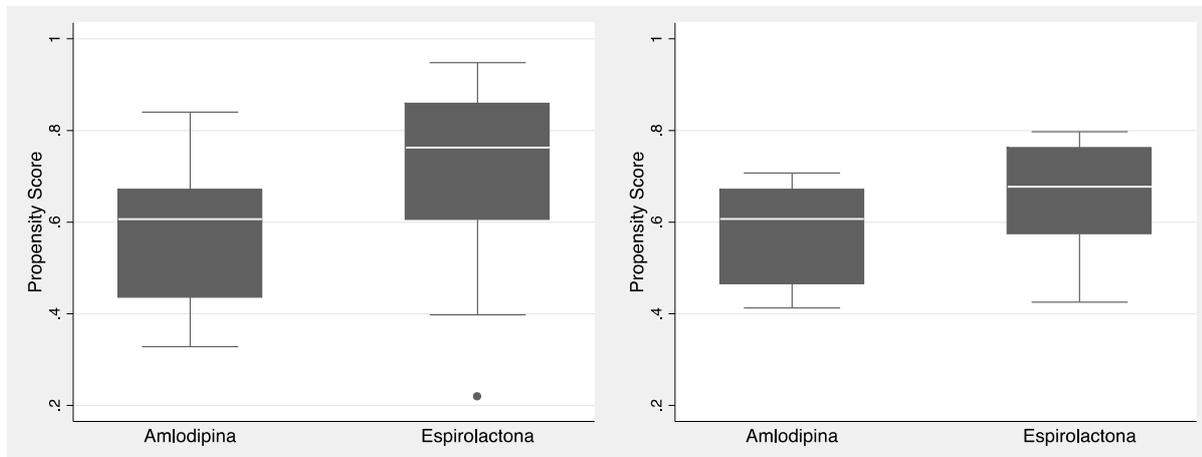
Tabela 2- Comparação das variáveis analisadas na avaliação basal (após estratificação)

Parâmetro	Espironolactona (n=16)		Amlodipina (n=11)		Valor de “p” (t)	Valor de “p” (k)	Effect size
	MÉDIA	DP	MÉDIA	DP			
Idade	43,8	11,1	45,5	12,6	0,707	0,778	-0,156
Peso	90,6	10,3	89,1	8,6	0,686	0,544	0,141
IMC	35,3	3,3	35,5	2,6	0,885	0,66	-0,049
Glicemia jejum	87,9	6,8	96,8	11	0,021	0,086	-1,314
Glicemia PD	106,5	22,3	123,9	41,6	0,202	0,028	-0,781
Insulina	16,6	10,4	13,5	5,9	0,321	0,628	0,299
HOMA-IR	3,6	2,1	3,2	1,3	0,546	0,9	0,187
HOMA β	263,6	230,5	164,1	103,3	0,133	0,264	0,432
Colesterol total	209,1	50,6	215,9	47,1	-0,717	0,398	-0,134
HDL	44,4	8,6	47	7,3	0,388	0,315	-0,304
LDL	124,7	45,6	124,2	44,2	0,977	0,315	0,011
Triglicérides	195	84,8	193,2	115,9	0,964	0,778	0,021
CKD-EPI	100,2	19,2	98,4	22	0,921	0,996	0,095
Microalbuminúria	23,2	18,6	40,7	41,5	0,186	0,264	-0,943
PCR	6,6	8,3	3,4	2,1	0,149	0,315	0,381
VDFM	10	5,9	13,7	6,4	0,123	0,213	-0,636
PAS 24h	146,2	15,1	152,5	20,5	0,38	0,398	-0,415
PAD 24h	87,2	11,1	90,9	17,4	0,522	0,778	-0,336

IMC: índice de massa corporal; Glicemia PD: glicemia pós Dextrosol; HOMA IR: *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* - Índice de Avaliação Homeostática de Resistência Insulínica; HDL: *High – Density Lipoprotein* – Lipoproteína de Alta Densidade; LDL: *Low-Density Lipoprotein* – Lipoproteína de Baixa Densidade; CPK-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; Albuminúria (Ln): Albuminúria, expressa em logaritmo; PCR: Proteína C Reativa; VDFM: Vasodilatação fluxo-mediada; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica.

Após a estratificação observou-se maior homogeneidade da amostra. Quando se comparam os valores da glicemia de jejum, embora se evidencie diferença estatística entre os grupos, do ponto de vista clínico, os valores de $87,9 \pm 6,8$ mg/dL, nos pacientes do grupo ESPIRO e de $96,8 \pm 11,0$ mg/dL, no grupo AMLO não são clinicamente relevantes, pois nenhum dos grupos atinge valores que configurem o diagnóstico de DM2. A homogeneidade entre os grupos está evidenciada na figura 1 que mostra a distribuição dos PS antes e após a estratificação, com a exclusão dos estratos 1 e 4.

Figura 6 - Distribuição dos grupos estudados utilizando-se o *Propensity Scores*



Painel superior: distribuição dos *Propensity Scores* de todos os indivíduos.

Painel inferior: distribuição dos *Propensity Scores* dos indivíduos dos estratos 2 e 3.

Por outro lado, apesar de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre os valores de PCR, as médias são bastante discrepantes entre os grupos, sendo 6.3 ± 7.50 mg/L, no grupo ESPIRO e 3.2 ± 2.0 mg/L, no grupo AMLO (Tabela 2). Além disso, em relação ao exame basal, observou-se aumento de 1,94 mg/L nos valores de PCR, no grupo tratado com a AMLO ($p < 0,01$) enquanto que, no grupo ESPIRO, houve redução de 1,0 mg/L ($p = 0,03$), sugerindo importante melhora no estado inflamatório presente neste grupo de indivíduos com SM, após o bloqueio dos RMC.

Diante destes achados e visando maior homogeneidade da amostra, os níveis de PCR foram utilizados, nos modelos de regressão, para comparação entre os grupos, tendo como ponto de corte o valor de 3,0 mg/L que, na prática clínica, é utilizado como indicativo de inflamação. Após esta nova categorização de ambos os grupos (ESPIRO e AMLO), em indivíduos com maior ou menor nível de inflamação, foi possível detectar comportamentos diferentes, para as diversas variáveis observadas entre os indivíduos dentro de um mesmo grupo.

Dessa forma, observou-se redução de 14,4 mmHg na PAS, nos pacientes ditos não inflamados ($PCR < 3,0$ mg/L) do grupo AMLO enquanto os pacientes inflamados apresentaram ligeira elevação da PAS.

No grupo ESPIRO houve redução da PAS tanto nos pacientes não inflamados (redução de 23,9 mmHg, $p < 0,001$), quanto naqueles inflamados (redução de 7,9 mmHg, $p = 0,08$) porém nestes, sem significância estatística (tabela 3).

Quanto à PAD, observou-se redução nos dois grupos (AMLO e ESPIRO), tanto nos pacientes inflamados quanto nos não inflamados, sendo estatisticamente significativa apenas nos pacientes não inflamados. No entanto, a redução da PAD foi maior no grupo ESPIRO quando comparado ao grupo AMLO ($p < 0,01$) (tabela 3).

Tabela 3 - Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para pressão arterial (em mmHg).

Valores de pressão arterial	Categorias	Diferença	Valor de “p”	[Intervalo de confiança (95%)]
PAS	Amlo não inflamado	-14,4	0,01	-25,83 a -2,89
	Amlo inflamado	1,7	0,78	-9,89 a 13,24
	Espiro não inflamado	-23,9	0,00	-34,85 a -13,11
	Espiro inflamado	-7,9	0,08	-16,90 a 1,01
PAD	Amlo não inflamado	-9,6	0,01	-16,97 a -2,21
	Amlo inflamado	-1,4	0,70	-8,82 a 5,95
	Espiro não inflamado	-12,8	0,00	-19,82 a -5,87
	Espiro inflamado	-4,7	0,11	-10,43 a 1,07

Diferença: diferença valor final – basal; AMLO: amlodipina; ESPIRO: espironolactona
 Não inflamado = PCR < 3,0 mg/L

Uma observação interessante foi que, em ambos os grupos, a redução da PAS e da PAD ocorreu de maneira mais significativa nos pacientes classificados como não inflamados. Todavia, a redução da massa ventricular esquerda somente alcançou significância estatística nos pacientes do grupo ESPIRO conforme pode ser visto na tabela 4.

Tabela 4 – Diferenças (Final – Basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para massa ventricular esquerda (g)

MASSA DE VE (g)	Categorias	Diferença	Valor “p”	Intervalo de confiança (95%)
AMLO	Não inflamado	-0,55	0,93	-12,21 a 11,11
	Inflamado	-1,45	0,81	-13,28 a 10,39
ESPIRO	Não inflamado	-15,15	0,01	-26,57 a -3,73
	Inflamado	-16,05	0,00	-25,65 a -6,44

Diferença: diferença valor final – basal; AMLO: amlodipina; ESPIRO: espironolactona
 Não inflamado = PCR < 3,0 mg/L

Com relação à VDFM observou-se comportamento diverso entre os dois grupos. No grupo ESPIRO houve melhora significativa (aumento de 5,2%) da VDFM tanto nos pacientes inflamados ($p < 0,001$) quanto naqueles não inflamados (aumento de 4,3%, $p = 0,02$). Ao contrário, no grupo AMLO, houve piora na VDFM tanto nos pacientes não inflamados (redução de 4,6%, $p = 0,03$), quanto nos inflamados (redução de 3,7%, $p = 0,06$) (tabela 5).

Tabela 5 – Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para vasodilatação fluxo-mediada (%)

VDFM (%)	Categorias	Diferença	Valor “p”	Intervalo de confiança (95%)
AMLO	Não inflamado	-4,6	0,03	-8,71 a -0,49
	Inflamado	-3,7	0,06	-7,59 a 0,20
ESPIRO	Não inflamado	4,3	0,02	0,57 a 8,08
	Inflamado	5,2	0,00	2,00 a 8,46

Diferença: diferença valor final – basal; AMLO: amlodipina; ESPIRO: espironolactona
 Não inflamado = PCR < 3,0 mg/L

Em relação à albuminúria, cabe ressaltar as diferentes respostas ao tratamento entre os grupos ESPIRO e AMLO. Enquanto no grupo ESPIRO observou-se queda significativa de albuminúria tanto nos pacientes inflamados (11,9 mg/24h, $p = 0,02$) quanto naqueles não inflamados (17,2 mg/24h, $p < 0,01$), no grupo AMLO houve apenas discreta redução entre os pacientes não inflamados (5,1 mg/24h, $p = 0,39$), e ligeiro aumento entre os inflamados (0,07 mg/24h, $p = 0,99$). Estes dados corroboram papel favorável do bloqueio dos RMC na melhora da função endotelial e redução da excreção urinária de albumina.

Tabela 6 – Diferenças (Final – Basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para relação albuminúria/creatinúria expressa em escala logarítmica

<i>Ln</i> RELAÇÃO CREATININA/ALBUMINA	Categorias	Diferença	Valor “p”	Intervalo de confiança (95%)
AMLO	Não inflamado	-5,1	0,39	-16,80 a 6,56
	Inflamado	0,07	0,99	-11,78 a 11,93
ESPIRO	Não inflamado	-17,2	0,00	-28,09 a -6,24
	Inflamado	-11,9	0,02	-21,71 a -2,23

Diferença: diferença valor final – basal; AMLO: amlodipina; ESPIRO: espironolactona
 Não inflamado = PCR < 3,0 mg/L

Merece também destaque o comportamento do colesterol HDL em ambos os grupos. No grupo ESPIRO, observou-se melhora significativa, tanto nos pacientes inflamados (aumento de 4,4 mg/dL, $p < 0,01$) quanto naqueles não inflamados (aumento de 5,3 mg/dL, $p < 0,01$). Em contrapartida, no grupo AMLO, observou-se apenas discreta melhora, tanto nos pacientes inflamados (aumento de 1,9 mg/dL, $p = 0,320$) quanto naqueles não inflamados (aumento de 2,8 mg/dL, $p = 0,12$) (tabela 7)

Tabela 7 – Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para níveis de colesterol HDL (mg/dL)

COLESTEROL HDL (mg/dL)	Categorias	Diferença	Valor “p”	Intervalo de confiança (95%)
AMLO	Não inflamado	2,8	0,12	-0,75 a 6,40
	Inflamado	1,9	0,32	-1,78 a 5,49
ESPIRO	Não inflamado	5,3	0,00	1,85 a 8,82
	Inflamado	4,4	0,00	1,50 a 7,23

Diferença: diferença valor final – basal; AMLO: amlodipina; ESPIRO: espironolactona
 Não inflamado = PCR < 3,0 mg/L

Os valores dos demais parâmetros estudados (com seus respectivos intervalos de confiança) nos modelos de regressão, quando analisados sob a ótica da presença ou não de inflamação podem ser vistos nas tabelas no Anexo B.

7. CONCLUSÕES

No presente estudo o bloqueio do RMC em hipertensos com SM, melhorou a função endotelial e reduziu a pressão arterial, com impacto favorável sobre marcadores metabólicos, inflamatórios e na excreção urinária de albumina. Estes achados apontam para o bloqueio dos RMC como uma nova opção no tratamento da HA em indivíduos com SM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDOUL M et al. Increased aldosterone in patients with metabolic syndrome; an additional risk factor. **Journal of Diabetes Research & Clinical Metabolism**: 2-17; 2013,
- ALBERTI KG, ZIMMET PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med** 15:539–553, 1998.
- ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med** 23:469–480, 2006.
- ALBRINK MJ, KRAUSS RM, LINDGREN FT et al. Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in a normal population. **Lipids** 15:668–76, 1980.
- ALLISON, David B. et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 286, n. 16, p. 1530-1538, out. 1999. Disponível em: <http://jama.ama-assn.org/content/282/16/1530.full.pdf+html>. Acesso em: 11 jun. 2010.
- AL-QAISI M, et al. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. **Vasc Health and risk management** 4(3):647-652;2008.
- ANDERSON, Erling et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilatation in normal humans. **Journal of Clinic Investigation**, New York, v. 87, n. 6, p. 2246-2252, jun. 1991. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC296986/pdf/jcinvest00078-0378.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2010.
- APPEL LJ, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. **N Engl J Med**. Apr 17; 336 (16):1117-24,1997.
- BALKAU B, CHARLES MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabet Med** 16:442–443, 1999.
- BLAND J.M., ALTMAN D.G. "Statistic Notes: Regression towards the mean". **British Medical Journal** 308 (6942): 1499; 1994.
- BOCHUD, Murielle et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. **Hypertension**, Dallas, v. 48, n. 2, p. 239-245, ago. 2006. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/48/2/239>. Acesso em: 16 ago. 2010.
- BOTS, Michel L. et al. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. **European Heart Journal**, London, v. 26, n. 4, p. 363-368, fev. 2005. Disponível em: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/26/4/363.full.pdf+html>. Acesso em: 12 mar. 2010.
- BRIET Marie, SCHIFFRIN Ernesto L. The role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome. **Curr Hypertens Rep** 13:163-172, 2011.

BROWN, Nancy J. Aldosterone and vascular inflammation. **Hypertension**, Dallas, v. 51, n. 2, p. 161-167, fev. 2008. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/51/2/161>. Acesso em: 29 jan. 2010.

CALLE, Eugenia E. et al. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. **New England Journal of Medicine**, Boston, vol. 341, n. 15, p. 1097-1105, out. 1999. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199910073411501>. Acesso em: 22 mai. 2010.

CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

CELERMAJER DS, SORENSEN KE, GOOCH VM, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**. V. 30, P. 1111-1115; 1992.

CHUDEK, Jerzy; WIECEK, Andrzej. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. **Pharmacological Reports**, Krakow, v. 57, suppl. 81-88, 2006. Disponível em: http://rabbit.if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2006/s_81.pdf. Acesso em: 26 abr. 2010.

CHUN, Tae-Yon; BLOEM, Laura J.; PRATT, J. Howard. Aldosterone inhibits inducible nitric oxide synthase in neonatal rat cardiomyocytes. **Endocrinology**, Baltimore, v. 144, n. 5, p. 1712-1717, mai. 2003. Disponível em: <http://endo.endojournals.org/cgi/reprint/144/5/1712>. Acesso em: 20 abr. 2010.

CORRETTI, Mary C. 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. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 39, n. 2, p. 257-265, jan. 2002. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T18-44VDM75-D-9&_cdi=4884&_user=686369&_pii=S0735109701017466&_origin=gateway&_coverDate=01%2F16%2F2002&_sk=999609997&view=c&wchp=dGLzVlz-zSkzk&md5=44c462b66ce1cc9d1a3697ddd0b00675&ie=/sdarticle.pdf. Acesso em: 18 jan. 2010.

COSSON, Emmanuel et al. Impaired coronary endothelium-dependent vasodilatation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiographically normal coronary arteries. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 29, n. 1, p. 107-112, jan. 2006. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/29/1/107.full.pdf+html>.

COSTA, Juvenal Soares Dias da et al. Cost-effectiveness of hypertension treatment: a population-based study. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 120, n. 4, p. 100-104, jun. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/spmj/v120n4/a02v1204.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2010.

COSTA, Mônica Barros et al. Aldosterone antagonist decreases blood pressure and improves metabolic parameters in obese patients with the metabolic syndrome. **Journal of Clinical Hypertension**, New York, v. 12, n. 9, p. 754, set. 2010.

DAVY, Kevin P.; HALL, Jonh E. Obesity and hypertension: two epidemics or one? **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v.

286, n. 5, p. R803-R813, mai. 2004. Disponível em: <http://ajpregu.physiology.org/content/286/5/R803.full.pdf+html>. Acesso em: 22 out. 2010.

de PAULA, Rogério Baumgratz de et al. Obesidade e doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 158-164, set. 2006. Disponível em: http://www.jbn.org.br/detalhe_artigo.asp?id=224. Acesso em: 10 jan. 2011.

de PAULA, Rogério Baumgratz de; SILVA, Alexandre A. da; HALL, John E. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 43, n. 1, p. 41-7, jan. 2004. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/43/1/41>. Acesso em: 07 nov. 2010.

DEANFIELD JE. et al. Endothelial Function and Dysfunction Testing and Clinical Relevance. **Circulation** 115:1285-1295, 2007.

DESPRES JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. **Nutrition** 9:452-459, 1993.

DOUGLAS, Pamela S. et al. Echocardiographic Imaging in Clinical Trials: American Society of Echocardiography Standards for Echocardiography Core Laboratories. **Journal of the American Society of Echocardiography**, St. Louis, v. 22, n. 7, p. 755-765, jul. 2009. Disponível em: <http://www.ecocardionet.com/artigo7.pdf>. Acesso em: 05 fev. 2010.

DUNCAN, Bruce B. et al. Fibrinogen, Other Putative Markers of Inflammation, and Weight Gain in Middle-aged Adults: The ARIC Study. **Obesity research** / North American Association for the Study of Obesity, [Baton Rouge], v. 8, n. 4, p. 279-286, Jul. 2000.

ERHART-BORNSTEIN M et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid releasing Factors. **PNAS** 25,100 (24):14211-14216;2003.

ENGELI, Stefan et al. Weight loss and renin-angiotensin-aldosterone system. **Hypertension**, Dallas, v. 45, n. 3, p. 356-362, mar. 2005. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/45/3/356>. Acesso em: 02 fev. 2010.

FARQUHARSON, Colin A. J.; STRUTHERS, Allan D. Spirolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. **Circulation**, Dallas, v. 101, n. 6, p. 594-597, fev. 2000. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/101/6/594>. Acesso em: 08 abr. 2010.

FARQUHARSON, Colin A. J.; STRUTHERS, Allan D. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. **Clinical Science**, Oxford, v. 103, n. 4, p. 425-431, out. 2002. Disponível em: <http://www.clinsci.org/cs/103/0425/1030425.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2010.

FERRANINI, Eleuterio et al. Insulin resistance in essential hypertension. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 317, n. 6, p. 350-357, ago. 1987.

FESTA, Andreas et al. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS): Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome. **Circulation**/ American Health Association, Dallas, v. 102, n. 1, p. 42-47. Jul. 2000.

FIEBELER, Anette et al. Mineralocorticoid receptor affects AP-1 and nuclear factor-kappaB activation in angiotensin II-induced cardiac injury. **Hypertension**, Dallas, v. 37, n. 2, p. 787-793, fev. 2001. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/37/2/787>. Acesso em: 07 fev. 2010.

FINKELSTEIN Eric A, et al. Estimates Annual Medical Spending Attributable To Obesity: Payer-And Service-Specific. **Health Affairs**, 28, no.5 (2009):w822-w831

FLACK, John M. et al. Cardiovascular disease costs associated with uncontrolled hypertension. **Managed Care Interface**, Broxville, v. 15, n. 11, p. 28-36, nov. 2002.

FLEGAL, Katherine M. et al. Prevalence and trends on obesity among US adults, 1999-2000. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 288, n. 14, p. 1723-1727, out. 2002. Disponível em: <http://jama.ama-assn.org/content/288/14/1723.full.pdf+html>. Acesso em: 15 fev. 2010.

FORD, Earl S.; GILES, Wayne H.; DIETZ, William H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 287, n. 3, p. 356-359, jan. 2002. Disponível em: <http://jama.ama-assn.org/content/287/3/356.full.pdf+html>. Acesso em: 08 abr. 2010.

FURUHASHI, Masato et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 42, n. 1, p. 76-81, jul. 2003. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/42/1/76>. Acesso em: 20 jul. 2010.

GAMI, Apoor S. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Journal of American College of Cardiology**, New York, v. 49, n. 4, p. 403-414, jan. 2007. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T18-4MT5563-4-H&_cdi=4884&_user=686369&_pii=S0735109706026581&_origin=gateway&_coverDate=01%2F30%2F2007&_sk=999509995&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkzV&md5=899f69f6c5626220610300b47dcd51dd&ie=/sdarticle.pdf. Acesso em: 22 jan. 2010.

GARRISON, Robert J. et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. **Preventive Medicine**, New York, v. 16, n. 2, p. 234-51, mar. 1987.

GHIADONI L, et al. Different Effect of Antihypertensive Drugs on Conduit Artery Endothelial Function. **Hypertension**. 41:1281-1286; 2003.

GILES TD, SANDER GE. Pathophysiologic, diagnostic, and therapeutic aspects of the metabolic syndrome. **J Clin Hypertens (Greenwich)**.7(11):669-678; 2005.

GOODFIREND Theodore L. BALL Dennis L., EGANN Brent M. et al. Epoxy-Keto Derivative of Linoleic Acid Stimulates Aldosterone Secretion **Hypertension** 43[part 2]:358-363, 2004.

GUO C, et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. **Circulation** Apr 29;117(17):2253-61,2008. doi: 10.1161

GUZIK, TJ.; MANGALAT, D; KORBUT, R. Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function. **Journal of Physiology and Pharmacology**, Krakow, v. 57, n. 4, p. 505-528, dez. 2006. Disponível em: <http://www.ysonut.fr/pdf/Ysodoc/D090303.pdf>. Acesso em: 30 out. 2010.

GUZIK, Tomasz J. et al. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: Role in vascular inflammation and dysfunction. **Journal of Physiology and Pharmacology**, Krakow, v. 58, n. 4, p. 591.610, dez. 2007. Disponível em: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_07/pdf/591_12_07_article.pdf. Acesso em: 15 mai. 2010.

HALCOX JPJ, Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction. **Circulation** 106:653–658; 2002.

HALL, John E. Hyperinsulinemia: a link between obesity and hypertension? **Kidney International**, New York, v. 43, n. 6, p. 1402-1417, jun. 1993. Disponível em: <http://www.nature.com/ki/journal/v43/n6/pdf/ki1993197a.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2010.

HALL, Jonh E. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. **Hypertension**, Dallas, v. 23, n. 3, p. 381-394, mar. 1994. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/23/3/381>. Acesso em: 15 fev. 2010.

HALL, John E. et al. Role of renin-angiotensin system in obesity hypertension. **Circulation**, Dallas, v. 96, p. I-33, 1997.

HALL, John E.; BRANDS, Michael W.; HENEGAR, Jeffrey R. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 892, n.1, p. 91-107, fev. 1999. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07788.x/pdf>. Acesso em: 27 jan. 2010.

HALL, Jonh E. The kidney, hypertension and obesity. **Hypertension**, Dallas, v. 41, n. 3, p. 625-633, mar. 2003. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/41/3/625>. Acesso em: 18 nov. 2010.

HIROOKA Y, et al. Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative estresse after one year follow-up in patients with essential hypertension. **Clin Exp Hypertens**.30(3):267-76; 2008.

HU, Gang et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 164, n. 10, p. 1066-1076, mai. 2004. Disponível em: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/164/10/1066>. Acesso em: 16 ago. 2010.

HUNLEY, Tracy Ea; MA, Li-Junb; KON, Valentina. Scope and mechanisms of obesity-related renal disease. **Current Opinion Nephrology and Hypertension**, Philadelphia, v. 19, n. 3, p. 227-234, mai. 2010.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de orçamentos familiares 2002-2003**. IBGE, Rio de Janeiro, p. 80, 2004. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 10 dez. 2010.

INGELSSON E, Pencina MJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Lanier KJ, Jacques PF, Fox CS, Meigs JB, Levy D, Larson MG, Selhub J, D'Agostino RB Sr, Wang TJ, Vasan RS. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. **Circulation** Aug 28;116(9):984-92, 2007.

INOUE, Teruo et al. Flow-mediated vasodilatation as a diagnostic modality for vascular failure. **Hypertension Research**, Toyonaka, v. 31, n. 12, p. 2105-2113, dez.2008.

International Obesity Task Force. <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic>. Acesso em: 11 Fev 2013.

JUNQUEIRA, Adriana Silva Monteiro; ROMÊO-FILHO, Luiz José Martins; JUNQUEIRA, Camillo de Léllis Carneiro. Avaliação do Grau de Inflamação Vascular em Pacientes com Síndrome Metabólica. **Arq Bras Cardiol**.93,(4): 360-366, 2009.

KAHN R, BUSE J, FERRANNINI E, STERN M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care** 28:2289–2304, 2005.

KASPRZAK J, KLOSINSKA M, DROZDZ J. Clinical aspects of assessment of endothelial Function. **Pharmacological Reports** 58, suppl. 33-40; 2006.

KEARNEY, Patricia M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **Lancet**, London, v. 365, n. 9455, p. 217-223, jan. 2005. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T1B-4F7Y352-111&_cdi=4886&_user=686369&_pii=S0140673605177411&_origin=gateway&_coverDate=01%2F15%2F2005&_sk=996340544&view=c&wchp=dGLbVzW-zSkzS&md5=2b439d2bd6412e7c54b7f841b3e9e189&ie=/sdarticle.pdf. Acesso em: 10 dez. 2010.

KRUG Alexander W, VLEUGELS K, SCHINNER S, et al. Human adipocytes induce an ERK1/2 MAP kinases-mediated upregulation of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and an angiotensin II — sensitization in human adrenocortical cells. **International Journal of Obesity** 31, 1605–1616; 2007.

KRUG, Alexander W.; EHRHART-BORNSTEIN, Monika. Aldosterone and metabolic syndrome: Is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor?

- Hypertension**, Dallas, v. 51, n. 5, p. 1252-1258, mai. 2008. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/51/5/1252>. Acesso em: 14 set. 2010.
- LANDSBERG L et al. Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment—A Position Paper of the The Obesity Society and the American Society of Hypertension. **Obesity** 21, 8-24; 2013.
- LEVEY AS et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) **Ann Intern Med.** 5; 150(9): 604–612; 2009.
- MANCIA G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. **Acta Diabetol.** 42(suppl1):S17-S25, 2005.
- MASSIÉRA, Florence et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. **FASEB Journal**, Bethesda, v. 15, n. 14, p. 2727-2729, dez. 2001. Disponível em: <http://www.fasebj.org/content/15/14/2727.full.pdf+html>. Acesso em: 29 jan. 2010.
- MEIRELLES, Cláudia de Mello et al. Confiabilidade da medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial pela ultra-sonografia. **Arq Bras Cardiol** 89,(3):176-183. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v89n3/a06v89n3.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2010.
- MEYERS, Melissa R.; GOCKE, Noyan. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. **Current Opinion Endocrinology, Diabetes and Obesity**, London, v. 14, n. 5, p. 365-369, out. 2007.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2011: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Brasília, 2012.
- MIZUNO, H. C. **O custo da obesidade no Brasil: A importância da avaliação econômica na tomada de decisão em políticas públicas de prevenção em saúde**. Universidade de São Paulo, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Bacharelado em Gestão de Políticas Públicas. 2010
- MOHLER ER 3rd, Herrington D, Ouyang P, Mangano C, Ritter S, Davis P, Purkayastha D, Gatlin M, Vogel RA; EXPLORE Investigators. A randomized, double-blind trial comparing the effects of amlodipine besylate/benazepril HCl vs amlodipine on endothelial function and blood pressure. **J Clin Hypertens** (Greenwich). Oct;8(10):692-8, 2006.
- MOKDAD, Ali H. et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 282, n. 16, p. 1519-1522, out. 1999. Disponível em: <http://jama.ama-assn.org/content/282/16/1519.full.pdf+html>. Acesso em: 18 nov. 2010.
- MOKDAD, Ali H. et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 286, n. 10, p. 1195-1200, set. 2001. Disponível em: <http://jama.ama-assn.org/content/286/10/1195.full.pdf+html>. Acesso em: 11 jun. 2010.

MOTTILLO, Salvatore et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. **Journal of American College of Cardiology**, New, York, v. 56, n. 14, p. 1113-1132, set. 2010. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T18-512K7MS-5-4&_cdi=4884&_user=686369&_pii=S0735109710026380&_origin=gateway&_coverDate=09%2F28%2F2010&_sk=999439985&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkWA&md5=17b244649bba53fab7caa266dcf28b45&ie=/sdarticle.pdf. Acesso em: 10 jan. 2010.

MUST, Aviva et al. The disease burden associated with overweight and obesity. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 282, n. 16, p. 1523-1529, out. 1999. Disponível em: <http://jama.ama-assn.org/content/282/16/1523.full.pdf+html>. Acesso em: 22 mai. 2010.

NAGATA, Daisuke et al. Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity. **Hypertension**, Dallas, v. 48, n. 1, p. 165-171, jul. 2006. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/48/1/165>. Acesso em: 20 abr. 2010.

NCEP. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, Dallas, v. 106, n. 02-5215, p. 3143-3421, set. 2002. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/106/25/3143.pdf>. Acesso em: 05 fev. 2010.

NCHS Data Brief. Prevalence of Obesity in the United States, 2009–2010
Cynthia L. Ogden, Ph.D.; Margaret D. Carroll, M.S.P.H.; Brian K. Kit, M.D., M.P.H.;
and Katherine M. Flegal, Ph.D. No. 82 ■ January 2012

NISHIZAKA Mari K. et al. Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism. **Circulation**, Dallas, n. 109, p. 2857-2861, jun 2004.

NITTA, Kosaku. Possible link between metabolic syndrome and chronic kidney disease in the development of cardiovascular disease. **Cardiology Research and Practice**, London, v. 2001, p. 1-7, out. 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2952942/pdf/CRP2011-963517.pdf>. Acesso em: 30 out. 2010.

OBERLEITHNER, Hans, et al. Human endothelium: target for aldosterone. **Hypertension**, Dallas, v. 43, n. 5, p. 952-956, mai. 2004. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/43/5/952>. Acesso em: 28 abril 2010.

OGDEN, Cynthia L. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 295, n. 13, p. 1549-1555, abr. 2006. Disponível em: <http://jama.ama-assn.org/content/295/13/1549.full.pdf+html>. Acesso em: 22 mai. 2010.

POIRIER, Paul et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Dallas, v. 26, n. 5, p. 968-

976, maio 2006. Disponível em: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/reprint/26/5/968>. Acesso em: 15 mai. 2010.

PRATT, J. Howard et al. Serum angiotensinogen concentration in relation to gonadal hormones, body size, and genotype in growing young people. **Hypertension**, Dallas, v. 32, n. 5, p. 875-879, nov. 1998. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/32/5/875>. Acesso em: 14 set. 2010.

QUASCHNING, Thomas et al. Aldosterone receptor antagonism normalizes vascular function in liquorice-induced. **Hypertension**, Dallas, v. 37, n. 2, p. 801-805, fev. 2001. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/37/2/801>. Acesso em: 22 jan. 2010.

RAHMOUNI, Kamal et al. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. **Hypertension**, Dallas, v. 45, n. 1, p. 9-14, jan. 2005. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/45/1/9>. Acesso em: 16 jan. 2011.

REAVEN, Gerald M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, New York, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, dez. 1988.

REDON, Josep et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. **Journal of Hypertension**, London, v. 27, n. 3, p. 441-451, mar. 2009.

REISEN, Efrain et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients. **Hypertension**, Dallas, v. 30, n. 1, p. 140-145, jul. 1997. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/30/1/140>. Acesso em: 28 abr. 2010.

ROBLES, Rafael Garcia et al. Effects of captopril on sympathetic activity, lipid and carbohydrate metabolism in a model of obesity-induced hypertension in dogs. **American Journal of Hypertension**, New York, v. 6, n. 12, p. 1009-1019, dez. 1993.

ROCCHINI, Albert P. et al. Pathogenesis of weight-related changes in blood pressure in dogs. **Hypertension**, Dallas, v. 13, n. 6, p. 922-928, jun. 1989. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/13/6/922>. Acesso em: 16 out. 2010.

ROCHA, Ricardo et al. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. **Hypertension**, Dallas, v. 31, n. 1, p. 451-458, jan. 1998. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/31/1/451>. Acesso em: 22 jan. 2010.

ROCHA, Ricardo et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. **Endocrinology**, Baltimore, v. 141, n. 10, p. 3871-3878, out. 2000. Disponível em: <http://endo.endojournals.org/cgi/reprint/141/10/3871>. Acesso em: 18 fev. 2010.

ROCHA, Ricardo et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. **American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 283, n. 5, p. H1802-H1810, nov. 2002. Disponível em: <http://ajpheart.physiology.org/content/283/5/H1802.full.pdf+html>. Acesso em: 15 mar. 2010.

ROSA, Eduardo Cantoni et al. Obesidade visceral, hipertensão arterial e risco cardio-renal: Uma revisão. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 196-

204, abr. 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abem/v49n2/a05v4_9n2.pdf. Acesso em: 15 out. 2010.

ROSENBAUM, P.; RUBIN, D. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects, **Biometrika** 70(1):41-55;1983.

RUBIN, D. Using Propensity Scores to Help Design Observational Studies: Application to the Tobacco Litigation, **Health Services & Outcomes Research Methodology** 2:169–188; 2001.

SARZANI, Ricardo, et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. **Journal of Hypertension**, London v. 26, n. 5, 831-843, may 2008.

SCHIFFRIN EL. Effects of Aldosterone on the Vasculature. **Hypertension** 47;312-318;2006.

SCHORR, Ulrike et al. Relationship between angiotensinogen, leptin and blood pressure levels in young normotensive men. **Journal of Hypertension**, London, v. 16, n. 10, 1475-1480, out. 1998.

SCHRIER, Robert W.; MASOUMI, Amirali; ELHASSAN, Elwaleed. Aldosterone: Role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 5, n. 6, p. 1132-1140, jun. 2010.

SEGURA Julian, RUILOPE, Luis M. Antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome. **Curr Opin Nephrol Hypertens** 15:493–497. 2006.

SHARMA AM, ENGELI S. The role of renin-angiotensin system blockade in the management of hypertension associated with the cardiometabolic syndrome. **J Cardiometab Syndr**. 1:29-35; 2006.

SHERRER, Urs; OWLYA, Reza; TRUEB, Lionel. Sympathetic nerve activity before and after resection of an insulinoma. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 335, n. 16, p. 1240-1242, out. 1996. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199610173351617>. Acesso em: 07 abr. 2010.

SIMOVA, Iana; NOSSIKOFF, Alexander; DENCHEY, Stefan. Interobserver and intraobserver variability of flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. **Echocardiography**, Armonk, v. 25, n. 1, p. 77-79, jan. 2008. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8175.2007.00552.x/pdf>. Acesso em: 15 out. 2010.

Sociedade Brasileira de Cardiologia - I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq Bras Cardiol** - Volume 84, Suplemento I, Abril 2005.

Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol** 2010; 95(1 supl.1): 1-51

Sociedade Brasileira de Cardiologia - V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA V) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão

Arterial (MRPA III). Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. **Arq Bras Cardiol** ; 97(3 Supl 3):1-24; 2011.

SOUZA F, et al. Efficacy of Spironolactone Therapy in Patients With True Resistant Hypertension. **Hypertension**.;55:00-00; 2010.

SOWERS, James R.; WHALEY-CONNEL, Adam; EPSTEIN, Murray. The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 150, n. 2, p. 776-783, jun. 2009.

STAMLER, Jeremiah. Epidemic obesity in the United States. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 153, n. 9, p. 1040-1044, mai. 1993.

STANLER, Rose M. A. et al. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 240, n. 15, p. 1607-1610, out. 1978. Disponível em: <http://jama.ama-assn.org/content/240/15/1607.full.pdf+html>. Acesso em: 28 jan. 2010.

STUART, E.A. Matching Methods for Causal Inference: A Review and a Look Forward. **Statistical Science**, 25(1), 1–21; 2010.

SUWAIDI JA, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. **Circulation**. 101:948-954;2000.

TARGONSKI PV. Et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. **Circulation**,107:2805-2809;2003.

TADDEI S, et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. **Drugs**. 62:265–284; 2002.

TIROSH Almir, GARG Rajesh, ADLER Galil K. Mineralocorticoid antagonists and the Metabolic Syndrome. **Curr Hypertens Rep** 12(4):252-257;2010.

TSUCHIYA, Kyoichiro; YOSHIMOTO, Takanobu; HIRATA, Yukio. Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure. **Endocrine Journal**, Tokyo, v. 56, n. 4, p. 553-59, ago. 2009.

UMEMURA, Satoshi et al. Plasma angiotensinogen concentrations in obese patients. **American Journal of Hypertension**, New York, v. 10, n. 6, p. 629-633, jun. 1997.

VITA, Joseph A.; KEANEY, John F. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? **Circulation**, Dallas, v. 106, n. 6, p. 640-642, ago. 2002. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/106/6/640>. Acesso em: 05 fev. 2010.

VRIESE, An S. de et al. Endothelial dysfunction in diabetes. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 130, n. 5, p. 963-974, jul. 2000. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/sj.bjp.0703393/pdf>. Acesso em: 26 fev. 2010.

WAGH.A, STONE NJ. Treatment of metabolic syndrome. **Expert Rev Cardiovasc Ther.** 2(2):213-228; 2004.

WHALEY-CONNEL, Adam; JOHNSON, Megan S.; SOWERS, James R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. **Progr cardiov dis**, 52,(5):. 401-409, mar. 2010.

WHALEY-CONNEL A, SOWERS JR. Oxidative Estresse in the Cardiorenal Metabolic Syndrome **Curr Hypertens Rep** 14:360–365;2012.

WHELTON Paul K.; HE, Jiang; MUNTNER, Paul. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in North America, North Africa and Asia. **Journal of Human Hypertension**, Houndmills, v. 18, n. 8, p. 545-51, ago. 2004. Disponível em: <http://www.nature.com/jhh/journal/v18/n8/pdf/1001701a.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2010.

WHO. World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic – report of a WHO consultation.** World Health Organ Technical Report Service, v. 894, p. 1-253, 2000. WHO. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. World Health Organization: Geneva; 1998. Disponível em: <http://www.atividadefisica.pro.br/artigos/WHO/obesity.pdf>. Acesso em: 25 set. 2010.

YEBOAH J, FOLSON AR, BURGE GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Circulation** 120:502-509; 2009.

YUGAR-YOLEDO, Juan Carlos et al. Low-renin (volume dependent) mild hypertensive patients have impaired flow-mediated and glyceril-trinitrate stimulated vascular reactivity. **Japanese Circulation Journal**, Kyoto, v. 69, n. 11, p. 1380-1385, nov. 2005.

YUN JiEun; WON Soyoung; SUNG Jidong ; JEE Sun Ha. Impact of Metabolic Syndrome Independent of Insulin Resistance on the Development of Cardiovascular Disease. **Circ J**, fev 2012. Disponível em: <http://www.j-circ.or.jp>. Acesso em: 11 fev 2013.

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº. 023/2010

Protocolo CEP-UFJF: 023/10 **FR:** 316844 **CAAE:** 0014.0.420.000-10

Projeto de Pesquisa: Bloqueio da aldosterona em hipertensos obesos: avaliação da resposta pressórica, parâmetros metabólicos e da hemodinâmica cardíaca e renal.

Versão do Protocolo e Data : 08/04/2010

Grupo: III

Pesquisador Responsável: Rogério Baumgratz de Paula

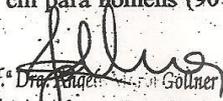
TCLE: 08/04/2010

Pesquisadores Participantes: Monica Barros Costa
Júlio César Moraes Lovisi
Danielle Guedes Andrade Ezequiel
Thais Chehuen Bicalho

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Sumário/comentários do protocolo:

- **Justificativa:** A associação entre hipertensão arterial, síndrome metabólica e obesidade é altamente prevalente. No entanto, ainda não há na literatura atual, consenso ou mesmo recomendação específica para o tratamento da hipertensão arterial associada à obesidade. Diversos são os mecanismos propostos para a hipertensão arterial neste subgrupo de pacientes como aumento da atividade do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina, retenção de sal entre outros. A participação da ALDOSTERONA na hipertensão arterial resistente em humanos tem sido demonstrada por meio da melhor resposta hipotensora ao bloqueio da ALDOSTERONA nestes indivíduos. Em concordância, pacientes portadores de hipertensão arterial resistente, subgrupo no qual a prevalência de hiperaldosteronismo primário é maior, a ingestão aumentada de sal acarreta aumento da albuminúria sinalizando para a presença de um estado inflamatório. Entre os fatores metabólicos da hipertensão arterial associada à obesidade, o papel da resistência insulínica e da hiperinsulinemia na gênese da hipertensão arterial permanece como foco de inúmeros estudos e de discussão. Alguns autores consideram a hipertensão arterial um estado de resistência a insulina independente da presença da obesidade ou outros transtornos metabólicos e será avaliado o bloqueio da ALDOSTERONA no controle da hipertensão arterial e na função endotelial de indivíduos hipertensos obesos.
- **Objetivo:** Avaliar o papel da ALDOSTERONA na gênese da hipertensão arterial e da disfunção endotelial de hipertensos obesos.
- **Metodologia:** O estudo deverá ter 54 semanas de duração, tempo necessário para a inclusão de 100 pacientes a serem tratados com um bloqueador da ALDOSTERONA (espirolactona) durante 16 semanas. Após a inclusão no protocolo, será realizada anamnese e exame físico e os pacientes serão submetidos aos seguintes exames complementares: Amostra sanguínea, Dosagens de urina, Ecocardiograma e realização da avaliação da vasodilatação fluxo mediada (VDFM). Após revisão de todos os critérios de inclusão e exclusão, confirmação dos níveis tensionais e verificação dos resultados dos exames laboratoriais, os pacientes receberão a medicação e o estudo terá início.
- **Revisão e referências:** atualizada, sustentam os objetivos do estudo.
- **Características da população a estudar:** Homens e mulheres não grávidas com idade entre 18-65 anos.
- **Critérios de participação:** Hipertensão leve a moderada definida como PAD > 90mmHg e < 110mmHg e PAS > 140mmHg e < 160mmHg. ECG sem arritmia. Índice de massa corporal (IMC) > 26 kg/m². Circunferência abdominal (CA) > 88 cm para mulheres e > 102 cm para homens (90 cm

Prof.^a Dra.  Gollner 1
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
HUJF - UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU-CAS/UFJF
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

- homens e 80 cm-mulheres). Parâmetros metabólicos: glicemia de jejum < 100mg/dL, K⁺ plasmático ≥ 3,5mEq/L e ≤ 5,0 mEq/L.
- Orçamento e responsável pelo financiamento da pesquisa são apresentados e será a fundação IMEPEN.
 - Cronograma: contem agenda para realização de diversas etapas de pesquisa, observando que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo comitê. Início desta etapa previsto para maio de 2010.
 - Identificação dos riscos e desconfortos possíveis e benefícios esperados estão discriminados adequadamente no corpo do projeto.
 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – O TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão dos participantes do estudo, com descrição suficiente dos procedimentos, explicitação de riscos e forma de contato com o pesquisador e demais membros da equipe.
 - Pesquisador apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.
- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.
- Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

Situação: Projeto Aprovado

Juiz de Fora, 26 de abril de 2010.

RECEBI
DATA: ____ / ____ / 2010
ASS: _____


Prof.ª Dya Angela Maria Colmei
Coordenadora do Comitê de Pesquisa
HU/CAC

ANEXO B – Modelos de regressão para as demais variáveis

Modelos de Regressão

Glicose Jejum	Dif.	“p”	[95% conf Interval]	
Espirolactona	-66,37	0,01	-116,89	-15,85
Glicose Base	-0,92	0,00	-1,25	-0,59
Interação	0,68	0,02	0,13	1,23
Inflamação	-3,45	0,14	-8,16	1,27
Constante	93,07	0,00	60,62	125,52

HOMA	Dif.	“p”	[95% conf Interval]	
Espirolactona	-0,62	0,31	-1,86	0,61
HOMA Base	0,00	1,00	-0,35	0,35
Inflamação	-0,15	0,81	-1,43	1,13
Constante	0,88	0,32	-0,90	2,65

TGL	Dif.	“p”	[95% conf Interval]	
Espirolactona	7,90	0,64	-26,52	42,33
TGL Base	-0,38	0,00	-0,55	-0,20
Inflamação	4,74	0,78	-29,35	38,84
Constante	48,25	0,04	1,93	94,56

Potássio	Dif.	“p”	[95% conf Interval]	
Espirolactona	0,02	0,91	-0,28	0,31
K Base	-0,66	0,00	-1,03	-0,29
Inflamação	-0,07	0,61	-0,34	0,20
Constante	3,00	0,00	1,27	4,73

Aldosterona	Dif.	“p”	[95% conf Interval]	
Espirolactona	8,32	0,01	2,53	14,11
Aldo Base	-0,45	0,15	-1,07	0,17
Inflamação	-1,38	0,63	-7,21	4,44
Constante	5,18	0,23	-3,61	13,97

TGL: triglicérides; Dif.: diferença entre valores final – basal ; HOMA: *homeostasis model assessment*

ANEXO B – Modelos de regressão para as demais variáveis (continuação)

Diferenças (Final - Base) estimadas a partir dos modelos

GLICOSE		Dif	“p”	[95% Conf.	Interval]
Amlo	Não Inflamado	8,69	0,00	4,43	12,95
Amlo	Inflamado	5,24	0,02	0,99	9,49
Espiro	Não Inflamado	4,27	0,03	0,41	8,12
Espiro	Inflamado	0,82	0,67	-2,91	4,56

HOMA		Dif	“p”	[95% Conf.	Interval]
Amlo	Não Inflamado	0,87	0,11	-0,20	1,95
Amlo	Inflamado	0,73	0,20	-0,37	1,83
Espiro	Não Inflamado	0,25	0,64	-0,80	1,30
Espiro	Inflamado	0,10	0,81	-0,74	0,94

TGL		Dif	“p”	[95% Conf.	Interval]
Amlo	Não Inflamado	-24,65	0,09	-53,42	4,12
Amlo	Inflamado	-19,91	0,20	-50,29	10,48
Espiro	Não Inflamado	-16,75	0,25	-45,54	12,04
Espiro	Inflamado	-12,01	0,32	-35,83	11,82

Potássio		Dif	“p”	[95% Conf.	Interval]
Amlo	Não inflamado	0,17	0,17	-0,07	0,42
Amlo	Inflamado	0,10	0,38	-0,13	0,34
Espiro	Não Inflamado	0,19	0,09	-0,03	0,41
Espiro	Inflamado	0,12	0,25	-0,09	0,33

Aldosterona		Dif	“p”	[95% Conf.	Interval]
Amlo	Não Inflamado	1,66	0,55	-3,81	7,12
Amlo	Inflamado	0,28	0,91	-4,54	5,10
Espiro	Não Inflamado	9,98	0,00	5,40	14,56
Espiro	Inflamado	8,60	0,00	4,69	12,51

TGL: triglicérides; Dif.: diferença entre os valores final – basal; HOMA: *homeostasis model assessment*

APÊNDICE A

Variáveis Individuais: Grupo Espirolactona

PACIENTE	IDADE	PESO		IMC		GLICEMIA JEJUM		GLICEMIA PÓS DEXTROSOL		INSULINA	
		PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	55	104,7	106,7	36,1	36,9	92	90	126	120	16,8	17,2
2	48	81,9	85,8	37,9	39,7	95	84	110	114	131,7	16,4
3	54	96,0	94,7	37,0	36,5	84	82	82	85	11,6	13
4	46	70,9	74,2	30,7	32,1	88	82	91	129	12	8,8
5	49	78,7	79,4	33,0	33,1	92	94	97	150	12,7	13,7
6	51	97,1	96,9	31,0	31,3	101	94	102	121	18,1	18,7
7	25	89,1	86,1	30,7	29,7	90	99	123	120	4,6	8,7
8	51	86,9	86,2	35,7	35,9	80	85	95	141	50,2	53,3
9	60	69,0	62,8	26,6	24,2	99	105	179	158	10,3	4,9
10	44	78,6	86,7	30,3	33,5	92	104	100	186	5,5	10,1
11	43	90,1	88,8	36,1	35,6	83	85	78	104	9,2	13,1
12	56	80,3	83,5	28,5	29,6	116	112	122	88	8,4	8,6
13	30	92,0	94,8	35,1	36,1	98	92	96	98	14,6	11,0
14	58	74,4	77,3	31,0	32,2	89	91	112	136	10,7	14,3
15	42	83,5	84,2	30,0	30,6	91	86	104	146	10,1	14,5
16	56	84,5	87,9	31,6	33,1	94	102	148	132	22,4	29,4
17	48	97,0	93,9	37,0	35,8	102	101	75	86	8,7	11,0
18	36	91,1	90,7	34,3	34,1	98	110	92	118	24,9	19,6
19	43	103,0	101,0	37,3	36,0	84	88	92	98	5,3	10,6
20	49	95,1	90,2	37,6	35,7	79	87	114	125	19,9	11,9
21	49	101,4	102,8	35,9	36,4	99	98	115	111	15,6	8,7
22	58	72,3	72,4	27,4	27,6	88	100	110	98	8,5	9,3
23	27	99,4	96,4	39,3	38,1	85	88	109	146	12,0	10,2
24	26	85,2	78,9	33,3	30,8	87	72	120	98	17,6	14,7
25	33	85,5	85,8	39,6	39,2	82	83	100	143	18,3	21,8
26	22	97,8	103,3	38,2	41,4	81	89	159	148	11,2	15,5
27	41	98,3	96,7	34,8	33,8	74	81	115	102	7,9	12,9
MÉDIA	44	88,5	89,1	34,0	34,4	89,6	91,8	110,1	121,6	17,9	14,7
DESVIO-PADRÃO	11,1	10,18	9,85	3,70	3,86	9,89	9,59	23,02	24,78	24,02	9,01

**Variáveis Individuais: Grupo Espiro lactona
(continuação)**

PACIENTE	HOMA IR		HOMA Beta		COLESTEROL TOTAL		HDL		LDL	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	3,80	3,80	208,6	229,3	131	133	34	37	80	75
2	30,72	3,38	1481,6	281,1	209	218	58	63	126	135
3	2,39	2,62	198,9	246,3	243	252	41	43	173	159
4	2,59	1,77	172,8	166,7	165	187	34	44	110	110
5	2,87	3,16	157,7	159,1	265	278	40	49	150	162
6	4,49	4,32	171,5	217,2	214	255	29	43	117	112
7	1,02	2,11	61,3	87,0	185	152	32	35	109	80
8	9,86	11,12	1063,1	872,2	212	240	35	46	135	150
9	2,50	1,26	103,0	42,0	264	256	41	49	164	186
10	1,24	2,58	68,3	88,7	195	216	40	48	111	137
11	1,88	2,73	165,6	214,4	263	268	42	57	158	178
12	2,39	2,37	57,1	63,2	201	180	38	44	121	120
13	3,51	2,48	150,2	136,6	167	206	40	42	100	130
14	2,34	3,20	148,2	183,9	191	181	37	50	117	110
15	2,26	3,06	129,9	227,0	221	223	51	53	129	135
16	5,17	7,36	260,1	271,4	172	154	37	46	74	72
17	2,18	2,73	80,3	104,2	166	154	55	54	84	80
18	5,99	5,29	256,1	150,1	259	293	42	53	208	163
19	1,09	2,29	90,9	152,6	180	224	43	45	98	143
20	3,86	2,54	447,8	178,5	197	178	60	58	98	121
21	3,79	2,09	156,0	89,5	321	295	58	55	221	202
22	1,84	2,28	122,4	90,5	212	234	57	54	118	161
23	2,50	2,20	196,4	146,9	146	199	45	49	74	120
24	3,76	2,60	264,0	588,0	162	126	43	42	78	89
25	3,68	4,44	346,7	392,4	200	166	54	55	99	108
26	2,23	3,39	224,0	214,62	213	212	48	60	99	104
27	1,44	2,57	258,5	258	167	181	51	52	132	106
MÉDIA	4,0	3,3	264,7	215,1	202,4	208,8	44,0	49,0	120,0	126,9
DESVIO-PADRÃO	5,55	1,95	305,07	168,94	43,63	46,89	8,67	6,75	37,93	34,28

HOMA IR: *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* - Índice de Avaliação Homeostática de Resistência Insulínica; HDL: *High – Density Lipoprotein* – Lipoproteína de Alta Densidade; LDL: *Low-Density Lipoprotein* – Lipoproteína de Baixa Densidade

**Variáveis Individuais: Grupo Espirolactona
(continuação)**

PACIENTE	TRIGLICÉRIDES		ÁCIDO URICO		CREATININA		POTÁSSIO		ALDOSTERONA		ATIVIDADE PLASMÁTICA DE RENINA	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	111	115	4,5	4,7	0,7	0,9	n/a	4,2	5,8	7,1	0,1	0,3
2	163	112	4,3	3,9	0,5	0,6	4,4	4,1	8,6	54,4	5,4	4,0
3	106	127	3,9	5,9	0,7	0,9	4,1	4,0	3,9	11,5	0,7	4,9
4	168	115	4,0	4,1	0,9	0,6	4,3	4,2	6,0	21,0	0,9	1,7
5	351	341	4,8	4,4	0,5	0,7	3,8	4,0	4,4	27,0	1,7	3,3
6	495	319	6,0	5,5	0,7	0,9	4,1	4,5	4,5	15,9	1,6	4,6
7	155	141	5,6	5,2	0,9	0,9	4,1	4,2	9,2	48,7	1,6	8,7
8	192	199	5,8	5,5	0,8	0,9	4,6	4,8	18,2	20,8	1,3	4,7
9	138	111	3,1	4,1	0,8	0,9	4,4	4,0	4,3	16,0	0,2	3,4
10	180	227	4,7	5,1	0,8	0,6	4,8	4,6	3,9	27,7	0,2	2,1
11	249	198	4,7	4,6	0,8	0,9	4,2	4,4	2,0	13,7	0,1	5,6
12	97	95	4,8	4,7	0,8	0,8	4,3	4,1	5,7	20,1	1,0	3,2
13	93	141	5,2	6,1	0,6	0,8	3,8	3,7	3,6	15,0	1,5	8,0
14	174	114	4,5	5,2	0,9	0,8	4,4	4,4	6,2	43,6	0,6	3,6
15	112	164	3,9	5,2	0,8	0,9	4,7	4,7	4,7	36,6	1,1	4,7
16	330	303	4,8	5,2	1,0	1,0	4,2	4,3	9,5	20,2	0,2	1,0
17	117	122	3,3	3,7	1,0	0,8	4,4	4,8	5,3	18,7	0,2	0,7
18	206	171	3,6	4,0	0,7	0,7	3,8	4,7	5,2	13,0	1,2	0,7
19	103	124	4,6	4,9	0,8	0,8	3,7	5,0	15,9	22,8	1,0	3,9
20	158	129	4,5	4,0	0,5	0,8	4,1	4,5	5,0	20,2	1,8	2,3
21	320	252	5,1	4,8	0,7	0,7	4,5	4,6	10,2	22,0	0,9	0,9
22	156	176	4,6	5,0	0,7	0,9	3,7	4,2	3,9	10,6	0,7	0,9
23	115	103	4,4	4,3	1,0	0,7	4,5	4,7	2,7	27,3	0,8	2,7
24	250	124	4,8	4,5	0,9	0,7	3,6	3,8	11,2	13,6	1,9	3,3
25	236	143	3,8	3,7	0,7	0,5	4,4	4,1	4,9	5,1	3,9	0,8
26	226	258	4,4	3,7	0,5	0,7	4,1	4,5	10,5	6,6	3,5	3,7
27	67	95	2,0	3,1	0,6	0,8	4,3	4,0	8,0	17,7	0,4	3,0
MÉDIA	183,1	164,9	4,5	4,6	0,8	0,8	4,2	4,4	6,9	21,0	1,3	3,2
DESVIO-PADRÃO	98,23	71,33	0,83	0,72	0,17	0,14	0,32	0,35	3,85	12,13	1,24	2,14

**Variáveis Individuais: Grupo Espirolactona
(continuação)**

PACIENTE	CLEARENCE				RELAÇÃO MICROALBUMINA /CREATININA	
	CLEARENCE DE CREATININA		CPK EPI		PRÉ	PÓS
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS		
1	87,6	141,6	106,0	96,0	9,20	1,09
2	166,6	173,1	115,0	108,0	12,00	31,19
3	125,8	92,9	99,0	73,0	15,10	7,45
4	117,4	120,4	77,0	110,0	2,60	1,01
5	133,7	119,1	114,0	102,0	36,20	44,72
6	129,5	138,8	109,0	99,0	16,80	15,33
7	108,0	78,7	118,0	118,0	4,90	9,61
8	76,3	107,4	86,0	74,0	10,00	2,24
9	83,8	94,2	80,0	70,0	4,80	5,53
10	94,9	125,0	90,0	111,0	21,20	5,33
11	107,6	129,9	91,0	79,0	3,60	12,07
12	93,7	86,5	83,0	83,0	3,60	2,75
13	129,5	101,2	123,0	99,0	11,00	8,01
14	89,7	96,8	71,0	82,0	22,40	38,26
15	104,1	166,9	91,0	79,0	12,00	8,47
16	98,2	93,4	63,0	63,0	41,10	4,06
17	74,3	145,2	67,0	87,0	19,00	14,88
18	145,4	103,8	112,0	110,0	14,60	8,54
19	61,5	73,9	91,0	91,0	79,00	8,98
20	126,7	86,5	114,0	87,0	28,80	10,57
21	86,3	98,2	102,0	102,0	13,10	n/a
22	63,2	83,0	96,0	71,0	21,00	6,72
23	126,9	129,0	77,0	119,0	34,90	10,33
24	105,4	92,2	89,0	118,0	3,80	4,71
25	102,3	111,2	114,0	128	n/a	17,07
26	136,3	240,0	138,0	123,0	2,80	3,46
27	160,7	141,6	114,0	91,0	7,00	8,36
MÉDIA	108,1	117,8	96,1	96,7	17,0	11,2
DESVIO- PADRÃO	27,26	35,38	19,68	19,40	16,36	10,69

CPK-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*;

**Variáveis Individuais: Grupo Espirolactona
(continuação)**

PACIENTE	Ln RELAÇÃO MICROALBUMINA/ CREATININA		PCR		RELAÇÃO ALDOSTERONA/ RENINA	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	2,22	0,09	5,20	1,06	57	23
2	2,48	3,44	1,06	0,77	1	13
3	2,71	2,01	3,48	5,65	5	2
4	0,96	0,01	0,61	0,77	6	12
5	3,59	3,80	7,20	3,24	2	8
6	2,82	2,73	6,80	9,80	2	3
7	1,59	2,26	4,06	2,33	5	5
8	2,30	0,81	2,62	2,33	13	4
9	1,57	1,71	2,01	0,55	21	4
10	3,05	1,67	6,59	6,88	19	13
11	1,28	2,49	5,40	5,16	20	2
12	1,28	1,01	5,09	5,77	5	6
13	2,40	2,08	4,00	3,27	2	1
14	3,11	3,64	4,33	2,99	10	12
15	2,48	2,14	5,95	3,94	4	7
16	3,72	1,40	1,70	1,29	47	20
17	2,94	2,70	2,65	1,21	26	26
18	2,68	2,14	2,99	1,26	4	18
19	4,37	2,19	8,84	3,82	15	5
20	3,36	2,36	4,04	4,99	2	8
21	2,57	2,65	2,16	1,26	11	24
22	3,04	1,91	0,75	0,24	5	11
23	3,55	2,34	33,70	30,60	3	10
24	1,25	n/a	3,59	2,82	5	4
25	n/a	n/a	4,29	3,22	1	n/a
26	n/a	2,48	17,20	18,80	3	1
27	1,03	1,24	3,24	2,50	20	5
MÉDIA	2,47	2,10	6,3	4,6	11,4	10,3
DESVIO- PADRÃO	0,88	0,98	7,54	6,29	13,59	8,24

PCR: Proteína C Reativa

**Variáveis Individuais: Grupo Espiro lactona
(continuação)**

PACIENTE	MASSA		FE VE		ITEI		REL EA		VFCM	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	130,2	104,1	74,4	75,8	0,500	0,455	0,748	0,834	33,9	35,9
2	126,4	112,4	73,3	71,9	0,300	0,458	1,340	1,030	111,0	79,0
3	136,0	139,7	73,1	61,4	0,284	0,375	1,155	1,130	45,4	39,1
4	132,7	138,5	72,1	78,9	0,398	0,316	1,126	1,239	55,1	66,5
5	151,7	137,0	70,4	65,2	0,404	0,316	0,784	0,874	55,8	40,1
6	140,1	132,4	75,6	76,9	0,348	0,355	1,123	1,307	80,7	103,0
7	150,2	160,6	67,8	68,3	0,326	0,265	2,251	1,391	38,1	73,4
8	122,8	113,9	72,9	76,8	0,477	0,146	0,714	1,115	53,0	80,9
9	158,6	157,5	75,1	76,4	0,401	0,500	0,683	0,528	40,8	33,5
10	210,3	183	76,8	70,3	0,266	0,404	1,236	1,432	51,6	72,0
11	129,8	100,5	67,1	73,6	0,242	0,382	1,341	1,162	73,8	77,1
12	130,6	162,7	75,1	72,9	0,462	0,348	0,685	0,819	38,1	44,1
13	110,5	115,5	69,7	70,3	0,349	0,394	1,733	1,480	73,7	110,0
14	166,2	130,9	75,2	70,0	0,332	0,373	0,724	0,773	59,8	47,2
15	92,3	89,4	74,0	70,8	0,328	0,444	1,669	1,024	142	53,9
16	176,2	132,6	65,0	64,0	0,456	0,455	1,000	1,093	52,3	54,3
17	169,4	142,0	73,6	68,3	0,233	0,371	1,257	1,112	88,8	72,0
18	201,6	171,5	75,8	72,3	0,474	0,435	1,282	1,720	81,1	78,7
19	168,7	150,8	65,9	63,4	0,652	0,534	0,820	0,748	50,4	39,9
20	161,7	114,4	76,5	76,3	0,361	0,333	1,734	2,314	85,3	70,4
21	173,0	177,9	66,1	65,4	0,288	0,215	0,882	1,099	89,2	106,0
22	149,8	132,6	69,5	64,8	0,529	0,501	0,612	0,683	38,8	44,2
23	119,4	111,1	75,4	69,4	0,256	0,278	2,580	2,291	86,2	107,0
24	121,0	141,8	69,9	71,9	0,202	0,387	1,456	1,495	103,0	88,9
25	122,9	110,3	70,7	59,0	0,363	0,957	1,603	1,127	67,0	85,6
26	155,4	151,8	63,0	73,7	0,309	0,156	1,625	2,029	91,0	75,5
27	140,3	153,7	66,6	66,8	0,311	0,312	1,042	1,694	83,1	69,7
MÉDIA	147,3	138,8	71,3	69,8	0,4	0,4	1,3	1,3	70,2	71,4
DESVIO-PADRÃO	26,7	24,1	4,1	5,2	0,1	0,1	0,5	0,5	24,3	22,3

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, VCFM: *velocity color-flow M-mode* – Velocidade do fluxo colorido ao modo-M, ITEI: índice de *performance* miocárdica de Tei

**Variáveis Individuais: Grupo Espirolactona
(continuação)**

PACIENTE	VDFM		Δ FX		PAS 24H		PAD 24H	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	5,48	12,49	0,63	0,65	139	125	88	76
2	10,28	13,29	0,81	0,59	137	133	83	86
3	2,31	30,84	0,24	0,27	142	156	76	83
4	23,02	24,56	0,21	0,18	133	134	85	88
5	9,77	16,20	0,51	0,51	n/a	122	n/a	79
6	3,81	8,45	0,80	0,99	153	134	85	79
7	4,48	7,98	0,29	0,50	155	130	84	79
8	7,71	21,49	0,37	0,29	148	108	82	65
9	3,44	11,17	0,52	0,45	127	108	78	64
10	5,13	13,08	0,50	0,16	121	136	79	86
11	12,26	10,72	0,36	0,90	147	128	92	83
12	2,56	10,49	0,38	0,40	132	141	72	76
13	18,75	16,76	0,14	0,17	167	179	101	106
14	7,83	9,07	0,42	0,47	146	106	80	60
15	4,95	10,47	0,73	0,68	116	154	69	88
16	12,15	17,60	0,56	0,14	157	146	99	91
17	5,76	14,20	0,20	0,26	112	133	60	69
18	6,84	10,23	0,95	1,03	n/a	126	n/a	68
19	3,45	22,50	0,22	0,18	170	148	109	92
20	3,00	13,92	0,21	0,35	131	129	74	76
21	12,46	16,33	0,49	0,58	168	113	98	66
22	8,23	10,30	0,50	0,54	142	110	86	66
23	15,95	10,40	0,58	0,40	148	133	82	73
24	10,30	6,48	0,40	0,32	147	139	82	76
25	5,35	12,40	0,38	0,58	137	144	81	84
26	12,89	15,84	0,29	0,80	162	128	95	78
27	8,6	14,66	0,5	0,5	143,7	135,4	85,2	80,3
DESVIO-PADRÃO	4,9	5,61	0,2	0,3	15,9	17,1	11,1	11,6

VDFM: vasodilatação fluxo-mediada, Δ FX: variação do volume de fluxo final – basal, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica

**Variáveis Individuais: Grupo Espirolactona
(continuação)**

PACIENTE	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (CM)	TEMPO OBESIDADE (ANOS)	TEMPO HIPERTENSÃO (ANOS)
1	124	20	0,4
2	109	11	26
3	120	6	15
4	104	16	15
5	112	1	6
6	119	27	10
7	100	15	9
8	113	30	1
9	91	10	11
10	103	14	14
11	109	5	6
12	105	10	1
13	112	4	5
14	96	35	3
15	108	4	4
16	113	2	0,3
17	116	4	1
18	119	6	6
19	119	17	6
20	112	6	20
21	103	5	5
22	119	10	0,7
23	102	5	n/a
24	124	15	0,3
25	104	7	1
26	112	13	21
27	134	5	5
MÉDIA	110,2	12,6	8,1
DESVIO- PADRÃO	8,25	10,41	7,34

APÊNDICE B
Variáveis Individuais: Grupo Amlodipina

PACIENTE	IDADE	PESO		IMC		GLICEMIA JEJUM		GLICEMIA PÓS DEXTROSOL		INSULINA	
		PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	31	103,8	105,0	39,06	39,52	105	99	116	131	17,7	33,2
2	30	85,5	89,3	34,24	35,77	94	91	69	80	6,1	11,3
3	23	88,6	91,9	31,02	32,17	91	100	94	110	21,3	14,1
4	41	99,8	99,9	39,80	39,80	85	96	119	110	9,8	12,9
5	63	72,9	70,4	32,40	31,29	108	101	159	172	10,8	11,1
6	55	85,5	88,2	36,57	37,67	85	97	117	113	24,2	28,7
7	56	90,0	88,3	34,72	34,07	84	98	128	124	13,7	23,4
8	46	108,9	110,3	36,42	36,85	108	116	125	148	15	18,1
9	34	94,5	96,4	35,56	36,28	92	89	160	158	23,6	20,4
10	41	85,8	86,9	36,65	37,12	91	87	95	109	7,6	83,9
11	49	96,5	98,2	37,22	37,88	107	91	122	85	7,6	5,6
12	52	90,4	93,9	35,31	36,67	87	106	90	126	11,7	17,2
13	50	85,3	84,3	35,10	34,64	112	107	228	174	16,9	10
14	51	82,2	83,2	34,66	35,54	107	104	121	140	8,5	n/a
MÉDIA	44,4	90,7	92,6	36,1	36,4	96,9	98,6	121,2	126,6	13,9	21,2
DESVIO-PADRÃO	11,5	9,3	10,1	2,8	2,7	10,0	7,7	39,4	28,0	5,9	19,7

IMC: índice de massa corporal

PACIENTE	HOMA IR		HOMA-Beta		COLESTEROL TOTAL		HDL		LDL	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	4,56	8,07	151,7	332,0	251	254	48	50	161	181
2	1,41	2,52	70,8	145,3	177	169	51	50	92	84
3	4,76	3,46	273,9	137,2	113	176	35	50	61	122
4	2,05	3,04	160,4	140,7	201	229	51	48	136	134
5	2,86	2,75	86,4	105,2	232	232	53	49	133	168
6	5,05	6,84	396,0	303,9	187	196	40	43	121	116
7	2,83	5,63	234,9	240,7	295	254	35	49	134	167
8	3,98	5,16	120,0	122,9	249	234	42	40	156	169
9	5,33	4,46	293,0	282,5	144	153	50	47	88	96
10	1,70	17,92	97,7	1258,5	196	186	46	45	121	126
11	2,00	1,25	62,2	72,0	250	212	53	51	183	156
12	2,50	4,48	175,5	144,0	225	194	51	37	171	117
13	4,65	2,63	124,2	81,82	223	217	45	44	40	164
14	2,23	n/a	69,5	n/a	221	208	55	57	134	n/a
MÉDIA	3,3	5,0	164,5	246,0	206,8	204,4	47,2	47,0	120,1	134,5
DESVIO-PADRÃO	1,3	4,2	96,3	304,0	49,1	33,1	6,5	4,9	41,8	33,3

HOMA IR: *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* - Índice de Avaliação Homeostática de Resistência Insulínica; HDL: *High – Density Lipoprotein* – Lipoproteína de Alta Densidade; LDL: *Low-Density Lipoprotein* – Lipoproteína de Baixa Densidade;

Variáveis Individuais: Grupo Amlodipina
(continuação)

PACIENTE	TRIGLICÉRIDES		ÁCIDO URICO		CREATININA		POTÁSSIO		ALDOSTERONA		ATIVIDADE PLASMÁTICA DE RENINA	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	209	130	6,2	4,8	1,1	0,8	4,9	4,6	7,5	9,6	0,96	2,8
2	104	115	3,3	3,4	0,5	0,6	4,7	4,6	4,8	5,9	0,5	0,9
3	134	60	4,5	3,6	0,6	0,8	3,7	4	14,9	14,9	1,7	1
4	125	183	5,2	4,7	0,9	0,6	4,9	4,6	2,7	5,8		0,4
5	230	246	6,1	6,2	1,0	1,3	4,7	5	2,9		0,74	
6	85	162	2,4	2,5	0,5	0,8	4	4,4	8,1	8,3	0,3	0,1
7	482	325	6,3	3,9	0,7	0,9	4,2	4,3	14	19,2	0,1	1,8
8	342	313	8,5	7,2	0,8	0,9	4,2	4,2	5	14,3	0,2	1,2
9	77	113	4,7	4	0,9	0,7	4,8	4,8	5,5	5,7	2,4	0,1
10	149	157	2,3	1,5	0,6	0,5	3,9	4,2	10,4	11,9	1,6	1,8
11	103	103	3,2	3,1	0,5	0,8	4,1	4,5	7,6	1,6	1,2	0,2
12	202	221	3,2	3,5	0,9	0,9	4,9	4,2	17,7	17,8	0,6	1,3
13	300	198	3,8	4,0	0,7	0,9	4,5	4,4	7,6	3,5	0,6	2,4
14	151	139	3,0	3,1	0,7	0,9	5,1	5	6,4	n/a	2,4	
MÉDIA	186,3	170,4	4,5	3,9	0,7	0,8	4,5	4,5	8,0	9,5	1,0	1,1
DESVIO-PADRÃO	113,2	78,2	1,7	1,4	0,2	0,2	0,4	0,3	4,4	5,6	0,8	0,9

PACIENTE	CLEARENCE DE CREATININA		CPK EPI		RELAÇÃO MICROALBUMINA/ CREATININA	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	122,45	132,35	89	119		24,44
2	162,20	99,85	130	123	137,40	40,18
3	133,10	n/a	129	104,0	7,50	4,84
4	98,15	159,50	80	114	107,00	116,23
5	71,25	121,15	60	43	n/a	7,7
6	167,55	57,75	109	83	5,60	5,08
7	112,20	137,05	96	71	32,40	8,26
8	105,80	94,75	107	102	4,90	3,81
9	86,30	136,85	84	113	22,50	10,6
10	187,30	162,75	114	120	4,04	21,82
11	170,45	92,40	114	87	3,00	13,44
12	112,60	117,15	73	73	22,7	43,62
13	118,20	106,95	101	74	37,6	33,81
14	109,45	n/a	101	73	3,50	60,00
MÉDIA	126,8	118,7	99,9	94,1	29,9	26,7
DESVIO-PADRÃO	33,4	28,8	19,9	23,9	43,1	30,1

CPK-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*;

**Variáveis Individuais: Grupo Amlodipina
(continuação)**

PACIENTE	PCR		RELAÇÃO ALDOSTERONA/ RENINA		Log MICROALBUMINÚRIA	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	1,10	3,31	7	n/a	0,95	1,29
2	2,00	4,63	9	6	1,95	1,75
3	0,73	0,38	8	14	0,9	1,29
4	5,89	8,70	n/a	14	2,05	2,14
5	2,81	5,43	3	n/a	0,79	0,75
6	6,74	8,80	27	83	0,76	0,72
7	3,27	5,18	140	10	1,54	1,02
8	1,03	2,86	25	11	1,58	1,21
9	4,54	1,96	2	57	1,46	1,11
10	2,18	6,38	6	6	1,24	1,66
11	3,25	5,10	6	8	1,27	1,33
12	2,43	3,53	29	13	1,97	1,85
13	6,50	7,43	12	1	1,83	1,76
14	2,20	6,96	2	n/a	0,63	n/a,
MÉDIA	3,20	5,05	20,3	19,3	1,3	1,3
DESVIO- PADRÃO	1,9	2,485	35,7	24,6	0,6	0,4

PCR: proteína C reativa

PACIENTE	MASSA		FE VE		ITEI		RELAÇÃO EA		VFCM	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	182,1	169,5	64	66,4	0,365	0,437	1,415	1,451	81,2	91,9
2	192,4	201,5	73,7	66,7	0,198	0,421	1,579	1,337	95,9	82,6
3	129,1	154	ECO	67,6	0,348	0,332	1,389	1,165	128	107
4	157,5	167,7	70,9	68,2	0,320	0,300	1,162	1,385	84,4	70
5	148,5	137,8	69,7	61,9	0,290	0,282	0,831	1,044	39,1	36,4
6	118,1	118,1	67,3	67,3	0,256	0,256	1,054	1,054	104	104
7	153,7	161,5	65,7	66,2	0,290	0,456	0,834	0,857	67,1	32,2
8	156,0	158,3	70,2	65,8	0,343	0,162	0,846	0,797	97,1	58,3
9	120,2	123,8	65,4	67,9	0,284	0,245	1,166	1,015	101	89,2
10	150,1	144	62,1	65,8	0,458	0,382	1,224	1,093	64,2	86,5
11	146,9	141,6	65,4	65,5	0,318	0,363	1,468	0,733	63	70,3
12	153,4	123,3	61,7	69	0,295	0,451	0,741	0,834	42,3	37,3
13	130,8	140	64,9	74,3	0,470	0,364	0,782	0,720	32,7	47,6
14	167,0	142,8	65,1	66,5	0,377	0,371	0,964	0,854	76,4	43,9
MÉDIA	150,3	152,0	66,4	67,4	0,3	0,3	1,1	1,1	77,6	69,2
DESVIO- PADRÃO	20,6	24,5	3,5	2,9	0,1	0,1	0,3	0,3	26,6	25,1

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, VFCM: *velocity color-flow M-mode* – Velocidade do fluxo colorido ao modo-M, ITEI: índice de *performance* miocárdica de Tei

**Variáveis Individuais: Grupo Amlodipina
(continuação)**

PACIENTE	VDFM		Δ FX		PAS 24H		PAD 24 H	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
1	7,23	3,62	0,71	0,56	181		122	
2	13,71	12,92	0,78	0,09	176	118	115	72
3	29,89	9,66	0,16	0,48	140	147	72	78
4	14,04	11,45	0,63	1,03	154	165	94	100
5	14,51	5,60	0,43	0,35	150	122	94	76
6	8,86	8,81	0,38	0,38	161	137	82	70
7	8,85	5,94	0,66	0,54	177	136	100	83
8	13,62	7,37	1,16	0,94	161	132	98	86
9	4,32	9,66	0,53	0,48	119	118	74	69
10	15,29	5,85	0,70	0,83	128	131	78	85
11	12,73	11,33	0,50	0,62	127	169	74	96
12	17,55	4,54	0,67	0,62	153	146	94	92
13	7,96	6,32	0,53	0,58	140	131	87	79
14	15,51	3,90	0,46	0,46	118	133	66	74
MÉDIA	13,4	7,7	0,6	0,6	148,3	138,6	88,7	81,9
DESVIO-PADRÃO	6,0	2,9	0,2	0,2	20,5	16,0	16,0	9,6

VDFM: vasodilatação fluxo-mediada, Δ FX: variação do volume de fluxo final – basal, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica

PACIENTE	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL	TEMPO OBESIDADE (anos)	TEMPO DE HIPERTENSÃO (anos)
1	128	2	1
2	110	10	5
3	106	4	2
4	120	5	15
5	108	7	3
6	125	25	10
7	105	6	6
8	117	25	0,5
9	115	5	2
10	116	3	1
11	110	2	0,5
12	109	30	6
13	104	2	2
14	102	3	1
MÉDIA	112,5	8,9	3,8
DESVIO-PADRÃO	7,6	9,5	4,1

APÊNDICE C

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP HU/UFJF
JUIZ DE FORA - MG – BRASIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR: SERVIÇO DE NEFROLOGIA E DE ENDOCRINOLOGIA - NIEPEN –
Núcleo interdisciplinar de estudos e pesquisas em Nefrologia

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: DR, ROGÉRIO B, DE PAULA

ENDEREÇO: Rua José Lourenço Kelmer, 1300 sala 208 – São Pedro – Juiz de Fora/MG

Telefones: (32) 3216-2515 / 8843-8300

E-mail: rbaumgratz@msn.com

Endereço do CEP HU - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HU/UFJF

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIDADE SANTA CATARINA

PRÉDIO DA ADMINISTRAÇÃO SALA 27 – CEP 36036-110

E-mail: cep,hu@ufjf.edu.br

O Sr, (a) está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa “**VASODILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA EM HIPERTENSOS COM SÍNDROME METABÓLICA: IMPORTÂNCIA DO RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE**”

Neste estudo pretendemos avaliar os benefícios do uso de uma medicação a espirolactona (Spiroctan[®]), no controle hipertensão arterial e da glicose e do colesterol de pacientes obesos, Esta medicação já é comercializada há longo tempo no país com diversas indicações, Trata-se de uma medicação com ação diurética, bastante segura e com poucos efeitos colaterais, Todavia existe a possibilidade de num pequeno número de casos, em tratamentos prolongados e em doses mais elevadas (acima de 100 mg) poder ocorrer aumento do volume das mamas que é totalmente reversível com a suspensão do medicamento,

Para tanto seguiremos os seguintes passos: os pacientes que concordarem em participar do estudo deverão assinar o termo de consentimento. As informações colhidas para o estudo serão: a altura, o peso corporal total que serão utilizados para o calculado do índice de massa corporal (IMC), Logo após, em repouso, serão avaliadas a pressão arterial e a frequência cardíaca; será realizado um ecocardiograma em repouso (ultrassom do coração) e em seguida será avaliada a capacidade de dilatação de suas artérias, Esta técnica é bastante simples e não traz riscos a sua saúde, Para sua realização será colocado um aparelho de pressão

arterial insuflado (cheio de ar) no seu antebraço esquerdo, liberando ao final de 5 minutos o ar do aparelho e avaliando então a capacidade do sangue passar por sua artéria,

Como NÃO serão realizados procedimentos invasivos, ou seja, cirúrgicos, seus riscos serão mínimos, Ainda assim eventuais intercorrências que demandarem necessidade de tratamento na rede hospitalar serão realizados através da rede SUS, Neste estudo, seu nome e identidade não serão revelados, Apenas os pesquisadores terão conhecimento de sua identidade, A coleta de dados para a pesquisa ocorrerá em uma clínica particular sob supervisão direta do médico responsável pelos exames cardiológicos,

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira, O Sr (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar, Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento, A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelos pesquisadores,

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada, Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão,

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação (artigo de revista médica) que possa resultar deste estudo,

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, na Fundação IMEPEN e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo **“BLOQUEIO DO RECEPTOR MINERALOCÓRTICOIDE EM HIPERTENSOS COM SÍNDROME METABÓLICA: ESTUDO DA VASODILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas, Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar,

Declaro que concordo em participar desse estudo, Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas,

Juiz de Fora, _____ de _____ de 2010.

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

APÊNDICE D: Apresentações em Congressos Científicos

1) Resumo apresentado como poster no “The 3rd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension - CODHy” (Prague, Czech Republic, May 13-16, 2010)

ALDOSTERONE BLOCKADE DECREASES BLOOD PRESSURE AND IMPROVES METABOLIC PARAMETERS IN OBESE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Costa, MB; Ezequiel, DGA; Gomide, GO; Campos, GCP; Lovisi, JCM, de Paula, RB.

In recent years, it has been suggested a role for aldosterone in the pathophysiology of metabolic syndrome (MS). The aim of this study was to evaluate the effects of aldosterone blockade on blood pressure (BP), metabolic and renal parameters and, in brachial artery diameter in non-diabetic hypertensive individuals with MS. Eleven individuals with MS with mean body mass index of $33\pm 4\text{kg/m}^2$ were enrolled in a protocol that consisted of 3 phases: phase 1, washout (2 weeks); phase 2, spironolactone 25-50 mg once a day (8 weeks) and phase 3, placebo (8 weeks). Systolic BP values were 137 ± 7 , 122 ± 9 and 136 ± 12 mmHg and diastolic BP was 87 ± 3 , 82 ± 7 and 87 ± 9 mmHg, in phases 1, 2 and 3, respectively ($p < 0.05$, spironolactone vs basal and placebo). Regarding to metabolic and renal parameters, fasting plasma glucose was 99 ± 10 , 86 ± 12 and 111 ± 22 mg/dL; plasma glucose after glucose overload was 133 ± 27 , 118 ± 42 and 160 ± 63 mg/dL; HDL-cholesterol was 41 ± 9 , 49 ± 12 and 52 ± 17 mg/dL; triglycerides, 199 ± 82 , 160 ± 63 and 170 ± 92 mg/dL; aldosterone, 5.0 ± 3 , 14 ± 9 and 8 ± 5 ng/dL and creatinine clearance, 171 ± 42 , 138 ± 38 and 146 ± 42 mL/min, in phases 1, 2 and 3, respectively ($p < 0.05$ spironolactone vs basal and placebo). Brachial artery diameter measured in six patients decreased from 0.394 cm after spironolactone phase to 0.375 cm, after placebo phase ($p < 0.009$). Plasma potassium was 4.0 ± 0.1 , 4.0 ± 0.3 and 4.0 ± 0.3 mEq/L in phases 1, 2 and 3, respectively (ns). In conclusion, aldosterone blockade in patients with MS improved metabolic parameters, decreased glomerular hyperfiltration and, reduced BP levels, probably due to the increase in endothelial vasodilation.

2) Resumo apresentado como pôster no 29º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, (4 a 7 de Setembro de 2010, Gramado, RS).

BLOQUEIO DA ALDOSTERONA REDUZ A PRESSÃO ARTERIAL E MELHORA PARÂMETROS METABÓLICOS EM OBESOS HIPERTENSOS PORTADORES DE SÍNDROME METABÓLICA

Mônica Barros Costa, Julio César Moraes Lovisi, Danielle Guedes Andrade Ezequiel, Thais Chehuen Bicalho, Gustavo do Carmo e Souza, Rogério Baungratz de Paula, (Interdisciplinar de Estudos e Pesquisa em Nefrologia - NIEPEN - Universidade Federal de Juiz de Fora).

INTRODUÇÃO: Nos últimos anos, a aldosterona (ALDO) tem sido implicada na fisiopatologia tanto da síndrome metabólica (SM) quanto da hipertensão arterial associada à obesidade. Apesar disso, a monoterapia com antagonista da ALDO neste grupo de hipertensos ainda não foi avaliada. **OBJETIVOS:** Avaliar os efeitos do bloqueio da ALDO na pressão arterial (PA), na vasodilatação mediada pelo endotélio e em parâmetros metabólicos e renais de indivíduos hipertensos e não diabéticos portadores SM. **MÉTODOS:** Onze indivíduos com SM foram avaliados por meio de um protocolo constituído de 3 fases: fase 1 *washout* (2 semanas); fase 2 placebo (8 semanas) e fase 3 espirolactona (ESPIRO), 25 a 50 mg/dia (8 semanas), **RESULTADOS:** Após a administração de ESPIRO, observou-se redução da PA sendo a PA sistólica (mmHg): 138±8, 132±11, 118±5 e a PA diastólica (mmHg): 87±5, 88±8, 78±5 ($p<0,05$), nas fases *washout*, placebo e ESPIRO, respectivamente. O diâmetro da artéria braquial aumentou de 0,375 cm, na fase 2 (PLACEBO) para 0,394 cm na fase 3 (ESPIRO) ($p<0,009$). Observou-se ainda redução dos níveis de colesterol LDL e aumento dos níveis de colesterol HDL. Os resultados dos exames laboratoriais foram: glicose em jejum (mg/dL): 97±10, 9±12, 78±13 (NS); HOMA index : 4±3, 1±1, 2±1 (NS), colesterol LDL (mg/dL): 118±17, 113±22, 85±11 ($p<0,01$); colesterol HDL (mg/dL): 39±5, 36±5, 54±8 ($p<0,01$); triglicérides (mg/dL): 189±114, 139±74, 149±82 (NS); atividade plasmática de renina (ng/ml/h): 1±0,4, 1±0,3, 1,3±0,5 (NS); aldosterona (ng/dL): 5±4; 9±6; 15±3 ($p<0,05$); depuração de creatinina (mL/min): 167±37, 142±50; 113±20 ($p<0,05$); nas fases *washout*, placebo e ESPIRO, respectivamente. **CONCLUSÃO:** O bloqueio da ALDO em portadores de SM melhorou parâmetros metabólicos, reduziu a hiperfiltração glomerular e os níveis pressóricos possivelmente devido a aumento na resposta vasodilatadora do endotélio.

3) Resumo do trabalho apresentado no XX Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão arterial – Ouro Preto – Agosto 2012 - Sociedade Brasileira de Hipertensão, sbh@sbg.org.br - www.sbh.org.br

ESPIRONOLACTONA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL ASSOCIADA À SÍNDROME METABÓLICA

Ezequiel DGA, Lovisi JCM, Bicalho TC, Souza Filho SF, Rezende SPI, Costa MB, de Paula RB.

Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais.

INTRODUÇÃO: A aldosterona (ALDO) tem sido implicada na fisiopatologia da hipertensão associada à síndrome metabólica (SM). O bloqueio farmacológico deste hormônio poderia representar uma opção terapêutica neste grupo de indivíduos. **OBJETIVOS:** Avaliar o bloqueio da ALDO na resposta pressórica, na vasodilatação fluxo-mediada (VDFM) e em parâmetros metabólicos e renais de hipertensos não diabéticos com SM. **MÉTODOS:** Estudo experimental prospectivo no qual foram avaliados vinte e nove indivíduos com SM antes e após administração de espironolactona (ESPIRO) por um período de 16 semanas. **RESULTADOS:** A média de idade foi igual a $44,0 \pm 11,01$ anos, sendo a maioria do grupo composto por mulheres (89,7%). A média do índice de massa corporal (IMC) foi igual a $34,0 \pm 3,63$ kg/m² e da circunferência abdominal (CA) foi $110,1 \pm 8,12$ cm. Após 16 semanas de uso de ESPIRO, os pacientes permaneceram com IMC e CA semelhantes ao período basal. Conforme pode ser visto na tabela, o bloqueio da ALDO se associou a redução da PA avaliada pela MAPA, melhora significativa da VDFM, redução da relação microalbumina/creatinina em amostra isolada de urina além de melhora do perfil lipídico. Os níveis de glicemia, HOMA-IR, potássio, PCR ultrasensível e a filtração glomerular não se alteraram de modo significativo. **CONCLUSÃO:** Em indivíduos com SM, o bloqueio da ALDO reduziu a microalbuminúria e a pressão arterial de 24 horas, possivelmente devido à melhora da função endotelial. Um dado relevante foi o impacto favorável da ESPIRO sobre parâmetros metabólicos, que uma vez confirmado em maior número de indivíduos abre a perspectiva de uso dessa classe terapêutica para o tratamento da HA associada a SM.

PARÂMETROS	PRÉ ESPIRO	PÓS ESPIRO	"p"
PA sistólica média (mmHg)	142,5±15,63	132,3±17,89	0,042
PA diastólica média (mmHg)	84,4 ± 11,26	78.4 ± 11,24	0,039
Glicemia de jejum (mg/dL)	90,2±9,67	91,6±9,18	0,393
HOMA-IR	3,9±5,46	3,3±2,02	0,453
Potássio (mEq/L)	4,2±0,33	4,4±0,36	0,400
PCR ultra-sensível (mg/L)	6,0±7,49	4,1±5,85	0,068
HDL (mg/dL)	43.6 ± 8.86	48.5 ± 6.61	0,000
Triglicérides(mg/dL)	186,0 ± 98.95	164,0 ± 70.37	0.048
VDFM (%)	8,6± 5,30%	14,1±5,89%	0,001
Depuração de creatinina (CKD-epi) (mL/min)	91,7±18,27	93,6±19,12	0,717
Microalbuminúria (log10)	2,5±0,91	2,0±0,94	0,019