



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

DANIELLE GUEDES ANDRADE EZEQUIEL

**AVALIAÇÃO DO BLOQUEIO DA ALDOSTERONA SOBRE
PARÂMETROS METABÓLICOS E RENAIIS NA SÍNDROME
METABÓLICA**

Juiz de Fora

2013

DANIELLE GUEDES ANDRADE EZEQUIEL

**AVALIAÇÃO DO BLOQUEIO DA ALDOSTERONA SOBRE
PARÂMETROS METABÓLICOS E RENAIIS NA SÍNDROME
METABÓLICA**

**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: Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula

Prof^a. Dra. Mônica Barros Costa

**Juiz de Fora
2013**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ezequiel, Danielle Guedes Andrade .
Avaliação do bloqueio da aldosterona sobre parâmetros metabólicos e renais na Síndrome Metabólica / Danielle Guedes Andrade Ezequiel. -- 2013.
125 f. : il.

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

1. Aldosterona. 2. Síndrome X Metabólica. 3. Hipertensão. 4. Albuminúria. I. De Paula, Rogério Baumgratz, orient. II. Costa, Monica Barros, coorient. III. Título.

DANIELLE GUEDES ANDRADE EZEQUIEL

**AVALIAÇÃO DO BLOQUEIO DA ALDOSTERONA SOBRE
PARÂMETROS METABÓLICOS E RENAIIS NA SÍNDROME
METABÓLICA**

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 _____ de 2013

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dra. Carla Márcia Moreira Lanna
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Edelweiss Fonseca Tavares
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Frida Liane Plavnik
Universidade Nove de Julho

Prof. Dr. Rodrigo Oliveira Moreira
Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro

Aos meus filhos, Thiago e Marina, amores da minha vida.

Ao meu marido, José, pelo amor e compreensão.

A minha mãe, Ana Lúcia pelo apoio e amor incondicional.

Ao meu saudoso pai, pelo exemplo de perseverança e de resignação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força e perseverança para concluir esta importante etapa de minha vida.

Agradeço ao meu orientador prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula, médico brilhante, educador exemplar e acima de tudo ser humano admirável, pela ajuda e incentivo constantes nesta caminhada.

À profa. Dra. Mônica Barros Costa, pelos ensinamentos, dedicação e incentivo que me motivaram ao longo de toda a caminhada. Como diria Cora Coralina “quem te pedir um peixe, dá uma vara de pescar”. “Pensando bem, não só a vara de pescar, também a linha, o anzol, a chumbada, a isca...”.

Ao amigo, Dr. Júlio César Moraes Lovisi pela determinação, dedicação e apoio em todas as etapas deste trabalho, tendo sempre uma palavra amiga nos momentos de desafio.

Ao prof. Dr. Marcus Gomes Bastos pelo apoio em todo o processo de aprendizagem.

Ao prof. Dr. Fernando Collugnatti, pelo talento e brilhantismo na análise estatística.

À amiga Luanda Santos pelos ensinamentos em letramento em saúde, que motivaram reflexão na minha postura profissional.

À prof. Dra. Oscarina da Silva Ezequiel, pelo incentivo ao longo de toda caminhada.

Ao prezado prof. Ricardo Rocha Bastos, pela tradução do *abstract* dessa tese e pelos ensinamentos que norteiam o meu ideal de “ser médico e educador”.

À profa. Dra. Lize Vargas de Oliveira, pelo apoio constante e companheirismo.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde pelos ensinamentos importantes para minha formação acadêmica.

Aos demais professores e residentes do Serviço de Endocrinologia dessa instituição pelo apoio e incentivo.

Aos alunos Thaís Chehuem Bicalho, Juliana Machado Saraiva e Sérgio Souza Franca
Filho pelo carinho, empenho e dedicação.

Aos pacientes participantes da pesquisa, meus principais colaboradores, meu afeto e
eterna gratidão.

À fundação IMEPEN, pelo apoio financeiro.

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

Resumo

Danielle Guedes Andrade Ezequiel

Introdução: A aldosterona tem sido implicada na fisiopatologia da síndrome metabólica, assim como da hipertensão arterial a ela associada, entretanto, o uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide, neste grupo de indivíduos, foi pouco estudado. **Objetivos:** Avaliar os efeitos do bloqueio mineralocorticoide no comportamento pressórico, em parâmetros metabólicos, renais de indivíduos com síndrome metabólica e comparar com um grupo controle em uso de amlodipino. **Métodos:** Vinte e sete indivíduos com síndrome metabólica foram avaliados em estudo prospectivo que se consistiu de dois períodos: basal (2 semanas), no qual foram obtidos dados demográficos e suspensa a medicação anti-hipertensiva e período de tratamento, no qual foi administrada espironolactona (25 a 50 mg/dia) ou amlodipino (5 a 10 mg/dia), por 16 semanas. Em ambos os períodos, foram avaliados parâmetros metabólicos, inflamatórios e renais, além da realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). **Resultados:** Após pareamento dos grupos, foram selecionados 16 indivíduos para o grupo de tratamento com espironolactona e 11 indivíduos para o grupo controle com amlodipino. Após período de intervenção terapêutica, houve redução significativa da pressão arterial sistólica de 24 horas de -23,98 mmHg (IC: -34,85 a -13,11) e de -14,36 mmHg (IC: -25,83 a -2,89) e da pressão arterial diastólica de -12,84 mmHg (IC: -9,82 a -5,87) e de -9,59 mmHg (IC: -16,97 a -2,21), nos grupos espironolactona e amlodipino, respectivamente. Em relação ao perfil metabólico, houve aumento significativo do colesterol HDL no grupo espironolactona ($p=0.001$), independente do grau de inflamação, sem alterações significativas no grupo amlodipino. Não foram observadas alterações significantes no Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR), triglicérides e potássio, em ambos os grupos. Observou-se ainda, redução significativa na albuminúria no grupo espironolactona sem alteração significativa no grupo amlodipino, acompanhada de redução significativa da proteína C reativa, no grupo espironolactona e aumento significativo da proteína C reativa, no grupo amlodipino. **Conclusão:** O tratamento de indivíduos hipertensos com síndrome metabólica com espironolactona, em monoterapia, foi eficaz no controle da pressão arterial, apresentou

benefícios metabólicos adicionais como elevação do colesterol HDL e redução da proteína C reativa, além de efeito nefroprotetor com redução da albuminúria.

Palavras chaves: Aldosterona. Síndrome X Metabólica. Hipertensão. Albuminúria.

Abstract

Danielle Guedes Andrade Ezequiel

Introduction: Although aldosterone has been implicated in the pathophysiology not only of the metabolic syndrome (MS) but also of the MS-associated arterial hypertension, the use of mineralocorticoid receptor antagonists in these situations has been little studied. **Objectives:** Assess the effects of mineralocorticoid blockade on the pressoric behavior and metabolic and renal parameters of individuals with the MS in comparison with a control group on amlodipine. **Methods:** 27 individuals with the MS were assessed in a prospective study consisting of two periods: baseline (2 weeks), during which demographic data were obtained and all anti-hypertensive medication withdrawn, and treatment period, during which spironolactone (25 to 50 mg/day) or amlodipine (5 to 10 mg/day) were administered for 16 weeks. Individuals had their metabolic, inflammatory and renal parameters assessed, and underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring during both study periods. **Results:** After the groups were paired, 16 individuals were enrolled in the spironolactone group and 11 in the amlodipine group (controls). After the intervention, there was a significant decrease of both the 24-hour systolic (-23.98 mmHg, CI: -34.85 to -13.11, in the spironolactone group, and -14.36 mmHg, CI: -25.83 to 2.89, in the amlodipine group) and diastolic pressure (-12.84 mmHg, CI: -9.82 to -5.87, in the spironolactone group and -9.59 mmHg, CI: -16.97 to -2.21, in the amlodipine group). As for the metabolic profile, there was a significant increase of HDL-cholesterol in the spironolactone group ($p=0.001$), regardless of the degree of inflammation, without significant alterations in the amlodipine group. There were no significant alterations in the Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR), triglycerides and potassium in both groups. There was also a significant albuminuria reduction in the spironolactone group, without significant alterations in the amlodipine group, along with a significant reduction of C-reactive protein in the spironolactone group and a significant increase of C-reactive protein in the amlodipine group. **Conclusion:** Spironolactone as monotherapy for hypertensive individuals with the metabolic syndrome showed efficacy in blood pressure control, had additional metabolic benefits, such as an increase of HDL-cholesterol and reduction of C-reactive protein, and showed a renal protective effect through

albuminuria reduction.

Key words: Aldosterone. Metabolic X Syndrome. Hypertension. Albuminuria.

Lista de Figuras:

Figura 1 – Mecanismos genômicos da ação da aldosterona	32
Figura 2 – Papel do NFK β nos efeitos não genômicos da ALDO na doença renal e cardiovascular.....	33
Figura 3 – Mecanismos propostos para a relação entre aldosterona e doença renal crônica.....	39
Figura 4 – Distribuição dos <i>Propensity Scores</i>	74

Lista de Tabelas:

Tabela 1 -	Comparação das variáveis analisadas na linha de base – antes da estratificação.....	71
Tabela 2 -	Comparação das variáveis analisadas na linha de base – após estratificação.....	73
Tabela 3 -	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para pressão arterial (mmHg).....	75
Tabela 4 -	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para glicemia jejum (mg/dL).....	76
Tabela 5 -	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para colesterol HDL (mg/dL).....	76
Tabela 6 -	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para HOMA-IR	77
Tabela 7 -	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para triglicérides (mg/dL).....	77
Tabela 8-	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para potássio (mEq/L).....	77
Tabela 9-	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para taxa de filtração glomerular.....	78
Tabela 10-	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para relação albuminúria/creatinúria	79
Tabela 11-	Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para PCR (mg/L).....	79

Lista de Abreviaturas e Siglas

AII- angiotensina II

AGL- ácidos graxos livres

ALDO- aldosterona

AMLO- amlodipino

DCV - doenças cardiovasculares

DM - diabetes mellitus

DM2 - diabetes mellitus tipo 2

DRC - doença renal crônica

ESPIRO - espironolactona

FC- frequência cardíaca

GESF- Glomeruloesclerose segmentar e focal

HAS-hipertensão arterial sistêmica

HDL - high density lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)

HOMA- homeostasis model assessment (IR para resistência insulínica)

IGF-1- fator de crescimento semelhante à insulina

LDL- low density lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade)

MAPA - monitorização ambulatorial da pressão arterial

PAD - pressão arterial diastólica

PAS - pressão arterial sistólica

PAI - fator ativador do plasminogênio

PCR- proteína C reativa

PS- *propensity score*

RI- resistência à insulina

SM - síndrome metabólica

SRAA- sistema renina angiotensina aldosterona

SRA- sistema renina angiotensina

TGF β 1-fator de crescimento tumoral β 1

TNF α - fator de necrose tumoral α

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA.....	19
2.2	RELAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA COM RISCO CARDIOMETABÓLICO E RENAL	20
2.3	ALDOSTERONA	30
2.3.1	Histórico.....	30
2.3.2	Mecanismo de Ação da Aldosterona	32
2.3.3	Aldosterona e Aparelho Cardiovascular	34
2.3.4	Aldosterona e Rim	36
2.3.5	Aldosterona e Inflamação.....	39
2.3.6	Aldosterona e Síndrome Metabólica.....	41
2.4	TRATAMENTOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA SÍNDROME METABÓLICA.....	43
3	HIPÓTESE	46
4	OBJETIVOS	47
4.1	GERAL	47
4.2	ESPECÍFICOS	47
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS	48
5.1	DESENHO DO ESTUDO	48
5.2	CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	48
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO INCLUSÃO.....	49
5.3.1	Critérios de Inclusão.....	49
5.3.2	Critérios de Não inclusão	49
5.4	PROCEDIMENTOS	50
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	53
7	CRONOGRAMA	55
8	RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
8.1	OUTROS RESULTADOS.....	71
8.2	COMENTÁRIOS FINAIS	80
9	CONCLUSÕES	82
10	REFERÊNCIAS	83

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	103
ANEXO B - Modelos de Regressão para as variáveis.....	107
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	108
APÊNDICE B - Planilhas do grupo ESPIRO	110
APÊNDICE C - Planilhas do grupo AMLO	117
APÊNDICE D - Trabalhos apresentados em congressos.....	123

1 INTRODUÇÃO

A epidemia de obesidade e síndrome metabólica (SM) tem sido observada nos últimos anos em todo o mundo, fenômeno esse estreitamente relacionado ao aumento progressivo da prevalência de hipertensão arterial (HA), doença cardiovascular (DCV) e doença renal crônica (DRC) (HUBERT et al., 1983; JONSSON et al., 2002; OGDEN, CARROLL e FLEGAL, 2003; HALL et al., 2003; ALBERTI, 2009). Estudos epidemiológicos sugerem que 65 a 75% do risco de hipertensão essencial em humanos podem ser diretamente atribuídos ao excesso de peso (GARRISON et al., 1987; HALL, 2003). Dados recentemente publicados corroboram essas evidências e correlacionam o aumento da circunferência abdominal com o risco de HA (OSTCHEGA et al., 2012).

A HA, associada a SM, envolve diversos mecanismos como a hiperatividade simpática, a retenção de sal, a hiperinsulinemia e a hiperatividade do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (HALL et al., 2002). Nos últimos anos, a secreção de fatores liberadores de mineralocorticoides pelos adipócitos tem implicado a aldosterona na fisiopatogenia da HA na SM de modo independente da estimulação secundária à angiotensina II (ENGELI et al., 2003; ENGELI 2006; BOCHUD, 2006). Em concordância com essa assertiva, estudo anterior mostrou que cães tornados obesos e tratados com um antagonista dos receptores mineralocorticóides não apresentavam elevação da pressão arterial (PA), quando comparados ao grupo não tratado (DE PAULA, DA SILVA e HALL, 2004).

Apesar dessas evidências, as diretrizes para tratamento da HA associada à SM não recomendam uma classe específica de anti hipertensivos para este grupo de indivíduos. No entanto, os benefícios metabólicos adicionais com uso de medicações com ação no SRAA são reconhecidos (WRIGHT et al., 2002; SHARMA et al., 2002; SCHUPP et al., 2004). Em contrapartida, alguns hipotensores, como diuréticos tiazídicos e β bloqueadores podem apresentar efeitos metabólicos desfavoráveis (DAHLOF et al., 2002; ZILLICH et al., 2006).

Apesar de estudos recentes sugerirem o papel da ALDO na SM, o impacto do bloqueio mineralocorticoide nesse grupo de indivíduos necessita de avaliação. Em estudo piloto realizado em nosso serviço, foi comparado o uso de espironolactona (ESPIRO) com placebo e demonstrado que o bloqueio do receptor mineralocorticoide em monoterapia reduziu a PA de

consultório, melhorou a vasodilatação fluxo mediada e promoveu benefícios adicionais no perfil metabólico de indivíduos com SM (COSTA et al., 2010).

No presente estudo, foi avaliado o bloqueio do receptor mineralocorticoide sobre o comportamento pressórico, avaliado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios e renais, em uma amostra de pacientes obesos com SM e comparado com uso de amlodipino (AMLO), medicação anti hipertensiva metabolicamente neutra, recomendada no tratamento da hipertensão arterial na SM.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

A prevalência de sobrepeso e obesidade, em países industrializados e em grande parte dos países em desenvolvimento, é estimada em 40% a 60% dessas populações, estando relacionada a elevados índices de morbimortalidade cardiovascular (HUBERT et al., 1983; JONSSON et al., 2002; OGDEN; CARROLL; FLEGAL, 2003). Dados recentes sugerem que mais de dois bilhões de adultos no mundo apresentam excesso de peso ou obesidade (ALBERTI, 2009). Dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América em 2009-2010 demonstraram que 35,7% dos americanos são obesos e quase 6% tem IMC maior 40 kg/m^2 , sendo que a prevalência de obesidade é maior entre os homens e em subgrupos com menor nível educacional (OGDEN et al., 2012). No Brasil, estudo sobre Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), realizado desde 2006 pelo Ministério da Saúde, confirma a tendência de crescimento do excesso de peso no país. Em 2011, esse problema atingiu 48,5% dos adultos, sendo da ordem de 52,6% nos homens e 44,7% nas mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Estudos epidemiológicos clássicos, como NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) e Framingham, demonstraram estreita correlação entre peso corpóreo e PA (WONG et al., 2004; JORDAN et al, 2007). Dados desses estudos sugerem que 60% a 70% dos casos de HA podem ser atribuíveis ao excesso de adiposidade corporal (MUST et al, 1999). Além disso, modelos estatísticos demonstraram que a elevação da PA se correlacionou positivamente com o ganho de peso, isto é, cada $1,7 \text{ kg/m}^2$ no índice de massa corpórea (IMC) ou 4,5cm na medida da circunferência abdominal, em homens e $1,3 \text{ kg/m}^2$ ou 2,5cm no IMC e circunferência abdominal, respectivamente, em mulheres, representariam aumento de 1 mmHg, na pressão arterial sistólica (PAS) (DOLL et al., 2002).

Confirmando esses achados, dados do NHANES III evidenciaram que a prevalência de HA se eleva, progressivamente, com aumento do IMC, variando de 15%, entre os indivíduos com IMC abaixo de 25 kg/m^2 para aproximadamente 40%, entre os indivíduos com IMC maior que 30 kg/m^2 (MALIK et al., 2004). Evidências recentes também correlacionam o

aumento da circunferência abdominal com o risco de HA, independentemente do IMC (OSTCHEGA, 2012).

A obesidade abdominal associada a um aglomerado de fatores de risco, incluindo a dislipidemia aterogênica, a elevação da PA, a resistência insulínica associada a um estado inflamatório subclínico caracterizam a SM (ALBERTI et al., 2009). Dados europeus demonstraram que mais de um em cada cinco adultos apresentam a SM (SCHOLZE et al., 2010). De acordo com o estudo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006, a prevalência de SM situa-se em torno de 34% nos Estados Unidos, sendo particularmente maior em americanos de origem hispânica e negros americanos (FORD et al., 2010).

Uma revisão sistemática, voltada para a análise da prevalência de SM em crianças e adolescentes, recentemente publicada por autores brasileiros, evidenciou uma prevalência de 31,2,% nas diferentes regiões do mundo (Américas do Sul, Norte e Central, Ásia e Europa) (RODRIGUES et al., 2011). No Brasil, dados sobre as características epidemiológicas da SM são escassos. Em estudo realizado na cidade de Vitória, a prevalência de SM foi de 29,8%, em amostra randômica de 1.663 indivíduos com idade entre 25 e 64 anos (SARALORI et al., 2007). Outro estudo realizado na região sul do país com 378 indivíduos idosos, demonstrou prevalência de SM de 50,3%, sendo maiores as taxas no sexo feminino (RIGO et al., 2008). Achados semelhantes foram observados em nosso serviço, em estudo realizado em hipertensos, que encontrou prevalência de SM de 45%, com predomínio em mulheres com idade acima de 50 anos. Nessa amostra, o aumento da circunferência abdominal foi o critério diagnóstico mais frequente, seguido da baixa concentração plasmática de colesterol HDL e de hipertrigliceridemia (EZEQUIEL et al., 2006).

2.2 RELAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA COM RISCO CARDIOMETABÓLICO E RENAL

Diversos estudos evidenciam que indivíduos portadores de SM apresentam aumento do risco de coronariopatia, acidente vascular encefálico (AVE), diabetes mellitus (DM) e DRC (CHEN et al., 2004; WANNAMETHEE et al., 2005; KURELLA; LO; CHERTOW,

2005; TANAKA et al., 2006). Em estudo de Lakka et al. (2002), observou-se aumento de 12% na mortalidade cardiovascular em indivíduos com SM, quando comparados com a população geral. De forma semelhante, estudo prospectivo finlandês (ISOMAA et al., 2001) que incluiu 3.606 indivíduos, acompanhados por sete anos, constatou aumento de três vezes no risco de doença cardiovascular e infarto agudo do miocárdio em portadores de SM. Ademais, em estudo prospectivo que avaliou 5.128 homens, ao longo de 20 anos, a presença da SM se correlacionou com aumento significativo do risco de coronariopatia, isquemia cerebral e, particularmente, de DM2, sendo o risco para esses eventos diretamente proporcional ao número de componentes da síndrome (WANNAMETHEE et al., 2005).

Além disso, a SM pode ser preditora de transtornos da homeostase da glicose. Em estudo que avaliou 2.559 indivíduos, ao longo de aproximadamente 7 anos, os autores constataram que a presença de SM aumenta o risco de diabetes incidente, independentemente do sexo, idade, origem étnica e história familiar para DM (LORENZO et al., 2007). Baseados nos resultados de 16 coortes, Ford et al. realizaram uma metanálise com objetivo de estimar o risco relativo de DM incidente em indivíduos portadores de SM e concluíram que esse risco variou de 10,9 a 24,4 em participantes com quatro ou mais componentes da síndrome, quando comparados aos indivíduos saudáveis. Dessa forma, a forte associação de SM e DM parece bem estabelecida, embora poucas evidências sugiram que a glicemia de jejum, isoladamente, possa ser boa preditora para DM em portadores de SM (FORD; LI; SATTAR, 2008).

A obesidade abdominal, outra característica frequente dentro do espectro da SM, representa importante fator causal para o desenvolvimento de resistência insulínica, hiperinsulinemia e consequente DM2 (DANDONA et al., 2005). Recentes estudos têm demonstrado que o tecido adiposo é o maior órgão endócrino existente, responsável pela secreção de várias substâncias biologicamente ativas, chamadas adipocitocinas. A produção dessas adipocitocinas se encontra alterada em presença de obesidade, podendo desencadear uma série de anormalidades metabólicas, além de participar da gênese do processo aterosclerótico (LYON; LAW; HSUEH, 2003; YANAI et al., 2008).

Em indivíduos com acúmulo de adiposidade abdominal, estas substâncias, assim como fator de necrose tumoral (TNF- α), leptina, interleucina-6 (IL-6), resistina, fator ativador do plasminogênio (PAI-1) encontram-se em níveis elevados, contribuindo, desta maneira, para a

presença de um estado inflamatório crônico. Por outro lado, a perda de peso se correlaciona com a redução dos níveis das citocinas inflamatórias, corroborando com a associação do excesso de adiposidade e inflamação (ZICCARDI et al., 2002). Algumas destas citocinas, além da ação pró inflamatória, apresentam efeito na ação da insulina. Por exemplo, o TNF- α inibe a fosforilação da tirosina quinase do receptor de insulina, ocasionando defeitos na sinalização insulínica e consequente resistência insulínica e comprometimento do transporte de glicose (FEINSTEIN et al., 1993).

A obesidade, caracterizada pelo acúmulo de adipócitos na região perivisceral, leva a aumento da oferta de ácidos graxos livres (AGL) ao fígado. Estes se contrapõem aos efeitos da insulina, com aumento subsequente da neoglicogênese e inibição da captação e oxidação de glicose em nível muscular (BODEN et al., 1994). Paralelamente, haverá aumento na produção hepática de glicose, decorrente da resistência hepática à ação da insulina em inibir a neoglicogênese. Como consequência, ocorre aumento da síntese de triglicérides, redução do colesterol HDL e enriquecimento da fração de colesterol LDL com partículas pequenas e densas, que representam o tipo de dislipidemia aterogênica característica da SM e do DM2 (FERRANNINI et al., 1997). Ademais, a relação triglicérides/colesterol HDL parece correlacionar-se positivamente com marcadores de resistência insulínica em indivíduos obesos não diabéticos (BREHM et al., 2004).

Mais recentemente, também foi evidenciada a relação entre SM e lesão renal, em vários estudos epidemiológicos (CHEN et al., 2004; KURELLA; LO; CHERTOW, 2005; TANAKA et al., 2006; TOZAWA et al., 2007). Chen et al. (2004) identificaram associação significativa entre SM e risco para DRC e microalbuminúria, mostrando que esse risco se eleva progressivamente, à medida que aumenta o número de componentes da SM, independentemente da presença de DM e HA. Estes dados foram confirmados por Kurella, Lo e Chertow (2005), ao acompanharem 10.000 indivíduos não diabéticos, por um período de nove anos, que demonstraram que a SM está associada, de modo independente, com o aumento do risco de DRC incipiente.

Também em estudo envolvendo uma população de 6.980 japoneses foi demonstrado que a SM é um importante determinante de DRC, em homens com idade abaixo de 60 anos, aumentando a prevalência de DRC de acordo com o número de fatores de risco da SM

(TANAKA et al., 2006). Posteriormente, estudo prospectivo, que avaliou indivíduos japoneses ao longo de cinco anos, evidenciou aumento do risco relativo para a ocorrência de DRC em portadores de SM (TOZAWA et al., 2007).

Estudos recentes têm destacado o papel do sobrepeso e da obesidade leve a moderada como fator de risco para lesão renal, sendo descrito que valores de IMC superiores a 40kg/m^2 elevam, em sete vezes, o risco para DRC em estágio terminal e que valores acima de 25kg/m^2 , em adultos jovens, acarretam aumento no risco de DRC de até três vezes, em relação aos indivíduos com peso normal (HSU et al., 2006; EJERBLAD et al., 2006; KRIKKEN; BAKKER; NAVIS, 2009).

Além dos estudos epidemiológicos que comprovaram a associação entre obesidade, SM e DRC, um menor número de autores avaliou achados anatomopatológicos renais em portadores da SM. Em estudo retrospectivo (ALEXANDER et al., 2009), que avaliou 146 pacientes submetidos à nefrectomia por carcinoma renal, doze pacientes foram identificados como portadores de SM, sem DM e pareados para sexo e idade com doze indivíduos controles sem nenhum dos critérios para o diagnóstico da síndrome. Ao exame histopatológico dos portadores de SM foram observados achados de atrofia tubular, fibrose intersticial e esclerose arterial, sugerindo doença microvascular, além de hipertrofia glomerular e glomerulosclerose segmentar.

Dessa forma, não bastasse o risco cardiovascular, a presença de SM parece representar fator importante na gênese da DRC. Todavia, os mecanismos envolvidos na lesão vascular renal não estão ainda totalmente elucidados. Dentre os mecanismos propostos para explicar a doença cardiovascular e a DRC, na SM, destacam-se a resistência à insulina (RI), os fenômenos inflamatórios e as alterações hormonais, como hiperatividade simpática e hiperatividade do sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) (HALL, 2003, REDON et al., 2009).

O estado de RI gera hiperinsulinemia que exerce ação vasoconstritora sobre a arteríola eferente e aumenta a expressão de fatores de crescimento em células mesangiais (GULER et al., 1989). Dentre estes fatores, destaca-se o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) que promove proliferação mesangial e de células tubulares renais. Estudos *in vitro* mostraram que o IGF-1, em concentrações fisiológicas e a insulina, em concentrações

farmacológicas, induzem o crescimento das células mesangiais, possivelmente pela redução da atividade da enzima metaloproteinase-2, responsável pela degradação da matriz extracelular (LUPIA et al., 1999).

Essa hipótese foi confirmada por Abrass et al. (1994), que observaram aumento da síntese proteica, com alteração do tipo de colágeno intersticial e da membrana basal de células mesangiais tratadas com insulina (BAUMANN; EISENHAUER; HARTMANN, 1992). Além disso, estudos realizados *in vivo* em animais e em humanos sugerem que a infusão de IGF-1 aumenta o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular (KOHAN, 1993).

Outros estudos *in vitro* evidenciaram ainda que a insulina aumenta a expressão do fator de crescimento tumoral $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), nas células mesangiais e que parece estimular sua produção nas células epiteliais do túbulo proximal, onde ocasiona aumento da expressão do gene do colágeno tipo IV, que se acumula na matriz extracelular, levando ao aumento do tamanho renal. Concomitantemente, o IGF1 e o TGF $\beta 1$ aumentam a atividade do fator de crescimento do tecido conectivo, citocina responsável pela atividade pró fibrinogênica nas células tubulares renais e fibroblastos intersticiais, o que também contribui para a hipertrofia renal. Além disso, *in vitro*, a insulina potencializa o efeito da angiotensina II sobre o TGF $\beta 1$ e a produção de colágeno, com consequente depósito na matriz extracelular e aumento da expressão do gene para o receptor tipo 1 da angiotensina II nas células mesangiais, potencializando o efeito vasoconstritor da angiotensina II sobre o rim (MARSEN; SCHRAMEK; DUNN, 1994; ANDERSON et al., 1996).

Estudo *in vivo* mostrou que, em indivíduos saudáveis, a insulina causa vasodilatação endotélio dependente através da liberação de óxido nítrico. Todavia, em estados de resistência insulínica, a vasodilatação endotélio dependente, mediada pela insulina, encontra-se comprometida, levando à vasoconstrição e à lesão tecidual (ARCARO et al., 2002). Embora as causas da disfunção endotelial ainda não estejam bem determinadas, seu papel no desenvolvimento das complicações vasculares consequentes ao aumento do estresse oxidativo está bem estabelecido, principalmente em relação às complicações vasculares do DM (CLELAND et al., 2000), enquanto que a lesão vascular em nível renal, descrita em estágios de pré diabetes, tem sido menos estudada.

Em estudo realizado em macacos Rhesus, uma espécie que desenvolve DM na senilidade, Cusumano et al. (2002) observaram que animais idosos apresentavam aumento do volume glomerular e expansão mesangial que precederam o desenvolvimento de hiperglicemia e que se correlacionaram com hiperinsulinemia, sugerindo que a hiperinsulinemia induz hiperfiltração glomerular antes do desenvolvimento de hiperglicemia.

A insulina interfere em inúmeros mecanismos de sinalização celular. Dentre outros mecanismos pelos quais a hiperinsulinemia poderia levar à lesão renal citam-se: aumento da atividade simpática e da reabsorção renal de sódio, potencialização da resposta vascular à angiotensina II (AII) e à aldosterona, redução da atividade do peptídeo natriurético atrial, aumento do estresse oxidativo, aumento da expressão do inibidor da ativação do plasminogênio (PAI-1), aumento dos AGL, ações tróficas sobre a musculatura lisa vascular e aceleração do processo aterosclerótico (ABRASS; SPICER; RAUGI, 1994; BIDDINGER; KAHN, 2006).

Outro mecanismo proposto para explicar os danos vascular e renal associados à SM seria a secreção de substâncias biologicamente ativas pelo adipócito: as adipocitocinas. Essas substâncias, representadas principalmente pelo TNF- α , o PAI-1, a interleucina-6, a interleucina 1- α , a resistina, a visfatina, a leptina e o fator inibidor da migração dos macrófagos, seriam as responsáveis pelos estados de resistência sistêmica à insulina, além dos estados pró inflamatórios e pró trombóticos (WISSE, 2004).

Em mulheres obesas, na perimenopausa, foi demonstrado que o TNF- α reduz a ação da insulina por alterar a modulação da sinalização dependente da tirosina quinase e que a expressão dessa citocina, em tecido adiposo, em mulheres obesas, está aumentada (HOTAMISLIGIL et al., 1995). Existem ainda diversas evidências de que outros marcadores de inflamação, como a proteína C reativa (PCR) e os níveis de leucócitos, estejam elevados em pacientes obesos com SM, entretanto, se tais achados podem ser considerados epifenômeno associado com a aterogênese ou se participam de forma causal neste processo, ainda não foi esclarecido (VISSER et al., 1999).

Festa et al (2000) estudaram essa questão em uma grande população no *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS), demonstrando elevação nos níveis de PCR diretamente proporcional ao número de componentes da SM. Nesse estudo, os indivíduos com

quatro componentes da SM apresentavam média dos valores de PCR 15 vezes maior do que os indivíduos sem a síndrome. Além disso, também foi observada associação entre inflamação e componentes da SM, em mulheres jovens e em crianças (SCHMIDT; DUNCAN, 2003).

A relação entre SM e inflamação parece transcender a simples relação de causa e efeito, na qual a obesidade provocaria liberação de mediadores inflamatórios. No estudo Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), que avaliou uma coorte de 13.017 indivíduos, ao longo de três anos, foi demonstrado relação temporal entre inflamação e SM. Nos indivíduos avaliados, aqueles que apresentavam valores basais de fibrinogênio mais elevados tinham maior risco de obesidade nos três anos subsequentes. Nesse mesmo estudo, observou-se que o estado inflamatório crônico precede e prediz o desenvolvimento de DM2. Após análise multivariada, ajustada para fatores de risco como IMC e relação cintura quadril, os indivíduos com contagem de leucócitos no quartil superior tinham risco 50% maior de desenvolver DM2 (DUNCAN et al., 2000).

Quase uma década depois, o *Framingham Offspring Study* avaliou marcadores de inflamação (PCR), de homeostase (PAI-1, fibrinogênio), de atividade neuro hormonal (aldosterona, renina, peptídeo natriurético tipo B, peptídeo natriurético proatrial N-terminal) e disfunção endotelial em uma coorte de recém-nascidos e observou que o painel de biomarcadores se relacionou com a incidência de SM, ao longo do seguimento desses indivíduos. Além disso, o PAI-1 se mostrou associado positivamente com alterações na glicemia de jejum, na PAS e nos níveis de triglicérides. Foi também observada associação direta entre aldosterona sérica e PAS e relação inversa com colesterol HDL, sugerindo que estes biomarcadores teriam papel chave na gênese dessas alterações metabólicas e no desenvolvimento futuro de DM (INGELSSON et al., 2007).

Marcadores inflamatórios podem ser considerados fatores de risco emergentes para doenças cardiovasculares em pacientes hipertensos portadores de SM, sendo que os níveis de proteína C reativa (PCR) apresentam correlação significativa com a circunferência abdominal, glicemia de jejum e índice de massa corpórea (JUNQUEIRA A.; ROMÊO-FILHO; JUNQUEIRA C., 2009).

Nos últimos anos, tem sido demonstrado que o estado inflamatório crônico, associado ao estresse oxidativo, está presente, em indivíduos com doença renal leve a moderada; que os

marcadores inflamatórios e pró trombóticos podem predizer alterações na função renal e que intervenções que reduzem inflamação podem ser úteis não apenas para proteção cardiovascular, mas também para proteção renal (FRIED et al.,2004; SHLIPAK et al.,2005; STENVINKEL.,2005).

Dessa forma, em estudo que avaliou uma coorte de indivíduos idosos, ao longo de sete anos, foi demonstrado que aqueles que apresentavam maiores níveis de PCR, maior contagem de leucócitos e níveis mais elevados de fibrinogênio apresentaram maior declínio da filtração glomerular quando comparados ao grupo controle. Com base nesses achados, os autores sugerem que marcadores inflamatórios e protrombóticos são preditores de alterações na função renal em indivíduos idosos (FRIED et al., 2004). De modo semelhante, em ensaio clínico controlado por placebo, observou-se que os indivíduos com níveis mais elevados de PCR e receptor II do fator de necrose tumoral apresentavam declínio mais rápido da filtração glomerular. Neste mesmo estudo, aqueles indivíduos que receberam pravastatina apresentaram menor perda de função renal quando comparados aos indivíduos em uso de placebo, o que sugere a ligação entre alterações inflamatórias e lesão renal (TONELLI et al., 2005).

Outros estudos demonstraram que o acúmulo central de gordura, observado em indivíduos com SM, é acompanhado de alterações hormonais, como maior atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, redução dos níveis de adiponectina, hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS) e do SRA, assim como expressão e produção de aldosterona pelo adipócito (BJÖRNTORP, 1993; ESLER et al., 2001; YAMAUCHI et al., 2002; RAHMOUNI et al., 2004).

Está bem estabelecido, por exemplo, que a hiperatividade do sistema nervoso simpático é comum em indivíduos obesos (ESLER et al., 2001). A ativação simpática prolongada leva ao aumento da pressão arterial, por ocasionar vasoconstrição periférica e aumento da reabsorção tubular de sódio (GRASSI et al., 2000), sendo a leptina o possível elo entre o excesso de adiposidade e o aumento da atividade simpática cardiovascular. A concentração plasmática desse hormônio aumenta de maneira proporcional ao grau de adiposidade e, ao ultrapassar a barreira hematoencefálica, age em várias regiões hipotalâmicas, especialmente no núcleo arqueado, regulando o balanço energético, reduzindo

o apetite e também aumentando o gasto energético através de estimulação simpática (CORREIA et al., 2001).

O conceito de resistência seletiva à leptina pode facilitar o entendimento do papel fisiopatológico desse hormônio na hiperatividade simpática presente na obesidade. Em modelos experimentais de camundongos com obesidade induzida por dieta, observou-se resistência à saciedade e à perda de peso induzida pela leptina, porém com preservação da sua ação estimuladora do sistema simpático. Essa hipótese foi denominada resistência seletiva à leptina (RAHMOUNI et al., 2005). A dissociação das ações da leptina pôde ser confirmada também em crianças obesas, que não expressam o gene da leptina. Estas crianças apresentam, em idade precoce, distúrbios metabólicos graves, obesidade mórbida, resistência insulínica e hiperinsulinismo, associados à redução da atividade simpática e hipotensão postural, reforçando a ideia de que a leptina seja, efetivamente, um dos elos entre hipertensão arterial e obesidade (OZATA; OZDEMIR; LICINIO, 1999; AIZAWA-ABE et al., 2000).

Outro provável mecanismo envolvido na retenção de sal associada à obesidade é a hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Em modelos experimentais e em humanos obesos, observa-se elevação da atividade plasmática da renina, do angiotensinogênio, da atividade da enzima conversora da angiotensina e da concentração da aldosterona plasmática, a despeito da retenção de sódio e da expansão do volume extracelular. Embora a liberação de renina pelo rim tenha papel importante no aumento dos níveis de angiotensina, o tecido adiposo também tem sido responsabilizado pela ativação do SRA (HALL et al., 2002; SHARMA et al., 2002).

Evidências recentes sugerem ainda o envolvimento do SRAA do adipócito, na fisiopatologia da HA ligada à obesidade. Em camundongos, o angiotensinogênio derivado do adipócito atua sobre o crescimento e diferenciação dessa célula, além de ser secretado na corrente sanguínea, contribuindo para o *pool* de angiotensinogênio circulante. Neste modelo, a elevação do angiotensinogênio é proporcional ao aumento da massa adiposa e pode ter papel relevante no mecanismo fisiopatológico da HA e das doenças cardiovasculares e renais ligadas à obesidade (ENGELI; NEGREL; SHARMA, 2000).

Estudos em animais e em seres humanos têm demonstrado que a obesidade ativa a maioria dos componentes do SRAA e que o bloqueio deste sistema constitui uma maneira

eficaz de reduzir a PA em obesos (REISEN et al, 1997). Do mesmo modo, a perda ponderal reduz os níveis de todos os componentes do SRA circulantes. Em estudo em mulheres na pós menopausa submetidas à dieta hipocalórica, ao longo de 13 semanas, os autores observaram que a redução de 5% do peso corpóreo foi acompanhada de significativa diminuição dos níveis plasmáticos de angiotensinogênio, renina e ALDO, bem como de redução da atividade da enzima conversora da angiotensina e da expressão do angiotensinogênio no tecido adiposo (ENGELI et al, 2005).

Diversos estudos clínicos e experimentais mostram que o bloqueio das ações da angiotensina II (AII), com inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) reduz a pressão arterial, diminui a disfunção endotelial, o estresse oxidativo e o processo inflamatório, além de melhorar o equilíbrio fibrinolítico e reduzir o tamanho da lesão aterosclerótica. Tais propriedades seriam responsáveis pela redução da morbidade e da mortalidade observadas em pacientes com doença aterosclerótica em uso desse grupo de drogas (WRIGHT et al., 2002; SHARMA et al., 2002; SCHUPP et al., 2004). Com base nesses dados, a recomendação do uso de BRA ou de IECA tornou-se estratégia terapêutica importante na prevenção de desfechos cardiovasculares e renais, especialmente em portadores de DM.

As drogas que bloqueiam o SRAA são recomendadas também para pacientes portadores de DRC. O estudo *Ramipril Efficacy in Nephropathy* (REIN) evidenciou que pacientes com nefropatia crônica e proteinúria, que receberam ramipril apresentaram redução significativa do declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) e menor risco de evolução para DRC terminal, ao longo de mais de três anos de seguimento, quando comparados com pacientes que receberam placebo e drogas anti hipertensivas convencionais e atingiram controle pressórico semelhante (RUGGENENTI et al., 1998).

Recentemente, em ensaio clínico randomizado duplo cego que comparou os efeitos de IECA (ramipril) com bloqueador dos canais de cálcio (amlodipina) e β bloqueador (metoprolol) sobre a progressão da doença renal hipertensiva em negros americanos com taxa de filtração glomerular (TFG) variando de 20 a 65 mL/min/1,73m², os autores observaram que os participantes que receberam ramipril apresentaram menor declínio da TFG e redução significativa da proteinúria quando comparados com os demais participantes, efeito esse

independente do controle pressórico intensivo (AGODOA, 2001; WRIGHT et al., 2002). Da mesma forma, outro ensaio clínico realizado em indivíduos com DRC não diabéticos, que comparou benazepril com placebo, evidenciou que os indivíduos que receberam IECA apresentaram redução de 52% nos níveis de proteinúria, além de redução significativa do declínio da função renal, benefícios estes não ligados exclusivamente ao controle pressórico (HOU et al., 2006).

Além disso, tem sido demonstrado que o bloqueio do SRAA, com IECA ou BRA, pode efetivamente diminuir o risco para diabetes mellitus tipo 2 (DM2), além de reduzir a albuminúria nos casos de nefropatia diabética instalada (ANDERSEN et al., 2000; ROSSING et al., 2003). No estudo *Captopril Primary Prevention Project* (CAPPP), a incidência de DM2 foi 14% menor no grupo que usou captopril quando comparado ao grupo controle (HANSSON et al., 1999). Da mesma forma, no *Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial* (HOPE), os autores observaram redução de 34% na incidência de DM2 no grupo de pacientes que utilizaram ramipril (YUSUF et al., 2001). De maneira semelhante, a incidência de DM2 foi 25% menor no grupo de pacientes que utilizaram losartana quando comparado ao grupo tratado com atenolol, no *Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study* (DAHLOF et al., 2002). Paralelamente, nos últimos anos, parte dos efeitos deletérios do SRAA sobre o sistema cardiovascular e renal tem sido atribuída à aldosterona (ROCHA et al., 2000; NAGASE, 2006; INGELSSON, 2007; TOMASCHITZ et al., 2010).

2.3 ALDOSTERONA

2.3.1 Histórico

Após a publicação de Thomas Addison (1849) de uma síndrome clínica letal associada à destruição das glândulas suprarrenais, surgiram inúmeros estudos sobre a fisiologia do córtex adrenal. Todavia, durante a primeira parte do século XX, o principal foco das pesquisas foi o papel do córtex adrenal sobre o metabolismo dos carboidratos.

Ao final da década de 1930, a maioria dos glicocorticoides produzidos pelo córtex adrenal tinha sido isolada e suas estruturas caracterizadas. Entretanto, ensaios biológicos

desenvolvidos para caracterizar extratos corticais adrenais eram insensíveis para detecção do hormônio que seria responsável pela atividade mineralocorticoide, apesar das evidências de que estes extratos participariam no metabolismo do sódio e do potássio. Além disso, havia controvérsias sobre a existência de um hormônio específico com atividade mineralocorticoide ou se a atividade mineralocorticoide poderia ser atribuída apenas aos glicocorticoides conhecidos.

Por quase 20 anos, tais obstáculos dificultaram as tentativas de se caracterizar o que havia sido denominado "*electrocortin*". No entanto, em 1936, Kuizenga e Cartland isolaram extratos contendo "atividade mineralocorticoide potente" e, finalmente, outros pesquisadores descreveram a *electrocortin* como um hormônio clinicamente relevante.

Em 1948, Deane et al., através do exame anatomopatológico, demonstraram que a *electrocortin* era secretada pela zona glomerulosa do córtex adrenal sob estímulo do balanço sódio-potássio da dieta. No entanto, foi em 1953, que Simpson e Tait desenvolveram um bioensaio com alta sensibilidade para a atividade mineralocorticoide e, em 1954, a estrutura de aldosterona (ALDO) foi identificada. Estudos posteriores foram realizados na tentativa de melhor compreensão sobre a ação e os mecanismos regulatórios da ALDO e, em 1956, Conn descreveu a síndrome de hipertensão arterial e hipocalemia decorrentes de um tumor adrenal, chamada de hiperaldosteronismo primário ou síndrome de Conn.

Em 1962, Ganong e Mulrow estabeleceram o papel do ACTH na secreção da aldosterona através de experimentos em animais hipofisectomizados e concluíram que o ACTH contribui para a secreção de ALDO, mas não constitui o principal estímulo em seres humanos, reforçando a hipótese de que o sistema renina-angiotensina estimularia diretamente a secreção de ALDO (WILLIAMS J.; WILLIAMS G., 2003).

Em resumo, a ALDO é produzida na zona glomerulosa da córtex adrenal e sua secreção é classicamente regulada pela AII, pelos níveis de potássio e pelo ACTH. Suas ações fisiológicas se dão pela ligação a receptores mineralocorticoides e suas ações clássicas consistem na promoção do equilíbrio eletrolítico e no controle do volume plasmático e da PA (NAGASE, 2010).

2. 3.2 Mecanismos de ação da Aldosterona

A via genômica ou clássica pela qual a ALDO regula o transporte de sódio e potássio em células epiteliais renais é desencadeada pela ligação deste hormônio aos receptores esteróides do citosol, desencadeando translocação nuclear, interação com DNA e, finalmente, transcrição genômica e translação de proteínas efetoras nucleares. A síntese proteica nuclear induzida pela ALDO aumenta: a) a entrada de sódio, dentro das células através dos canais de sódio epiteliais apicais, b) a entrada de potássio e a extrusão de sódio pela ATPase Na⁺/K⁺ basolateral, c) a difusão passiva de potássio celular intraluminal através do canal ROMK apical (figura 1).

Desta forma, a ação clássica da ALDO, após a sua ligação aos receptores mineralocorticoides presentes, classicamente, nas células epiteliais dos túbulos coletores e contornados distais, será o controle da reabsorção de sódio e a excreção de potássio. Estes efeitos genômicos da ALDO se relacionam à síntese de novas proteínas para produção de suas ações epiteliais, processo que tem duração de horas e que pode ser bloqueado por inibidores da síntese proteica, como a actinomicina (SOWERS; WHALEY-CONNELL; EPSTEIN, 2009).

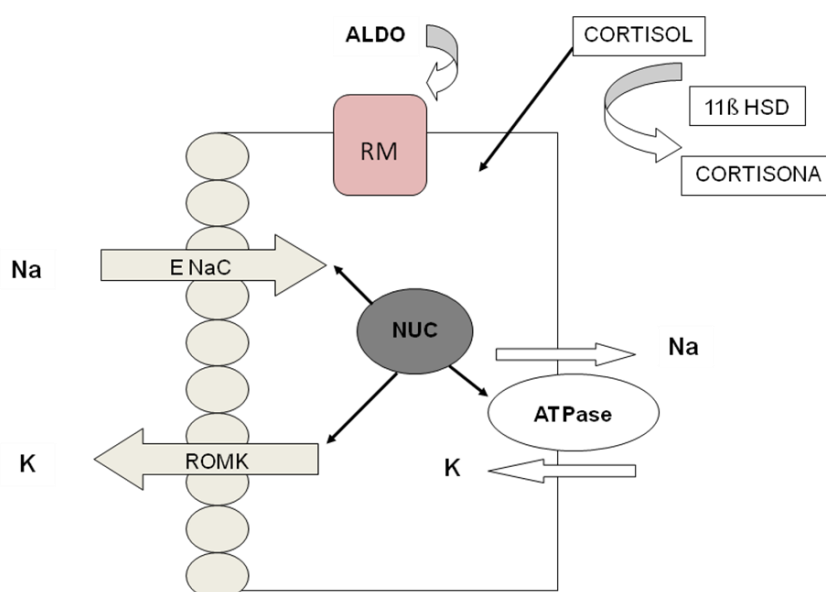


Figura 1- Mecanismos genômicos da ação da aldosterona

ALDO: aldosterona; RM: receptor mineralocorticóide; 11 β OH-HSD: 11 β hidroxisteróide desidrogenase; ENaC: canal epitelial de Na; ROMK: canal de K . Adaptada de Sowers, Whaley-Connell e Epstein (2009).

Paralelamente, estudos recentes têm demonstrado efeitos não genômicos da ALDO. As vias de sinalização celular deste tipo de efeito não estão completamente elucidadas, mas, provavelmente, envolvem receptores de membrana e são observadas em minutos. O fator de transcrição NF-K β , por exemplo, parece estar relacionado aos efeitos da ALDO, que levam à inflamação, ao estresse oxidativo, à apoptose e à fibrose (figura 2).

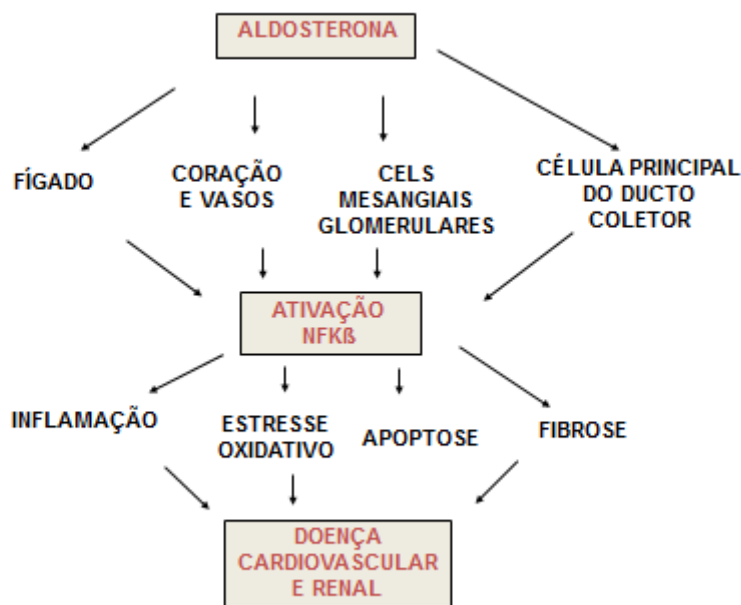


Figura 2: Papel do NFK β nos efeitos não genômicos da ALDO na doença renal e cardiovascular. Adaptada de Sowers, Whaley-Connell e Epstein (2009).

Além disso, é primordial o papel da ingestão de sódio na modulação das ações, ou seja, o aumento da ingestão de cloreto de sódio potencializa os efeitos não genômicos da

ALDO, já que o transporte de sódio através das células epiteliais renais não parece ser necessário para que tais efeitos sejam observados (SCHRIER; ELHASSAN; MASOUMI, 2010). Desta maneira, antagonistas mineralocorticoides, como a espironolactona, reduzem a PA em pacientes anúricos portadores de DRC terminal (GROSS et al., 2005). Além disso, os índios Yanomama, na Venezuela, que vivem com dieta livre de sódio e que apresentam excreção urinária de sódio de 1 mEq/24 horas, apresentam concentração de ALDO plasmática extremamente elevada e nenhuma evidência de hipertensão arterial ou alterações metabólicas (NOWACZYNSKI; OLIVER; NEEL, 1985).

Vários órgãos possuem receptores mineralocorticoides que respondem aos efeitos não genômicos da ALDO, tais como coração, vasos sanguíneos, fígado, células pancreáticas e células mesangiais glomerulares. A aldosterona sintetase também foi identificada em outros órgãos, além das glândulas adrenais, incluindo coração, vasos sanguíneos, podócitos glomerulares e retina (SHIBATA et al., 2007; SCHRIER; ELHASSAN; MASOUMI, 2010). Corroborando estes achados, estudo recente demonstrou o benefício do antagonismo do receptor mineralocorticoide com ESPIRO na redução da angiogênese patológica e de fenômenos inflamatórios em ratos portadores de retinopatia diabética (WILKINSON-BERKA et al., 2009).

2. 3.3 Aldosterona e Aparelho Cardiovascular

Nos últimos anos, tem sido crescente o interesse pelos efeitos da ALDO sobre o aparelho cardiovascular. No clássico *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES), 261 pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram randomizados para receber placebo ou espironolactona. Após seis meses, o grupo que recebeu ESPIRO apresentou níveis mais elevados de marcadores de síntese de colágeno, sugerindo que a redução do excessivo *turnover* da matriz extracelular possa representar um dos vários mecanismos extrarrenais por meio dos quais a espironolactona contribui favoravelmente para a evolução de pacientes com ICC. Além disso, o tratamento com espironolactona resultou em redução significativa da morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca grave (ZANNAD et al., 2000). Em estudo posterior, os níveis plasmáticos de ALDO se

correlacionaram, positivamente, com a PAS e a PAD, mas não com massa cardíaca em indivíduos brancos obesos. Todavia, no mesmo estudo, os autores observaram significativa correlação entre os níveis de ALDO e a massa cardíaca em negros americanos obesos (EL-GHARBAWY, 2001).

Subsequentemente, o estudo EPHEMUS (*Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*) demonstrou que o tratamento com eplerenone, um antagonista seletivo do receptor mineralocorticoide, reduziu a mortalidade após infarto agudo do miocárdio (PITT, 2003). Além disso, evidências têm sugerido que níveis plasmáticos de ALDO, mesmo no limite superior da normalidade, associam-se a eventos cardiovasculares fatais.

Em estudo de coorte que acompanhou 3.153 pacientes, ao longo de 7,7 anos, os autores observaram que os níveis de ALDO estratificados em quartis estavam associados, diretamente, não apenas com a mortalidade cardiovascular, mas também com a mortalidade por todas as causas. Análises de causas específicas de morte cardiovascular revelaram forte associação entre níveis plasmáticos elevados de ALDO e maior risco de acidente vascular encefálico fatal e morte súbita (TOMASCHITZ et al., 2010).

A ALDO parece desempenhar papel crucial na lesão endotelial implicada no desenvolvimento da DCV. Em modelo experimental, esse hormônio através de sua atuação no receptor mineralocorticoide endotelial mediou um processo de desequilíbrio entre os mecanismos moduladores do estresse oxidativo e a administração de eplerenone aumentou a expressão de genes antioxidantes em animais obesos. Desta forma, acredita-se que o bloqueio do receptor mineralocorticoide pode representar estratégia terapêutica atrativa nesta crescente população de pacientes obesos para redução da disfunção endotelial e subseqüentes complicações ateroscleróticas a ela associadas (SCHÄFER et al., 2013). Paralelamente, ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, evidenciou que o bloqueio do receptor mineralocorticoide com ESPIRO melhorou a função ventricular esquerda e reduziu níveis circulantes de marcadores de fibrose miocárdica em pacientes obesos (KOSMALA et al., 2013).

Os níveis plasmáticos elevados de ALDO se correlacionam também com casos de hipertensão refratária (HR). Evidências sugerem que níveis elevados de ALDO associados à obesidade e resistência insulínica atuam não apenas na retenção de sal e expansão de volume,

mas também na inflamação e estresse oxidativo, que contribuem para o desenvolvimento de SM e HR (SOWERS; WHALEY-CONNELL; EPSTEIN, 2009).

A prevalência de hiperaldosteronismo primário é maior em indivíduos com HR quando comparados à população geral com HAS, variando de 17% a 22%, dado que sugere a relação entre níveis elevados de ALDO e HR (CALHOUN et al., 2008). Além disso, indivíduos com HR sem hiperaldosteronismo primário apresentam níveis mais elevados de ALDO e maior expansão de volume intravascular do que os indivíduos sem HR. Essa afirmativa foi confirmada em estudo que avaliou 279 pacientes com HR e 53 indivíduos normotensos ou hipertensos controlados com uso de até dois anti hipertensivos. Nos participantes avaliados, a concentração de ALDO plasmática e a relação ALDO/renina e dos peptídeos natriuréticos atrial e cerebral foram significativamente maiores nos pacientes com HR em relação aos indivíduos controles. Ademais, observou-se significante correlação entre os níveis de ALDO, em urina 24 horas e excreção de cortisol, apontando para o estímulo comum do ACTH, em pacientes com HR (GADDAM et al., 2008).

Vários estudos demonstraram que a adição de um antagonista do receptor mineralocorticoide, na terapia padrão da HR, resultou em redução significativa da pressão arterial (NISHIZAKA et al., 2003; CHAPMAN et al., 2007), sendo a presença de obesidade abdominal preditora de melhor resposta hipotensora (DE SOUZA et al., 2010). Além da presença de adiposidade visceral, a ingestão excessiva de sal parece ter papel fundamental nos efeitos cardiorrenais da ação da ALDO na HR (FUJITA, 2010). Estes achados foram recentemente confirmados por Pimenta e cols. que comprovaram a hipótese de que pacientes com HR e concentração elevada de ALDO na urina de 24 horas que receberam dieta rica em sódio apresentaram piora progressiva da proteinúria à medida que se aumentou o teor de sal da dieta, fato esse não demonstrado nos indivíduos com valores normais de ALDO, em urina de 24 horas (PIMENTA et al, 2008).

2. 3.4 Aldosterona e Rim

Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que a obesidade ativa todos os componentes do SRAA e que o tratamento de pacientes obesos com IECA reduz a retenção

de sódio e a expansão de volume, bem como os níveis pressóricos (REISEN et al, 1997; SHARMA et al., 2002).

Recentemente, foi proposta a participação da ALDO na retenção de sódio e na gênese da HA, associada à obesidade. Em modelos experimentais de obesidade induzida por dieta hiperlipídica, em cães, o bloqueio da ALDO reduziu a hiperfiltração glomerular e a retenção de sódio, além de atenuar a HA, sugerindo a participação da ALDO na patogênese da hipertensão induzida pela obesidade (DE PAULA; SILVA; HALL, 2004).

Em relação à SM, é sabido que esta entidade clínica representa importante fator de risco para proteinúria e DRC, independentemente da presença de DM e HA. Todavia, os mecanismos fisiopatológicos que justificam a lesão renal não estão totalmente elucidados (KURELLA, 2005). Em estudo que avaliou o papel da ALDO em modelo experimental de nefropatia incipiente de ratos com SM, os autores observaram que ratos obesos com SM apresentavam maior proteinúria e lesão de podócitos glomerulares, quando comparados aos não obesos. O nível sérico de ALDO, assim como a expressão de *aldosterone effector kinase Sgk1* e os marcadores de estresse oxidativo, foi maior nos ratos obesos com SM. A presença de receptores mineralocorticoides estava expressa nos podócitos glomerulares e o uso de eplerenone, um antagonista mineralocorticoide seletivo, reduziu efetivamente a lesão dos podócitos, a proteinúria e os marcadores do estresse oxidativo (NAGASE et al., 2006). Além de regular o volume de fluidos extracelular e o balanço sódio-potássio, a ALDO contribui diretamente para os mecanismos da lesão renal através de crescimento celular, inflamação e fibrose, através de suas ações não genômicas. A lesão renal ocorre através da produção de fatores de crescimento e espécies reativas de oxigênio, com consequente inibição da degradação da matriz extracelular e fibrose (REMUZZI; CATTANEO; PERICO, 2008).

Ações deletérias da ALDO em relação à função renal também podem ser causadas pela sua interação com receptores mineralocorticoides expressos nas células da mácula densa, desencadeando hiperfiltração glomerular e posterior dano renal. Estudo experimental recentemente publicado evidenciou que a ação da ALDO ocorreu dentro de minutos, sugerindo um novo mecanismo, em que esse hormônio poderia regular a taxa de filtração glomerular(TFG), inibindo o feedback túbulo-glomerular, através de vias não genômicas. Além disso, demonstrou-se que o uso de eplerenone bloqueou a ação da ALDO na TFG,

indicando que esse efeito é mediado pela ativação do receptor mineralocorticoide e que o bloqueio desse receptor atenuou o efeito da ALDO na TFG (FU et al.,2012).

Desta forma, a ALDO parece participar da fisiopatologia da DRC associada à obesidade em pacientes com SM. Os níveis plasmáticos deste hormônio estão elevados, especialmente nos hipertensos portadores de obesidade abdominal. O mecanismo pelo qual o excesso de adiposidade pode elevar o nível de ALDO permanece desconhecido, mas pode estar relacionado à produção de fatores liberadores de mineralocorticoides pelo adipócito (ENGELI et al.,2003; ENGELI, 2006). Além disso, a ALDO estimula a liberação de TGF- β renal, independentemente do transporte de sódio-potássio, ação essa possivelmente relacionada ao desenvolvimento de fibrose renal e DRC progressiva. Em modelo experimental, após a infusão de ALDO, houve aumento na secreção de TGF- β , sendo este efeito bloqueado pelo uso da espironolactona (JUKNEVICIUS et al., 2004).

Paralelamente, evidências sugerem proteção renal adicional com uso de antagonistas do receptor da ALDO associados aos antagonistas do receptor da angiotensina em humanos portadores de DRC. Em estudo prospectivo, randomizado, foram avaliados os efeitos da associação da espironolactona, na dose de 25mg/dia sobre a proteinúria e a taxa de filtração glomerular em 83 pacientes previamente tratados com IECA ou BRA. Após um ano de tratamento, os pacientes que receberam terapia adicional com espironolactona apresentaram redução significativa da proteinúria, fato este não observado nos pacientes do grupo controle (BIANCHI; BIGAZZI; CAMPESE, 2006).

Posteriormente, metanálise de 11 ensaios clínicos, que incluiu 991 pacientes com DRC e proteinúria, previamente tratados com bloqueadores do SRA, comprovou os benefícios do bloqueio da ALDO, com redução da proteinúria, sem impacto significativo sobre a PA ou a função renal (NAVANEETHAN et al., 2009). De forma semelhante, estudo recente que avaliou pacientes com proteinúria maior 1g/dia refratária ao uso de bloqueadores do SRA demonstrou queda aguda na TFG no primeiro mês de uso de espironolactona, com posterior influência favorável sobre a função renal além de notável e sustentada redução na proteinúria nesse grupo de pacientes (MORALES et al., 2013).

As ações da ALDO (figura 3) podem contribuir para o desenvolvimento da DRC através de vários mecanismos fisiopatológicos (SCHRIER; ELHASSAN; MASOUMI, 2010),

todavia mais estudos são necessários para avaliação dos efeitos do antagonismo da ALDO na prevenção e progressão da doença renal, bem como do seu impacto sobre as taxas de mortalidade nesse grupo de indivíduos.

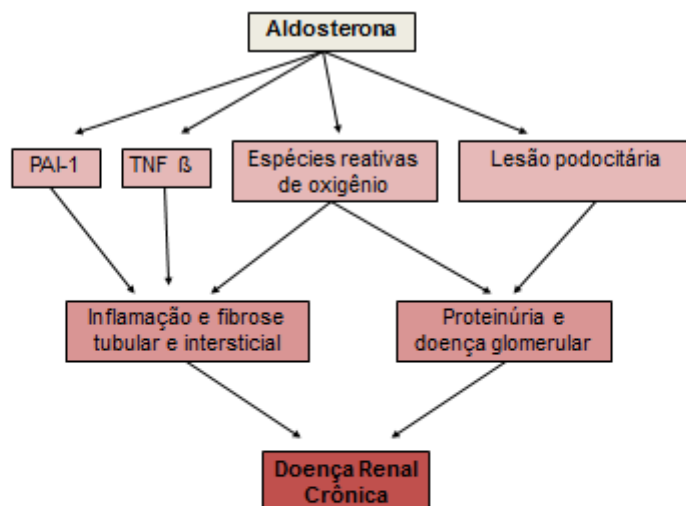


Figura 3: Mecanismos propostos para a relação entre aldosterona e doença renal crônica. Adaptada de SHRIER; ELHASSAN; MASOUMI (2010).

2. 3.5 Aldosterona e inflamação

O tecido adiposo visceral é responsável pela produção de adipocitocinas inflamatórias que são mediadoras de inflamação sistêmica, estresse oxidativo e resistência insulínica. Em modelos animais com roedores, a ALDO aumenta a expressão de citocinas pró inflamatórias, que causam redução da expressão do receptor da insulina e da captação de glicose induzida pela insulina (EHRHART-BORNSTEIN et al., 2004). Além disso, vários estudos sugerem que os receptores mineralocorticoides presentes no adipócito promovem expressão de adipocitocinas inflamatórias (EHRHART-BORNSTEIN et al., 2004; LAMOUNIER-

ZEPTEP; EHRHART-BORNSTEIN, 2006). Paralelamente, a redução do peso leva à diminuição dos níveis plasmáticos de ALDO e melhora a sensibilidade insulínica tanto em pacientes hipertensos como em indivíduos normotensos (DALL'ASTA et al., 2009), evidenciando a interrelação da ALDO com tecido adiposo.

Sabe-se que os adipócitos humanos produzem um fator estimulador da fabricação de ALDO pelas suprarrenais, através de mecanismos parácrinos ou endócrinos (LAMOUNIER-ZEPTEP; EHRHART-BORNSTEIN, 2006). Também foi demonstrado que derivados do ácido linoléico (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 PA e ALDO plasmática em humanos (GOODFRIEND; CALHOUN, 2004).

Estudo experimental, em ratos diabéticos obesos, demonstrou que o bloqueio do RM reduz a expressão dos fatores pró inflamatórios e pró trombóticos no tecido adiposo, além de aumentar a expressão, no coração e no tecido adiposo, de adiponectina, um peptídeo produzido pelo adipócito, com relevantes propriedades anti inflamatórias que potencializam a ação da insulina e inibem etapas do processo inflamatório (GUO et al, 2008). No fígado, a adiponectina suprime a produção endógena de glicose, inibindo enzimas relacionadas com a gliconeogênese e, no músculo esquelético, melhora o transporte de glicose e a oxidação de ácidos graxos.

Corroborando estes achados, é descrito redução dos níveis de adiponectina em portadores da SM, ocorrendo aumento da sua concentração com a perda de peso (YANG et al., 2001). Mais recentemente, evidências sugerem que o tratamento com antagonistas dos receptores mineralocorticoides melhora o perfil metabólico e reduz a inflamação local, em hepatócitos.

Em estudo experimental realizado com camundongos diabéticos e com doença hepática gordurosa induzida por dieta rica em gorduras e frutose, os autores observaram que a administração de espironolactona produziu menores elevações da glicemia durante o teste oral de tolerância à glicose, além de diminuir os níveis de triglicérides, ácidos graxos livres, leptina e colesterol total, em relação ao grupo controle. Embora, o grupo tratado com espironolactona não tenha apresentado diferença no consumo calórico ou no peso corporal, esse grupo apresentou menor acúmulo de triglicérides no lóbulo hepático, além de menor

expressão de citocinas pró inflamatórias (TNF- α , IL-6 e proteína quimiotática de monócitos-1), no hepatócito. Tais resultados sugerem que a inibição do receptor mineralocorticoide tem potencial efeito terapêutico favorável, na abordagem da SM (WADA et al., 2010).

Confirmando o papel da ALDO na inflamação, estudo que avaliou pacientes portadores de hiperaldosteronismo primário demonstrou níveis reduzidos de adiponectina nestes indivíduos, fato esse associado à diminuição da sensibilidade à insulina (FALLO et al., 2007), além de elevação dos níveis de resistina e alterações morfológicas cardíacas, independentes da presença de SM (IACOBELLIS et al., 2010).

Tendo em vista essas evidências, parece clara a relação da ALDO com o acúmulo de adipócitos viscerais, inflamação e resistência insulínica, mecanismos sabidamente envolvidos na fisiopatologia da SM e responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular e por lesão renal.

2. 3.6 Aldosterona e Síndrome Metabólica

Diversos estudos têm abordado a relação entre a ALDO e a resistência insulínica, um marcador da SM. Recentemente, Colussi et al.(2007) avaliaram a relação dos níveis plasmáticos de ALDO com o metabolismo da glicose e a sensibilidade insulínica em 356 pacientes brancos, com HA essencial e 102 indivíduos não hipertensos, pareados por idade e sexo, e concluíram que os níveis de ALDO se relacionaram com marcadores de resistência insulínica naquela população e que essa associação foi independente dos níveis de potássio e de cortisol. Esses achados foram confirmados em 64 indivíduos, utilizando-se *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, método padrão ouro para avaliação de RI. Todavia, por se tratar de estudo transversal, não foi possível estabelecer relação causal entre os níveis elevados de ALDO e RI (COLUSSI et al., 2007).

Paralelamente, o estudo de Bochud et al. (2006) mostrou correlação entre os níveis de ALDO e todos os componentes da SM, exceto com a glicemia de jejum. A ALDO se correlacionou positivamente com a PA nos indivíduos idosos e com a circunferência abdominal entre os homens e, negativamente, com os níveis de colesterol HDL (BOCHUD et al., 2006).

No estudo de Kidambi et al. (2007), a associação entre esteróides adrenais e HA foi proposta em uma população negra portadora da SM. Foram avaliados 397 indivíduos de ambos os sexos e observou-se que os pacientes hipertensos apresentavam maior circunferência abdominal e pior perfil lipídico quando comparados com indivíduos normotensos, além de níveis mais elevados de ALDO plasmática e de cortisol salivar. Além disso, a PA se correlacionou, positivamente, com a os níveis plasmáticos de ALDO e, inversamente, com a atividade plasmática da renina. Nestes indivíduos, a ALDO plasmática também se correlacionou de maneira significativa com a circunferência abdominal, níveis de colesterol total, triglicérides e insulina, além do índice de resistência insulínica (KIDAMBI et al., 2007).

Reforçando estes achados, Fallo et al (2006) evidenciaram maior prevalência de SM em portadores de hiperaldosteronismo primário, quando comparados a portadores de HA essencial, com percentuais de 41% e 29%, respectivamente, estando a prevalência de SM na população geral em torno de 23%.

Além disso, tem sido proposto que os níveis de ALDO encontram-se elevados em indivíduos obesos, independentemente da presença de HA, sendo descrita maior secreção de ALDO na urina 24h e maior incremento da ALDO após infusão de angiotensina II, em indivíduos normotensos, com IMC maior 25 kg/m², quando comparados ao grupo controle não obeso (BENTLEY-LEWIS ET AL., 2007). Paralelamente, níveis elevados de ALDO, em fases precoces da vida, parecem predizer a presença de obesidade e SM no futuro. No *Framingham Offspring Study*, foram acompanhados 2.292 recém nascidos e os autores observaram que, entre aqueles com maiores níveis de ALDO, haveria maior incidência de SM na vida adulta, além de correlação positiva com o número de componentes de SM (INGELSSON et al., 2007).

Recentemente, Hannemann et al. (2011) evidenciaram associação entre os níveis plasmáticos de aldosterona e componentes da SM em duas grandes populações germânicas, fato este que aponta para o papel da ALDO na fisiopatologia da SM e das alterações do metabolismo lipídico a ela associadas .

Desta forma, fortes evidências correlacionam ALDO e SM, especialmente na presença de obesidade abdominal e HA. Entretanto, essa associação parece ser distinta em diferentes

raças e, como a maioria dos estudos realizados foi transversal, mais estudos são necessários para melhor compreensão do papel da ALDO na gênese das alterações metabólicas e renais de pacientes obesos hipertensos portadores da SM.

2.4 TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA SÍNDROME METABÓLICA

Terapias que estimulem mudanças no estilo de vida em pacientes com SM, incluindo redução ponderal, aumento da atividade física, diminuição do consumo de sódio e de álcool, redução da ingestão de gorduras saturadas e gorduras trans, além do aumento do consumo de vegetais e frutas frescas são extremamente importantes (SIEGEL et al., 2010). Estudos têm demonstrado que mudanças na dieta podem reduzir a PA e melhorar outros componentes da SM (APPEL et al., 1997; AZADBAKHT et al., 2005; EZEQUIEL et al., 2011) e que o aumento do nível de atividade física também pode reduzir a PA (WHELTON et al., 2002). Revisões sistemáticas evidenciam redução de 1 mmHg a cada quilograma de peso perdido por 2 a 3 anos, sendo esta redução atenuada ao longo do tempo para 6 mmHg a cada 10 kg de peso perdidos. Programas apropriados de intervenção para tratamento da HA relacionada à obesidade devem combinar dieta, atividade física e modificações comportamentais com objetivo de encontrar hábitos de vida saudáveis (LANDSBERG et al., 2013).

Fatores psicossociais, econômicos, educacionais e o estresse emocional participam do desencadeamento e manutenção da HA e podem funcionar como barreiras para a adesão ao tratamento e mudança de hábitos. Dessa forma, a terapia farmacológica da HA é muitas vezes necessária, entretanto a escolha do anti hipertensivo ideal é controversa (SIEGAL et al., 2010). Apesar do grande interesse no conhecimento da fisiopatologia da HA na SM, as diretrizes brasileiras para tratamento da HA na SM não propõem uma classe terapêutica de primeira linha para este grupo de indivíduos (SBC, 2010). Evidências sugerem benefícios metabólicos adicionais com uso de medicações com ação no sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), além de melhora da função endotelial e redução do processo inflamatório e pró trombótico. (WRIGHT et al., 2002; SHARMA et al., 2002; SCHUPP et al., 2004). Em contrapartida, alguns anti-hipertensivo, como diuréticos tiazídicos e β

bloqueadores podem apresentar efeitos metabólicos desfavoráveis (DAVIS et al, 1996; REISIN et al, 1997; DAHLOF et al., 2002). Confirmando esta afirmativa, metanálise que avaliou repercussões do uso de diuréticos tiazídicos no perfil glicêmico, evidenciou que a hipopotassemia induzida pelos tiazídicos se correlacionou com aumento da glicose plasmática (ZILLICH et al., 2006). Da mesma forma, no clássico estudo ALLHAT, o grupo randomizado para o tratamento com clortalidona apresentou maior proporção de novos casos de DM quando comparado aos grupos que receberam amlodipino e lisinopril (ALLHAT et al., 2002). Além disso, diuréticos também podem afetar o metabolismo lipídico. Nesse mesmo estudo, o grupo randomizado para clortalidona apresentou maiores níveis de colesterol total do que os grupos em uso de lisinopril e amlodipino, sendo que esta diferença diminuiu após quatro anos com uso de amlodipina, mas não com lisinopril (ALLHAT et al., 2002). No *Systolic Hypertension Enderly Program* (SHEP) foi observado significativo aumento dos níveis de colesterol total e redução do colesterol HDL no grupo em uso da clortalidona quando comparado ao grupo placebo ao longo de três anos (CURB et al., 1996). Em outro estudo mais recente, observou-se aumento de 10% no nível de triglicérides após 16 semanas de uso da hidroclorotiazida, quando comparado com grupo em uso de valsartana (ZAPPE et al., 2008).

O papel dos β bloqueadores, no tratamento da HAS na SM, também parece controverso. No estudo ARIC, os hipertensos tratados com β bloqueadores apresentaram aumento do risco de DM2 em 28% quando comparados com indivíduos não tratados (GRESS et al., 2000). Além disso, os β bloqueadores têm sido relacionados ao ganho de peso e aumento do risco de SM, por piora da sensibilidade insulínica causada pela obesidade (UKPDS, 1998). Entretanto, os novos β bloqueadores não parecem apresentar efeitos deletérios no metabolismo da glicose ou na sensibilidade insulínica. Em dois estudos que compararam carvedilol com metoprolol evidenciaram que no grupo carvedilol houve redução da RI e da hemoglobina glicada, enquanto no grupo metoprolol houve redução da hemoglobina glicada sem comprometimento da RI (GIUGLIANO et al., 1997; BAKRIS et al., 2004).

Os bloqueadores dos canais de cálcio não parecem apresentar efeitos metabólicos desfavoráveis nesse grupo de pacientes. Estudo de curto período de seguimento evidenciou redução da glicemia pós prandial, do nível de triglicérides com aumento do colesterol HDL

no grupo nifedipina quando comparado com o grupo em uso de atenolol (SHEU et al., 1991). Entretanto estudos de longo prazo, não comprovaram benefício adicional em relação ao perfil metabólico ou na redução da proteinúria (NATHAN; PEPINE; BAKRIS, 2005).

Diante do exposto, é importante individualizar a terapia anti-hipertensiva para indivíduos com SM, visando não apenas à redução dos níveis pressóricos, mas também a efeitos metabólicos favoráveis, além de ação nefroprotetora.

Com esta proposta, nosso grupo, em estudo piloto, comparou o uso de espironolactona com placebo em indivíduos com SM e demonstrou que o bloqueio do RM em monoterapia reduziu a PA de consultório e melhorou a vasodilatação fluxo mediada, além de apresentar benefícios metabólicos adicionais observados neste grupo de pacientes (COSTA et al, 2010).

3 HIPÓTESE

O bloqueio do receptor mineralocorticoide com espironolactona, em monoterapia, reduz a pressão arterial média de 24 horas e melhora parâmetros metabólicos, inflamatórios e renais, em pacientes com SM.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL:

- Avaliar o comportamento da PA em pacientes com SM em uso de espironolactona, em monoterapia, e comparar com um grupo semelhante de pacientes em uso de amlodipino (grupo controle).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar parâmetros metabólicos e inflamatórios de pacientes com SM em uso de espironolactona e compará-los com um grupo semelhante em uso de amlodipino.
- Avaliar parâmetros renais de pacientes com SM em uso de espironolactona e compará-los com um grupo semelhante em uso de amlodipino.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Em ensaio clínico controlado e não randomizado, com duração de 16 semanas, realizado no período de fevereiro de 2011 a novembro de 2012, foram avaliados 151 pacientes do ambulatório de Obesidade da UFJF. Foram selecionados 29 pacientes com SM, que preenchiam os requisitos para inclusão no estudo para o grupo de tratamento (grupo espironolactona). Este grupo foi alocado conforme a ordem de chegada ao estudo e uma paciente do grupo espironolactona (ESPIRO) não retornou para coleta dos exames finais, apesar de ter participado de todas as visitas de seguimento.

Durante a realização do protocolo, as primeiras observações mostraram que o bloqueio do receptor mineralocorticoide com a ESPIRO reduziu de maneira significativa a PA, além de ter proporcionado benefícios adicionais no perfil lipídico e redução da albuminúria. Foi então estabelecido um grupo adicional, não previsto inicialmente no estudo, em que os pacientes foram tratados com a amlodipino (AMLO), com a intenção de estabelecer se a redução da PA *per se* era a responsável pela melhoria da hiperfiltração glomerular. A escolha da AMLO se deveu ao perfil dessa droga de características metabolicamente neutras e com pouca interferência na atividade mineralocorticoide.

Posteriormente, com objetivo de tornar os grupos comparáveis na linha de base foi adotada a técnica de *Propensity Scores* (PS), visando controlar os vieses de heterogeneidade entre os grupos elevando o nível de evidência dos resultados. Após a utilização desta técnica foram selecionados 27 indivíduos, sendo 16 no grupo ESPIRO e 11 no grupo AMLO.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora com o 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 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;
- Pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg ou uso de anti-hipertensivos.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE NÃO INCLUSÃO

5.3.1 Critérios de Inclusão

- Homens e mulheres não grávidas, com idade entre 18-65 anos;
- Pacientes com sobrepeso ou obesidade ($IMC \geq 25$ kg/m²), que apresentassem, no mínimo, 3 critérios diagnósticos de SM;
- Pacientes com HAS estágios 1 e 2;
- Concordância em participar do estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

5.3.2 Critérios de Não Inclusão

- Hipertensão arterial estágio 3 ou hipertensão secundária;
- Diabetes mellitus 1 e 2 ;
- Obesidade classe 3 ($IMC \geq 40$ kg /m²);
- 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;
- Neoplasias;
- Doença renal crônica (estágios III, IV e V);
- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e/ou glicemia após glicose anidra ≥ 200 mg/dL;

- Níveis séricos de potássio $\geq 5,5$ mEq/L;
- Hipersensibilidade à ESPIRO ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Mulheres grávidas ou em período de amamentação ou mulheres com potencial de engravidar que não estivessem usando nenhum método anticoncepcional seguro;
- Pacientes em uso de estatinas ou metformina;
- Participação em qualquer outro estudo envolvendo produtos de investigação, simultaneamente ou nos últimos 30 dias;
- Presença de qualquer condição que, na opinião do investigador, pudessem significar risco para o paciente;
- Paciente incapaz de compreender os objetivos do estudo e/ou o consentimento informado.

5.4 PROCEDIMENTOS

Uma vez realizado o diagnóstico de SM e considerando os critérios de inclusão e não inclusão, os pacientes selecionados foram convidados a participar do estudo. Aqueles que concordaram com a participação foram orientados sobre todas as etapas do protocolo de estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Em seguida, os participantes foram agendados para a primeira visita.

Visita 1: Período basal

Foi realizada a coleta de dados demográficos, de história clínica, de dados sobre estilo de vida e uso de medicações concomitantes. No exame físico, foram avaliados: peso e altura para cálculo do IMC, presença de *acanthosis nigricans*, medida da circunferência abdominal (CA), assim como dos sinais vitais. As medidas da PA foram realizadas utilizando-se manômetro de mercúrio, após cinco minutos de repouso, estando o paciente sentado. Foram realizadas três medidas, com dois minutos de intervalo e a média da segunda e terceira medidas foi utilizada para as análises e cálculos.

Ainda nessa oportunidade, todos os pacientes, em uso de medicação anti-hipertensiva foram orientados a suspendê-la por 15 dias para realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (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 que fossem obtidas ao final das 24 horas, ao menos, 16 medidas válidas no período da vigília e 8 medidas 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.

- Em seguida, foram solicitados exames laboratoriais, realizados por profissionais que não tinham acesso ao protocolo de pesquisa. No sangue, foram avaliados:
- Glicose de jejum e 2 horas após a ingestão de 75 gramas de Dextrosol®, realizado pelo método colorimétrico enzimático;
- Insulina basal, realizada pelo método de quimioluminescência (Kit Beckman Corter, aparelho DXI) para cálculo do HOMA-IR e HOMA-β (WALLACE et al, 2005)
- Creatinina sérica, realizada pelo método colorimétrico cinético, para cálculo da depuração da creatinina pela fórmula de CPK-EPI (LEVEY et al, 2009);
- Perfil lipídico, que incluiu colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicérides e ácido úrico, realizados pelo método colorimétrico enzimático;
- Potássio, realizado pelo método eletrodo seletivo;
- Aldosterona plasmática, realizada pelo método de radioimunoensaio (Kit Immunotech, aparelho Wizard) e atividade plasmática da renina (APR), realizada pelo método de radioimunoensaio (Kit Diasorin, aparelho Wizard);
- PCR ultrasensível, realizada pelo método de nefelometria;
- Na urina, foi realizada a pesquisa de elementos anormais e sedimento, com avaliação da piúria e hematúria quantitativas (EASPHQ), além de avaliação da excreção urinária de albumina em amostra isolada (relação microalbumina/ creatinina), realizada pelo método imunoturbidimetria.

Visita 2: (semana 1)

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 ingerida no

período da manhã, entre 7 h 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 adesão ao tratamento anti hipertensivo. As medicações foram fornecidas mensalmente e os pacientes foram instruídos a retornar, na consulta subsequente, com as cartelas dispensadas para contagem dos comprimidos.

Visitas 3 e 4 (semanas 4 e 8)

Nestas visitas, foram avaliados os sinais vitais, a PA (três medidas), a frequência cardíaca (FC) e a CA, além de realizada 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 Diretriz Brasileira de Hipertensão, ou seja, PAS<130mmHg e PAD<80mmHg (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

Visita 5 (semana 12)

Nesta visita, foram novamente avaliados os sinais vitais, PA, FC, CA, pesquisa de eventos adversos e adesão ao tratamento. Além destes procedimentos, foram agendados os exames finais do protocolo, a serem realizados ao final de 16 semanas (duração do estudo). Ao final do estudo, os pacientes realizaram a MAPA em uso da medicação prescrita para cada grupo (ESPIRO ou AMLO), além de nova coleta de sangue e urina, para realização dos mesmos testes laboratoriais do período basal do estudo.

Visita 6 (final da semana 16)

Nesta visita, foi realizada a avaliação clínica final, para registro dos dados antropométricos e clínicos visando análise e comparação com dados do período basal.

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 processo aleatório, como é o caso do presente estudo, 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 PS entre os grupos e o tamanho da amostra envolvida. No presente estudo, foram testados os procedimentos de “Estratificação”, “Pareamento Completo” (*fullmatching*) e “Ponderação”. Devido ao pequeno tamanho da amostra, 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) e 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, (propriedade onde a variância de uma variável de interesse, isto é, dependente, tem variância diferente dependendo do nível de uma variável explicativa) 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 aos valores do marcador na linha de base, como forma de se controlar o conhecido problema de regressão à média (BLAND e ALTMAN, 1994) no qual, 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.

7. CRONOGRAMA – PLANILHA DE ESTUDO

	COLETA DE DADOS	INÍCIO	TRATAMENTO			AVALIAÇÃO FINAL
			3	4	5	
VISITAS	0	2	3	4	5	6
SEMANAS	-4	0	4	8	12	16
PROCEDIMENTOS						
TCLE	X					
Inclusão/não inclusão	X					
Dados demográficos	X					
História clínica	X					
Exame Físico	X	X	X	X	X	X
MAPA	X					X
Exames laboratoriais	X					X
Medicação		X	X	X	X	X
ACOMPANHAMENTO		X	X	X	X	X

8. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão deste estudo serão apresentados, considerando o formato atualmente adotado pela comissão da pós-graduação da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob a forma de três artigos gerados a partir desta pesquisa, dos quais, dois já foram publicados, e um terceiro está em processo de estruturação.

O primeiro artigo apresenta os resultados do projeto piloto que mostrou em ensaio clínico randomizado controlado com placebo que o bloqueio do receptor mineralocorticoide com ESPIRO, reduziu a PA de consultório, melhorou a vasodilatação fluxo mediada, reduziu a albuminúria e promoveu aumento significativo do colesterol HDL.

O segundo artigo confirmou os resultados iniciais observados no projeto piloto, evidenciando a importância do bloqueio do receptor mineralocorticoide com ESPIRO na redução da PAS e PAD, avaliadas pela MAPA, além de aumento do colesterol HDL, redução da PCR e da albuminúria.

A observação destes resultados motivou a inclusão de um grupo adicional (grupo controle com AMLO), não previsto inicialmente, visando observar se a redução dos níveis de PA *per se* era a responsável pela redução da albuminúria. Dessa forma, um terceiro artigo está em fase de estruturação em que serão analisadas todas as variáveis envolvidas nesta pesquisa. A análise dos resultados relativos a este artigo está exposta na seção “Outros Resultados” e “Comentários Finais”, com maior detalhamento.

Primeiro artigo:

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.

ALDOSTERONE ANTAGONIST DECREASES BLOOD PRESSURE AND IMPROVES METEBOLIC 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 nonpharmacologic 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 Cockcroft-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 $33 \pm 4,2$ kg/m² and abdominal circumference was $109 \pm 7,5$ 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 $0,343 \pm 0,0406$ cm in phase 1 to $0,394 \pm 0,0235$ 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

Danielle Guedes Andrade Ezequiel, MD¹

Julio Cesar Moraes Lovisi, MD¹

Manoel Marques de Oliveira, PhD²

Rogério Baumgratz de Paula, MD, PhD¹

From the Endocrinology and Nephrology Division¹, and the Biochemistry Division,² Federal University of Juiz de Fora, Minas Geraes, Brazil.

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. ^aP<.05 vs basal vs placebo.

Segundo artigo:

Ezequiel, Danielle Guedes Andrade et al. Espironolactona reduz a pressão arterial e a albuminúria de hipertensos obesos com Síndrome Metabólica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.35 (1), p. 69-72, 2013.

ESPIRONOLACTONA REDUZ A PRESSÃO ARTERIAL E A ALBUMINÚRIA DE HIPERTENSOS OBESOS COM SÍNDROME METABÓLICA

SPIRONOLACTONE REDUCES BLOOD PRESSURE AND ALBUMINURIA OF OBESE HYPERTENSIVE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Título curto: Espironolactona na Síndrome Metabólica

Autores

Danielle Guedes Andrade Ezequiel¹

Rogério Baumgratz de Paula¹

Júlio César Moraes Lovisi¹

Thaís Chehuen Bicalho¹

Sergio Franca Souza Filho¹

Monica Barros Costa¹

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

O estudo foi realizado no Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia – NIEPEN da UFJF.

Correspondência para:

Danielle Guedes Andrade Ezequiel

Fundação IMEPEN

Rua José Lourenço Kelmer, 1.300/SL

CEP: 36036-330 – São Pedro

Juiz de Fora – MG – Brasil

E-mail: daniezequiel@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A aldosterona tem sido implicada na fisiopatologia da síndrome metabólica (SM), assim como da hipertensão arterial a ela associada, entretanto, o uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide neste grupo de indivíduos foi pouco estudado. Objetivos: Avaliar os efeitos do bloqueio mineralocorticoide no comportamento pressórico, em parâmetros

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

Palavras chaves: Aldosterona. Síndrome X Metabólica. Hipertensão. Albuminúria.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, a role for aldosterone in pathophysiology of metabolic syndrome and hypertension in this syndrome has been suggested. However, the treatment with antagonists of mineralocorticoid receptor in these individuals has not properly addressed. Objective: To evaluate the effects of mineralocorticoid receptor blockade on blood pressure, inflammatory, metabolic and renal parameters in non-diabetic hypertensive individuals with the metabolic syndrome. Subjects and Methods: Twenty nine patients with metabolic syndrome were enrolled in a prospective protocol that consisted of 2 periods: baseline (2 weeks) in which demographic data were obtained and antihypertensive medicines were

withdrawn, and treatment period when the individuals were treated with spironolactone 25-50 mg once-a-day, for 16 weeks. In both periods, inflammatory, metabolic and renal parameters were assessed and the 24-hour ambulatory blood pressure monitorization was performed. Results: After spironolactone treatment, 24 hour systolic and diastolic blood pressure decreased from 143.5 ± 15.17 mmHg to 133.2 ± 17.34 mmHg ($p=0.025$) and from 85.2 ± 11.10 mmHg to 79.3 ± 11.78 mmHg ($p=0.026$), respectively. HDL-cholesterol increased from 44.0 ± 8.67 mg/dl to 49.0 ± 6.75 mg/dl ($p=0.000$) and C-reactive protein decreased significantly from 6.3 ± 7.54 mg/l to 4.6 ± 6.3 mg/l ($p=0.009$). Fasting plasma glucose, insulin, HOMA-IR and triglycerides did not change significantly after mineralocorticoid receptor blockade. Estimated glomerular filtration rate did not change whereas the logarithm of albuminuria decreased significantly from 2.5 ± 0.92 to 2.0 ± 0.9 ($p=0.028$). Conclusion: In hypertensive subjects with MS the administration of spironolactone in monotherapy was effective for hypertension control, decreased urinary albumin excretion and increased HDL-cholesterol plasma levels. Keywords: Aldosterone. Metabolic Syndrome X. Hypertension. Albuminuria.

INTRODUÇÃO

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

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

Em seres humanos, não existem estudos especificamente desenhados para a avaliação de antagonistas mineralocorticóides no tratamento da HA, em indivíduos com SM. Além disso, as diretrizes para tratamento da SM não recomendam uma classe específica de anti hipertensivos para este grupo de indivíduos. Paralelamente, benefícios metabólicos adicionais com uso de medicações com ação no SRAA são reconhecidos⁶, ao mesmo tempo em que alguns hipotensores como diuréticos tiazídicos e β bloqueadores podem apresentar efeitos metabólicos desfavoráveis.^{7,8} Em estudo piloto, realizado em nosso serviço, comparou-se a espironolactona em monoterapia com placebo em indivíduos com excesso de peso, tendo sido observada a redução da pressão arterial de consultório e o aumento da vasodilatação fluxo mediada.⁹

No presente estudo, foi avaliado o bloqueio do receptor mineralocorticóide sobre o comportamento pressórico, avaliado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios e renais em uma amostra de pacientes com SM.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Em estudo prospectivo, foram avaliados indivíduos com diagnóstico de SM segundo os critérios do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII). Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, hipertensos estágio 1, com índice de massa corporal (IMC) entre 25 kg/m² e 40 kg/m² e níveis de potássio sérico entre 3,5 mEq/L e 5 mEq/L. Os critérios de não inclusão foram diabetes mellitus, HA estágio 3 (independente de medicação anti hipertensiva), glomerulopatias ou DRC além de cardiopatias e gestação. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da UFJF, onde está registrado sob o nº 023/2010.

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

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

Após realização dos exames do período basal, os indivíduos foram tratados com espironolactona, na dose inicial de 25 mg/dia, ajustada para 50 mg/dia após quatro semanas, caso não fosse alcançado o alvo pressórico de 130/80 mmHg. O período de tratamento teve duração de 16 semanas e, em seguida, foram reavaliados todos os parâmetros clínicos e laboratoriais do período basal assim como a MAPA.

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

RESULTADOS

Foram considerados elegíveis para o estudo 29 indivíduos, com média de idade de $44,0 \pm 11,01$ anos, IMC de $34,0 \pm 3,63$ kg/m² e circunferência da cintura de $110,1 \pm 8,12$ cm. A maioria da amostra era constituída de mulheres (89,7%). No período basal, os participantes apresentavam HA estágios 1 e 2, pressão arterial (PA) sistólica de 24 horas, de $143,5 \pm 15,17$ mm Hg e diastólica de $85,2 \pm 11,01$ mm Hg. Após 16 semanas de uso de espironolactona, o IMC e a circunferência abdominal permaneceram semelhantes, variando de $34,0 \pm 3,63$ kg/m² para $33,8 \pm 3,71$ ($p=0,848$) e de $109,9 \pm 8,26$ cm para $110,6 \pm 7,54$ cm, no período basal e após o período de tratamento, respectivamente ($p=0,295$). Nenhum dos pacientes alocados interrompeu o protocolo por efeitos adversos. Após tratamento com espironolactona, observou-se redução de 10,24 mm Hg na pressão arterial (PA) sistólica e 5,9 mm Hg na PA diastólica. Cinquenta e quatro por cento dos indivíduos atingiram o alvo de PA sistólica (≤ 130 mmHg) e 65% apresentaram normalização da PA diastólica (≤ 80 mmHg). Além disso,

observou-se aumento significativo do colesterol HDL e redução da PCR ultrasensível, enquanto a glicemia, os triglicérides, o HOMA-IR e a depuração da creatinina não se alteraram significativamente. O potássio plasmático aumentou de modo significativo, porém sem relevância clínica. Merece destaque a redução significativa da albuminúria após o tratamento com espironolactona (tabela 1).

Tabela 1: Dados clínicos e laboratoriais antes e após tratamento com espironolactona

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

*valores expressos em média ± desvio padrão

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

DISCUSSÃO

Inicialmente descrita como um hormônio mineralocorticoide, envolvido no equilíbrio hidroeletrólítico, nos últimos anos a ALDO tem sido relacionada à inflamação, estresse oxidativo, resistência insulínica, apoptose e fibrose tecidual, efeitos esses que parecem contribuir para o aumento do risco cardiovascular e renal da SM.¹⁰ Nesse contexto, pode-se supor que o bloqueio do receptor mineralocorticoide se associaria a benefícios terapêuticos adicionais em indivíduos com SM.

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

A redução pressórica observada com o bloqueio dos receptores mineralocorticoides é um achado relevante e possivelmente relacionado à inibição de ações pró-inflamatórias, não clássicas da ALDO, uma vez que baixas doses de espironolactona normalmente não se associam a efeito natriurético¹¹. Corroborando essa hipótese, observou-se neste estudo redução significativa da PCR ultrasensível e da albuminúria, achados sugestivos de melhora da função endotelial.

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

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

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

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009; 120:1640-45.
2. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes JIII, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med*. 1987; 16:235-51.
3. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Marion R, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*. 2002;324:127-37.
4. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, *et al.* The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*. 2003; 35:807-25.
5. De Paula RB, Silva AA, Hall JE. Aldosterone Antagonism attenuates Obesity-Induced Hypertension and Glomerular Hyperfiltration. *Hypertension*. 2004; 43:1-7.
6. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension*. 2002; 40:609-11.
7. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359:995-1003.
8. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension*. 2006; 48:219-224.
9. Costa MB, Ezequiel DGA, Lovisi JCM, Oliveira MM, De Paula RB. Aldosterone Antagonist Decreases Blood Pressure and Improves Metabolic Parameters in Obese Patients With the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2010; 12: 753–755.

10. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone: Role in Edematous Disorders, Hypertension, Chronic Renal Failure, and Metabolic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5; 1132-1140.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med.* 1999; 341:709-17.
12. Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Lanier KJ, Jacques PF, et al. Multimarker Approach to Evaluate the Incidence of the Metabolic Syndrome and Longitudinal Changes in Metabolic Risk Factors: The Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2007; 116: 984-92.
13. Brehm A, Pfeiler G, Pacini G, Vierhapper H, Roden M. Relationship between Serum Lipoprotein Ratios and Insulin Resistance in Obesity. *Clin chem.* 2004; 12: 2316-22.
14. Swaminathan K, Davies J, George J, Rajendra NS, Morris AD, Struthers AD. Spironolactone for poorly controlled hypertension in type 2 diabetes: conflicting effects on blood pressure, endothelial function, glycaemic control and hormonal profiles. *Diabetologia.* 2008;51:762-68.
15. Ezequiel D G A, Costa MB, Chaoubah A, De Paula RB. Weight loss improves renal hemodynamics in patients with metabolic syndrome. *J Bras Nefrol.* 2012; 34:36-42.

8.1 OUTROS RESULTADOS

Um terceiro artigo com o objetivo de discutir a participação da ALDO, da inflamação e do bloqueio do receptor mineralocorticoide no comportamento pressórico, metabólico e renal de indivíduos com SM 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 redução da excreção urinária de albumina. A escolha da AMLO foi atribuída ao fato de se tratar de um fármaco com pouca atividade mineralocorticoide e metabolicamente neutro. A seguir apresentamos alguns dos principais resultados obtidos.

Quarenta e dois indivíduos preencheram os critérios de inclusão e foram alocados em dois grupos sendo 28 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=28)		Amlodipina (n=14)		Valor de “p” (t)	Valor de “p” (k)	<i>Effect size</i>
	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
Albuminúria	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 75 g de 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; 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 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 se deseja que os grupos sejam comparáveis. Após a análise das variáveis para as quais se pretendia obter comparabilidade e a aplicação do procedimento de estratificação, foram obtidos quatro estratos. Foram, então, excluídos os estratos 1 e 4 por representarem os extremos de PS, nos quais, provavelmente, ocorreram as maiores diferenças. 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 $43,8 \pm 11,1$ anos e $45,5 \pm 12,6$ anos, respectivamente ($p=0,707$). A média do IMC foi $35,3 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ e $35,5 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$, 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)

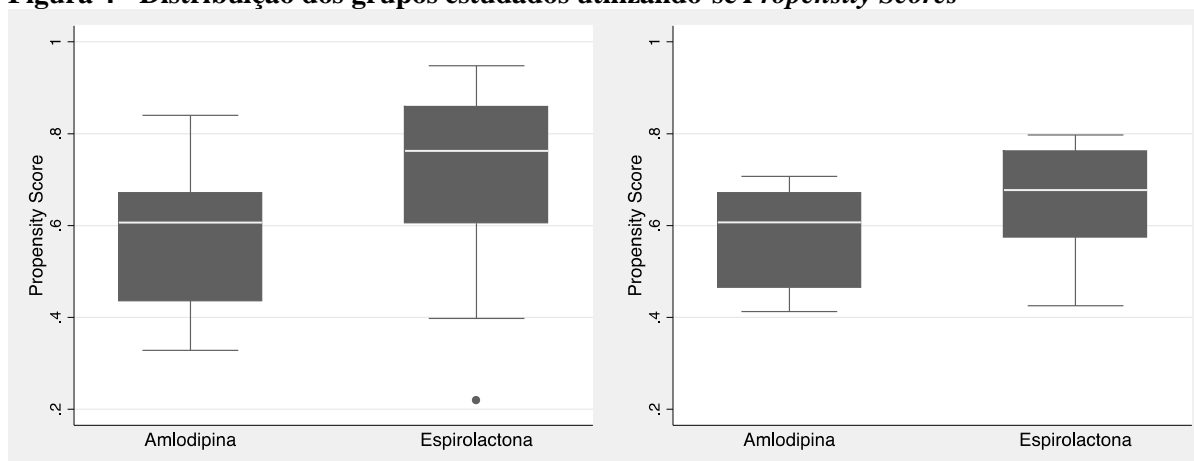
Parâmetro	Espironolactona (n=16)		Amlodipina (n=11)		Valor de “p”	Valor de “p”	<i>Effect Size</i>
	MÉDIA	DP	MÉDIA	DP	(t)	(k)	
Idade	43,8	11,1	45,5	12,6	0,707	0,778	-0,156
Peso	90,6	10,3	89,1	8,6	0,686	0,544	0,141
IMC	35,3	3,3	35,5	2,6	0,885	0,66	-0,049
Glicemia jejum	87,9	6,8	96,8	11	0,021	0,086	-1,314
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
Albuminúria	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 75 g de 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; 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 entretanto nenhum dos grupos atinge valores que configuram o diagnóstico de DM2. A homogeneidade entre os grupos está evidenciada na figura 4, que mostra a distribuição dos PS antes e após a estratificação, com a

exclusão dos estratos 1 e 4.

Figura 4 - Distribuição dos grupos estudados utilizando-se *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 neste grupo de indivíduos com SM, após o bloqueio do receptor mineralocorticoide.

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 (PEARSON et al. 2003). 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 14,4mmHg, 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 23,9mmHg, $p < 0,001$), 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 comparada ao grupo AMLO ($p < 0,01$) (tabela 3). 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.

Tabela 3 - Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para a 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: espirolactona
 Não inflamado = PCR < 3,0 mg/L

No perfil metabólico, observou-se aumento significativo na glicemia de jejum, no grupo ESPIRO não inflamado e no grupo AMLO, independente do grau de inflamação, entretanto não houve aumento significativo da glicemia de jejum no grupo ESPIRO inflamado conforme pode ser visto na tabela 4.

Tabela 4 – Diferenças (Final – Basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para a glicemia de jejum (mg/dL)

Glicemia jejum	Categorias	Diferença	Valor “p”	Intervalo de confiança (95%)
AMLO	Não inflamado	8,69	0,00	4,43 a 12,95
	Inflamado	5,34	0,02	0,99 a 9,49
ESPIRO	Não inflamado	4,27	0,03	0,41 a 8,12
	Inflamado	0,82	0,67	-2,91 a 4,56

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

Merece destaque também o comportamento do colesterol HDL em ambos os grupos. No grupo ESPIRO, observou-se melhora significativa, tanto nos pacientes inflamados (aumento de 4,4mg/dL, $p < 0,01$) quanto naqueles não inflamados (aumento de 5,3 mg/dL, $p < 0,01$) (tabela 5).

Tabela 5 – 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: espirolactona
 Não inflamado = PCR<3,0 mg/L

Não foram observadas alterações significantes no Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR), triglicérides e potássio em ambos os grupos (tabelas 6,7 e 8).

Tabela 6 – Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para níveis de Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR)

HOMA-IR	Categorias	Diferença	Valor “p”	Intervalo de confiança (95%)
AMLO	Não inflamado	0,87	0,11	-0,20 a 1,95
	Inflamado	0,73	0,20	-0,37 a 1,83
ESPIRO	Não inflamado	0,25	0,64	-0,80 a 1,30
	Inflamado	0,10	0,81	-0,74 a 0,94

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

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

Triglicérides	Categorias	Diferença	Valor “p”	Intervalo de confiança (95%)
AMLO	Não inflamado	-24,65	0,09	-53,42 a 4,12
	Inflamado	-19,91	0,20	-50,29 a 10,48
ESPIRO	Não inflamado	-16,75	0,25	-45,54 a 12,04
	Inflamado	-12,01	0,32	-35,83 a 11,82

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

Tabela 8 – Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para níveis séricos de potássio (mEq/L)

Potássio	Categorias	Diferença	Valor “p”	Intervalo de confiança (95%)
AMLO	Não inflamado	0,17	0,17	-0,07 a 0,42
	Inflamado	0,10	0,38	-0,13 a 0,34
ESPIRO	Não inflamado	0,19	0,09	-0,03 a 0,41
	Inflamado	0,12	0,25	-0,09 a 0,33

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

Também, não foi observada alteração estatisticamente significativa na taxa de filtração glomerular estimada avaliada pelo CPK-EPI.

Tabela 9 – Diferenças (Final – Basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para a taxa de filtração glomerular (mL/min/1,73 m²)

Taxa de filtração glomerular	Categorias	Diferença	Valor “p”	Intervalo de confiança (95%)
AMLO	Não inflamado	-10,82	0,13	-24,66 a 3,03
	Inflamado	-11,72	0,11	-26,25 a 2,80
ESPIRO	Não inflamado	-3,84	0,59	-17,69 a 10,01
	Inflamado	-4,75	0,42	-16,20 a 6,71

Diferença: diferença valor final – basal; AMLO: amlodipina; ESPIRO: espironolactona
 Não inflamado = PCR<3,0 mg/L; Inflamado=PCR≥3,0mg/L, Taxa de filtração glomerular estimada pelo CPK-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

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 quanto naqueles não inflamado, no grupo AMLO houve apenas discreta redução entre os pacientes não inflamados e ligeiro aumento entre os inflamados. Esses dados corroboram o papel favorável do bloqueio do receptor mineralocorticoide na melhora da função endotelial e redução da excreção urinária de albumina (tabela 10).

Tabela 10 – Diferenças (Final – Basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para a relação albuminúria/creatinúria (mg/g de creatinina)

RELAÇÃO ALBUMINÚRIA/ CREATINÚRIA	Categorias	Diferença	Valor “p”	Intervalo de confiança (95%)
AMLO	Não inflamado	1,76	0,84	-15,61 a 19,14
	Inflamado	4,80	0,57	-11,58 a 21,18
ESPIRO	Não inflamado	-19,30	0,02	-35,54 a -3,07
	Inflamado	-16,27	0,01	-29,29 a -3,24

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

Respostas diferentes também foram observadas em relação aos níveis de PCR ultrasensível. No grupo ESPIRO, houve redução dos níveis plasmáticos de PCR, enquanto no grupo AMLO observou-se aumento significativo (tabela 10).

Tabela 11 – Diferenças (final – basal) estimadas a partir dos modelos de regressão para níveis de PCR ultrasensível (mg/L).

PCR	Diferença	Valor “p”	Intervalo de confiança (95%)
AMLO	1,94	0,001	0,86 a 3,01
ESPIRO	-1,00	0,03	-1,88 a -0,12

Diferença: diferença valor final – basal; AMLO: amlodipina; ESPIRO: espironolactona

Os valores dos demais parâmetros estudados, inclusive análise comparativa entre o grupo tratamento (ESPIRO) e o grupo controle (AMLO), 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 do Anexo B.

8.2 COMENTÁRIOS FINAIS

No presente estudo, foram avaliados o comportamento pressórico (pela MAPA), parâmetros metabólicos, inflamatórios e renais de pacientes hipertensos com SM antes e após bloqueio do receptor mineralocorticoide, com ESPIRO em monoterapia. Da mesma forma, foram avaliadas as mesmas variáveis em grupos semelhantes de indivíduos, em uso de AMLO, medicação anti-hipertensiva, considerada metabolicamente neutra, recomendada como opção terapêutica para tratamento da HA na SM.

Ambas as medicações foram eficazes na redução da PAS e PAD de 24 horas, entretanto esta resposta foi estatisticamente significativa apenas nos indivíduos com PCR < 3,0 mg/L. Vale destacar que, no grupo de tratamento com ESPIRO, com PCR \geq 3mg/L, houve redução média 8mmHg, na PAS e 5mmHg na PAD, entretanto sem significância estatística, provavelmente devido ao pequeno tamanho amostral. Além disso, no grupo ESPIRO, foi observado aumento significativo no colesterol HDL, efeito este anteriormente observado em ensaio clínico randomizado controlado por placebo realizado por nosso grupo. Este achado sugere o possível papel do bloqueio do receptor mineralocorticoide na ação da *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), sobre a transferência de ésteres de colesterol para lipoproteínas, tais como colesterol LDL e resultando em aumento dos níveis de colesterol HDL, todavia outros estudos são necessários para entendimento dos mecanismos envolvidos e dos possíveis desfechos relacionados a este efeito. Em ambos os grupos, foi observado aumento significativo na glicemia de jejum após tratamento, todavia nenhum paciente apresentou glicemia \geq 126 mg/dL. Estudo clássico, que correlacionou os níveis de ALDO com os outros componentes da SM, não evidenciou esta correlação com os níveis de glicemia de jejum, sendo ainda controverso o papel do bloqueio do receptor mineralocorticoide na homeostase da glicose (BOCHUD et al. 2006).

Mais recentemente, as ações não genômicas da ALDO têm sido estudadas. Acredita-se que este hormônio mineralocorticoide, através de sua ligação fugaz com receptores localizados na membrana plasmática das células de várias regiões do organismo, como vasos, coração e rins, levariam a um estado inflamatório crônico, ao estresse oxidativo e à lesão endotelial. Neste trabalho, evidenciamos que o bloqueio mineralocorticoide foi capaz de

reduzir a inflamação, diminuindo dos níveis de PCR ultrasensível, achado inverso ao que foi encontrado no grupo controle com AMLO. Corroborando esta afirmativa, estudo publicado pelo nosso grupo, observou melhora da vasodilatação fluxo mediada após bloqueio do receptor mineralocorticoide em pacientes com SM, sugerindo provável benefício deste bloqueio na função endotelial, neste grupo de indivíduos.

Além da provável ação anti-inflamatória, a ESPIRO apresentou ação nefroprotetora, reduzindo de maneira significativa a excreção urinária de albumina, achado não demonstrado no grupo controle com AMLO, fato que sugere a possibilidade do bloqueio das ações não genômicas da ALDO, visto que a redução pressórica ocorreu em ambos os grupos e apenas o grupo tratamento com ESPIRO apresentou benefícios adicionais.

Dessa forma, observou-se nessa amostra, que o uso de baixas doses de ESPIRO foi eficaz no tratamento da HA na SM, sendo medicação anti-hipertensiva bem tolerada, com raros efeitos adversos e baixo custo, além de perfil metabólico favorável. Tais características podem sugerir a indicação de uso do bloqueio do receptor mineralocorticoide neste grupo de pacientes, todavia, outros estudos são necessários, com maior número de pacientes, na forma de ensaios clínicos randomizados para confirmação destes resultados.

9. CONCLUSÕES

No presente estudo, o bloqueio do receptor mineralocorticoide com ESPIRO, em monoterapia em pacientes com SM, reduziu a PAS e PAD de 24 horas, avaliada pela MAPA, com impacto favorável sobre o perfil lipídico acompanhado de redução da PCR, além de redução da albuminúria.

10.REFERÊNCIAS

ABRASS, Christine K.; SPICER, Douglas; RAUGI, Gregory J. Insulin induces in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 46, n. 3, p. 613-620, set. 1994. Disponível em: <http://www.nature.com/ki/journal/v46/n3/pdf/ki1994313a.pdf>. Acesso em: 15 out. 2012.

AGODOA, Lawrence Y. et al. Effect of Ramipril vs Amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association (JAMA)**, Chicago, v. 285, n. 21, p. 2719-2728, jun. 2001. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=193889>. Acesso em: 10 ago. 2012.

AIZAWA-ABE, Megumi et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. **Journal of Clinical Investigation**, Nova Iorque, v. 105, n. 9, p. 1243-1252, mai. 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC315441/pdf/JCI0008341.pdf>. Acesso em: 15 out. 2012.

ALBERTI, K. George M. M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, Dallas, v. 120, n. 16, p.1640-1645, out. 2009. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/120/16/1640.full.pdf+html>. Acesso em: 10 ago. 2012.

ALEXANDER, Mariam P. et al. Kidney pathological changes in Metabolic Syndrome: a cross-sectional study. **American Journal of Kidney Diseases**, Nova Iorque, v. 53, n. 5, p. 751-759, mai. 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638609003928#>. Acesso em: 24 jul. 2012.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 2, p. 596-601, fev. 2004.

Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol: Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. **Journal of the American Medical Association (JAMA)**, Chicago, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, mai. 2001.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcome in high-risk hypertensive patients to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). **JAMA** 228: 2981–2997 ; 2002.

APPEL, Lawrence J. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 336, n. 16, p. 1117-1124, abr. 1997. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199704173361601>. Acesso em: 23 jul. 2012.

ANDERSEN, Steen et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 57, n. 2, p.601-606, fev. 2000. Disponível em: <http://www.nature.com/ki/journal/v57/n2/full/4491366a.html>. Acesso em 12 out. 2012.

ANDERSON, Pamela W. et al. Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-beta 1 and matrix mRNA in mesangial cells. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 50, n. 3, p. 745-753, set. 1996. Disponível em: <http://www.nature.com/ki/journal/v50/n3/pdf/ki1996372a.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2012.

ARCARO, Guido et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. **Circulation**, Dallas, v. 105, n. 5, p. 576-582, fev. 2002. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/105/5/576.full.pdf+html>. Acesso em: 11 nov. 2012.

AZADBAKHT, Leila et al. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 28, n. 12, p. 2823-2831, dez. 2005. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/28/12/2823.full.pdf+html>. Acesso em: 06 jan. 2013.

BAUMANN, Ulrich; EISENHAUER, Thomas; HARTMANN, Heiz. Increase of glomerular filtration rate and renal plasma flow by insulin-like growth factor-I during euglycaemic clamping in anaesthetized rats. **European Journal of Clinical Investigation**, Berlin, v. 22, n. 3, p. 204-209, mar. 1992.

BENTLEY-LEWIS, Rhonda et al. Body mass index predicts aldosterone production in normotensive adults on a high-salt diet. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Filadelfia, v. 92, n. 11, p. 4472-4475, nov. 2007. Disponível em: <http://jcem.endojournals.org/content/92/11/4472.full.pdf+html>. Acesso em: 10 mai. 2012.

BLAND J.M., ALTMAN D.G. "Statistic Notes: Regression towards the mean". **British Medical Journal** 308 (6942): 1499; 1994.

BIANCHI, Stefano; BIGAZZI, Roberto; CAMPESE, Vito M. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 70, n. 12, p. 2116-2123, out. 2006. Disponível em: <http://www.nature.com/ki/journal/v70/n12/pdf/5001854a.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2012.

BIDDINGER, Sudha B.; KAHN, C. Ronald. From mice to men: insights into the insulin resistance syndrome. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v. 68, n. 1, p. 123-158, mar. 2006. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.physiol.68.040104.124723>. Acesso em 10 mai. 2012.

BJÖRNTORP, Per. Visceral obesity: a "civilization syndrome". **Obesity Research**, Baton Rouge, v. 1, n. 3, p. 206-222, mai. 1993. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1550-8528.1993.tb00614.x/pdf>. Acesso em: 10 mai. 2012.

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/content/48/2/239.full.pdf+html>. Acesso em: 07 ago. 2011.

BODEN, Guenther et al. Mechanisms of Fatty Acid-induced Inhibition of Glucose Uptake. **Journal of Clinical Investigation**, Nova Iorque, v. 93, n. 6, p. 2438-2446, jun. 1994. Disponível em: <http://europepmc.org/articles/294452?pdf=render>. Acesso em: 07 ago. 2011.

BREHM, Attila et al. Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in obesity. **Clinical Chemistry**, Nova Iorque, v. 50, n. 12, p. 2316-2322, set. 2004. Disponível em: <http://www.clinchem.org/content/50/12/2316.full.pdf+html>. Acesso em: 10 jan. 2012.

CALHOUN, David A. et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. **Hypertension**, Dallas, v. 51, n. 6, p. 1403-1419, abr. 2008. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/51/6/1403.full.pdf+html>. Acesso em: 15 fev. 2011.

CHAPMAN, Neil et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 49, n. 4, p. 839-845, fev. 2007. Disponível em:

<http://hyper.ahajournals.org/content/49/4/839.full.pdf+html>. Acesso em: 13 abr. 2012.

CHEN, Jing et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. **Annals of Internal Medicine**, Filadelfia, v. 140, n. 3, p. 167-174, mar. 2004.

CLELAND, Stephen J. et al. Insulin Action Is Associated With Endothelial Function in Hypertension and Type 2 Diabetes. **Hypertension**, Dallas, v. 35, n. 1, p. 507-511, jan. 2000. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/35/1/507.full.pdf+html>. Acesso em: 30 jun. 2011.

COLUSSI, Gianluca et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 30, n. 9, p. 2349-2354, set. 2007. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/30/9/2349.full.pdf+html>. Acesso em: 16 mar. 2011.

CORREIA, Marcelo L. G. et al. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. **Hypertension**, Dallas, v. 37, n. 3, p. 936-42, mar. 2001. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/37/3/936.full.pdf+html>. Acesso em: 16 ago. 2011.

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**, Nova Iorque, v. 12, n. 9, p. 754, set. 2010.

CUSUMANO, Ana M. et al. Glomerular hypertrophy is associated with hyperinsulinemia and precedes overt diabetes in aging rhesus monkeys. **American Journal of Kidney Diseases**, Nova Iorque, v. 40, n. 5, p. 1075-1085, nov. 2002. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027263860200166X>. Acesso em: 02 mai. 2012.

DAHLOF, Björn et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. **Lancet**, Londres, v. 359, n. 9311, p. 995-1003, mar. 2002. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673602080893>. Acesso em: 22 mai. 2012.

DALL'ASTA, Chiara et al. Effect of weight loss through laparoscopic gastric banding on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone levels in morbid obesity. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, Milano, v. 19, n. 2, p. 110-114, fev. 2009.

Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939475308001142>. Acesso em: 20 abr. 2012.

DANDONA, Paresh et al. Metabolic Syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. **Circulation**, Dallas, v. 111, n. 11, p.1448-1454, mar. 2005. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/111/11/1448.full.pdf+html>. Acesso em: 12 mar. 2011.

DE PAULA, Rogério B.; SILVA, Alexandre A.; HALL, John E. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. **Hypertension**, Dallas, v. 43, n. 1, p. 1-7, jan. 2004. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/43/1/41.full.pdf+html>. Acesso em: 10 dez 2011.

DE SOUZA, Fabio et al. Efficacy of Spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 55, n. 1, p. 147-152, jan. 2010. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/55/1/147.full.pdf+html>. Acesso em: 12 mar. 2011.

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

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.

DOLL, Sébastien et al. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. **International Journal of Obesity**, Londres, v. 26, n. 1, p. 48-57, jan. 2002.

DUNCAN, Bruce B. et al. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults: the ARIC Study. **Obesity Research**, Baton Rouge, v. 8, n. 4, p. 279-286, jul. 2000. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2000.33/pdf>. Acesso em: 19 abr. 2011.

EJERBLAD, Elisabeth et al. Obesity and risk for Chronic Renal Failure. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 17, n. 6, p. 1695-1702, jun. 2006. Disponível em: <http://jasn.asnjournals.org/content/17/6/1695.full.pdf+html>. Acesso em: 10 ago. 2011.

EL-GHARBAWY, Areeg H. et al. Arterial pressure, left ventricular mass, and aldosterone in essential hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 37, n. 3, p. 845-850, mar. 2001. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/37/3/845.full.pdf+html>. Acesso em: 14 mai. 2012.

ENGELI, Stefan et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, Oxford, v. 35, n. 6, p. 807-825, jun. 2003. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272502003114#>. Acesso em: 22 set. 2011.

ENGELI, Stefan et al. Weight Loss and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. **Hypertension**, Dallas, v. 45, n. 3, p. 356-362, mar. 2005. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/45/3/356.full.pdf+html>. Acesso em: 14 mai. 2012.

ENGELI, Stefan; NEGREL, Raymond; SHARMA, Arya M. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. **Hypertension**, Dallas, v. 35, n. 6, p. 1270-1277, jun. 2000. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/35/6/1270.full.pdf+html>. Acesso em: 18 nov. 2012.

ENGELI, Stefan. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the metabolic syndrome. **Contributions to Nephrology**, Basel, v. 151, p. 122-134, 2006.

ESLER, Murray et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. **American Journal of Hypertension**, Nova Iorque, v. 14, n. 11, p. 304S-309S, nov. 2001. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895706101022361#>. Acesso em: 18 nov. 2012.

EZEQUIEL, Danielle G. A. et al. Efeito da perda de peso sobre a hemodinâmica renal em portadores da síndrome metabólica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 34, n.1, p. 36-42, jan./mar. 2012.

EZEQUIEL, Danielle Guedes A. et al. O rim na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 487, set. 2006.

FALLO, Francesco et al. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. **American Journal of Hypertension**, Nova Iorque, v. 20, n. 8, p. 855-861, ago. 2007.

Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089570610700177X>.
Acesso em: 28 mar. 2012.

FALLO, Francesco et al. Prevalence and characteristics of the Metabolic Syndrome in Primary Aldosteronism. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Filadelfia, v. 91, n. 2, p. 454-459, fev. 2006. Disponível em: <http://jcem.endojournals.org/content/91/2/454.full.pdf+html>. Acesso em: 20 jan. 2012.

FEINSTEIN, Revital et al. Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. **The Journal of Biochemistry**, Baltimore, v. 268, n. 35, p. 26055-26068, dez. 1993. Disponível em: <http://www.jbc.org/content/268/35/26055.full.pdf+html>. Acesso em: 02 jun. 2011.

FERRANNINI, Ele et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. **Journal of Clinical Investigation**, Nova Iorque, v. 100, n. 5, p. 1166-1173, set. 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC508292/pdf/1001166.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2011.

FESTA, Andreas et al. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS): Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome. **Circulation**, Dallas, v. 102, n. 1, p. 42-47, jul. 2000. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/102/1/42.full.pdf+html>. Acesso em: 14 abr. 2011.

FORD, Earl S.; LI, Chaoyang; SATTAR, Naveed. Metabolic Syndrome and Incident Diabetes Current state of the evidence. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 31, n. 9, p. 1898-1904, set. 2008. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/31/9/1898.full.pdf+html>. Acesso em: 24 abr. 2011.

FORD, Earl S.; LI, Chaoyang; ZHAO, Guixiang. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. **Journal of Diabetes and its Complications**, Filadelfia, v. 2, n. 3 p. 180-193, set. 2010.

FRIED, Linda et al. Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 15, n. 12, p. 3184-3191, set. 2004. Disponível em: <http://jasn.asnjournals.org/content/15/12/3184.full.pdf+html>. Acesso em: 13 mar. 2011.

FU, Yiling et al. Mineralocorticoid receptors aldosterone blunts tubuloglomerular feedback by activating macula densa. **Hypertension**, Dallas, v. 59, n. 3, p. 599-606, fev. 2012. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/59/3/599.full.pdf+html>. Acesso em: 17 mai. 2012.

FUJITA Toshiro. Mineralocorticoid Receptors, Salt-Sensitive Hypertension, and Metabolic Syndrome. **Hypertension**, Dallas, v.55, n. .p. 813-818, fev. 2010. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/59/3/599.full.pdf+html>. Acesso em: 20 out. 2012.

GADDAM, Krishna K. et al. Characterization of resistant hypertension: association Between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. **Archives of Internal Medicine (1960)**, Chicago, v. 168, n. 11, p. 1159-1164, jun. 2008. Disponível em: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=414281>. Acesso em: 23 ago. 2012.

GOODFRIEND, Theodore L.; CALHOUN, David A. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. **Hypertension**, Dallas, v. 43, n. 3, p. 518-524, mar. 2004. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/43/3/518.full.pdf+html>. Acesso em: 16 out. 2012.

GORDIS, Leon. Epidemiology, updated edition. Third Edition. **Ed. Elsevier Saunders**. Philadelphia, Pensilvania. 2004. 336 pag. pag115-147.

GRASSI, Guido et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 36, n. 4, p. 538-542, out. 2000. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/36/4/538.full.pdf+html>. Acesso em: 22 mai. 2012.

GROSS, Evan et al. Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, Nova Iorque, v. 46, n. 1, p. 94-101, jul. 2005. Disponível em: <http://www.science-direct.com/science/article/pii/S0272638605004324>. Acesso em: 14 set. 2011.

GULER, Hans-Peter et al. Insulin-like growth factor-1 increases glomerular filtration rate and renal plasma flow in man. **Acta Endocrinológica**, Copenhagen, v. 121, n. 1, p. 101-106, jul. 1989.

GUO, Christine et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor- and proinflammatory adipokines. **Circulation**, Dallas, v. 117, n. 17, p. 2253-2261, abr. 2008. Disponível em:

<http://circ.ahajournals.org/content/117/17/2253.full.pdf+html>. Acesso em: 09 jan. 2011.
(GUO et al., 2008)

HALL, John E. et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? **Advances in Renal Replacement Therapy**, Filadelfia, v. 11, n. 1, p. 41-54, jan. 2004.
(HALL et al., 2004)

HALL, John E. et al. Obesity, hypertension and renal disease. **Current Opinion Nephrology and Hypertension**, Filadelfia, v. 12, n. 2, p. 195-200, mar. 2003.
(HALL et al., 2003)

HANNEMANN, Anke et al. Association of plasma aldosterone with the metabolic syndrome in two German populations. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 164, p. 751-758, fev. 2011. Disponível em: <http://www.eje.org/content/164/5/751.full.pdf+html>. Acesso em: 15 jun. 2012.

HANSSON, Lennart et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. **Lancet**, Londres, v. 353, n. 9153, p. 611-616, fev. 1999. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673698050120>. Acesso em: 09 jan. 2011.

HOTAMISLIGIL, Gokhan S. et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. **Clinical Investigator**, Berlin, v. 95, n. 5, p. 2409-2415, mai. 1995. Disponível em: <http://www.jci.org/articles/view/117936/files/pdf>. Acesso em: 17 jun. 2011.

HOU, Fan Fan et al. Efficacy and Safety of Benazepril for Advanced Chronic Renal Insufficiency. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 354, n. 2, p. 131-140, jan. 2006. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa053107>. Acesso em: 17 dez. 2012.

HSU, Chi-yuan et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. **Annals of Internal Medicine**, Filadelfia, v. 144, n. 1, p. 21-28, jan. 2006.
(HSU et al., 2006)

HUBERT, Helen B. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a

26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. **Circulation**, Dallas, v. 67, n. 5, p. 968-77, mai. 1983. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/67/5/968.full.pdf+html>. Acesso em: 17 dez. 2012.

IACOBELLIS, Gianluca et al. Adipokines and Cardiometabolic Profile in Primary Hyperaldosteronism. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Filadelfia, v. 95, n. 5, p. 2391-2398, mar. 2010. Disponível em: <http://jcem.endojournals.org/content/95/5/2391.full.pdf+html>. Acesso em: 05 mai. 2012.

INGELSSON, Erik et al. Multimarker Approach to Evaluate the Incidence of the Metabolic Syndrome and Longitudinal Changes in Metabolic Risk Factors: The Framingham Offspring Study. **Circulation**, Dallas, v. 116, n. 9, p. 984-992, ago. 2007. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/116/9/984.full.pdf+html>. Acesso em: 25 abr. 2011.

ISOMAA, Bo et al. Cardiovascular morbidity associated with metabolic syndrome. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 24, n. 4, p. 683-692, abr. 2001. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/24/4/683.full.pdf+html>. Acesso em: 25 abr. 2011.

JONSSON, Susanna et al. Influence of obesity on cardiovascular risk: Twenty-three-year follow-up of 22,025 men from an urban Swedish population. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, Londres, v. 26, n. 8, p.1046-1053, ago. 2002. Disponível em: <http://www.nature.com/ijo/journal/v26/n8/pdf/0802060a.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2012.

JORDAN, Jens et al. Direct renin inhibition with Aliskiren in obese patients with arterial hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 49, n. 5, p. 1047-1055, mai. 2007. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/49/5/1047.full.pdf+html>. Acesso em: 01 jun. 2012.

JUKNEVICIUS, Irmantas et al. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor- β . **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, Bethesda, v. 286, n. 6, p. F1059-F1062, jun. 2004. Disponível em: <http://ajprenal.physiology.org/content/286/6/F1059.full.pdf+html>. Acesso em: 29 out. 2012.

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. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 93, n. 4, p. 360-366, out. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v93n4/08.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2012.

KIDAMBI, Srividya et al. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. **Hypertension**, Dallas, v. 49, n. 3, p. 704-711, mar. 2007. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/49/3/704.full.pdf+html>. Acesso em: 09 jan. 2011.

KOHAN, Darius E. Endothelins in the kidney: physiology and pathophysiology. **American Journal of Kidney Diseases**, Nova Iorque, v. 22, n. 4, p. 493-510, out. 1993.

KOSMALA, Wojciech et al. Fibrosis and cardiac function in obesity: a randomised controlled trial of aldosterone blockade. **Heart**, Londres, v. 99, n. 5, p. 320-326, jan. 2013. Disponível em: <http://heart.bmj.com/content/99/5/320.full.pdf+html>. Acesso em: 09 jul. 2013.

KRIKKEN, Jan A.; BAKKER, Stephan J. L.; NAVIS, Gerjan J. Role of renal haemodynamics in the renal risks of overweight. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 24, n. 6, p. 1708-1711, jun. 2009. Disponível em: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/24/6/1708.full.pdf+html>. Acesso em: 14 set. 2012.

KURELLA, Manjula; LO, Joan C.; CHERTOW, Glenn M. Metabolic Syndrome and the risk for Chronic Kidney Disease among nondiabetic adults. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 16, n. 7, p. 2134-40, jul. 2005. Disponível em: <http://jasn.asnjournals.org/content/16/7/2134.full.pdf+html>. Acesso em: 22 fev. 2012.

LAKKA, Hanna-Maaria et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular diseases mortality in middle-aged men. **Journal of the American Medical Association (JAMA)**, Chicago, v. 288, n. 21, p. 2709-2716, dez. 2002. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1108360>. Acesso em: 20 nov. 2011.

LAMOUNIER-ZEPTER, Valéria; EHRHART-BORNSTEIN, Monika. Fat tissue metabolism and adrenal steroid secretion. **Current Hypertension Reports**, Filadelfia, v. 8, n. 1, p. 30-34, abr. 2006. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11906-006-0038-3#page-1>. Acesso em: 10 dez. 2011.

LANDSBERG, Lewis 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 (Silver Spring)**, Silver Spring, v. 21, n. 1, p.8-24, jan. 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.

LORENZO, Carlos et al. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 30, n. 1, p. 8-13, jan. 2007. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/30/1/8.full.pdf+html>. Acesso em: 10 dez. 2011.

LUPIA, Enrico et al. IGF-1 decreases collagen degradation in diabetic NOD mesangial cells: implications for diabetic nephropathy. **Diabetes**, Nova Iorque, v. 48, n. 8, p. 1638-44, ago. 1999. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/10426384>. Acesso em: 18 mar. 2011.

LYON, Christopher J.; LAW, Ronald E.; HSUEH, Willa A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. **Endocrinology**, Baltimore, v. 144, n. 6, p. 2195-2200, jun. 2003. Disponível em: <http://endo.endojournals.org/content/144/6/2195.full.pdf+html>. Acesso em: 22 abr. 2011.

MALIK, Shaista et al. Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. **Circulation**, Dallas, v. 110, n. 10, p. 1245-1250, set. 2004. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/110/10/1245.full.pdf+html>. Acesso em: 30 mar. 2011.

MARSEN, Tobias A.; SCHRAMEK, Herbert; DUNN, Michael J. Renal actions of endothelin: linking cellular signaling pathways to kidney disease. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 45, n. 2, p. 336-344, fev. 1994.

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, 2011.

MORALES, Enrique et al. Renoprotective effects of mineralocorticoid receptor blockers in patients with proteinuric kidney diseases. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 28, n. 2, p. 405-412, fev. 2013. Disponível em: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/28/2/405.full.pdf+html>. Acesso em: 20 jun. 2013.

MUST, Aviva et al. The disease burden associated with overweight and obesity. **Journal of the American Medical Association (JAMA)**, Chicago, v. 282, n. 16, p. 1523-1529, out. 1999. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=192030>. Acesso em: 02 mar. 2011.

NAGASE, Miki. Activation of the aldosterone/mineralocorticoid receptor system in chronic kidney disease and metabolic syndrome. **Clinical and Experimental Nephrology**, Tóquio, v. 14, n. 4, p. 303-314, ago. 2009. Disponível em <http://link.springer.com/article/10.1007/s10157-010-0298-8#page-1>. Acesso em 16 abr. 2012.

NAGASE, Miki et al. Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: Possible contribution of fat-derived factors. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 17, n. 12, p. 3438-3446, Dec. 2006. Disponível em: <http://jasn.asnjournals.org/content/17/12/3438.full.pdf+html>. Acesso em: 05 jul. 2012.

NAVANEETHAN, Sankar D. et al. Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 4, n. 3, p. 542-551, mar. 2009. Disponível em: <http://cjasn.asnjournals.org/content/4/3/542.full.pdf+html>. Acesso em: 16 abr. 2012.

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.

NISHIZAKA, Mari Konishi; ZAMAN, Mohammad Amin; CALHOUN, David A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. **American Journal of Hypertension**, Nova Iorque, v. 16, n. 11, p. 925-930, nov. 2003.

NOWACZYNSKI, Wojciech; OLIVER, William J.; NEEL, James V. Serum aldosterone and protein-binding variables in Yanomama Indians: A no-salt culture as compared to partially acculturated Guyanmi Indians. **Clinical Physiology and Biochemistry**, Basel, v. 3, n. 6, p. 289-306, 1985.

OGDEN, Cynthia L.; CARROLL, Margaret D.; FLEGAL, Katherine M. Epidemiologic trends in overweight and obesity. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Filadelfia, v. 32, n. 4, p. 741-760, dez. 2003.

OGDEN, Cynthia L. et al. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. **NCHS Data Brief**, n. 82, p.1-8, jan. 2012. Disponível em: <http://wood-ridge.schoolwires.net/cms/lib6/NJ01001835/Centricity/Domain/175/Obesity%20Article.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2012.

OSTCHEGA, Yechiam et al. Abdominal Obesity, Body Mass Index, and Hypertension in US Adults: NHANES 2007-2010. **American Journal of Hypertension**, Nova Iorque, v. 25, n. 12, p. 1271-1278, dez. 2012.

OZATA, Metin; OZDEMIR, I. Caglayan; LICINIO, Julio. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decrease sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, spontaneous correction of leptin-mediated defects. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Filadelfia, v. 84, n. 10, p. 3686-3695, out. 1999. Disponível em: <http://jcem.endojournals.org/content/84/10/3686.full.pdf+html>. Acesso em: 15 ago. 2011.

PEARSON, Thomas A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.

PITT, Bertram et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 348, n. 14, p. 1309-1321, abr. 2003.

PIMENTA, Eduardo et al. Relation of Dietary Salt and Aldosterone to Urinary Protein Excretion in Subjects With Resistant Hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 51, n. 2, p. 339-344, fev. 2008. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/51/2/339.full.pdf+html>. Acesso em: 15 ago. 2011.

RAHMOUNI, Kamal et al. Adipose depot-specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet-induced obesity. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 286, n. 6, p. E891-895, jun. 2004. Disponível em: <http://ajpendo.physiology.org/content/286/6/E891.full.pdf+html>. Acesso em: 15 ago. 2011.

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/content/45/1/9.full.pdf+html>. Acesso em: 20 jun. 2012.

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

REISEN, Efrain et al. Lisinopril Versus Hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. **Hypertension**, Dallas, v. 30, n. 1, p. 140-145, jul. 1997. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org/content/30/1/140.full>. Acesso em: 10 nov. 2012.

REMUZZI, Giuseppe; CATTANEO, Dario; PERICO, Norberto. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 19, n. 8, p. 1459-1462, ago. 2008. Disponível em: <http://jasn.asnjournals.org/content/19/8/1459.full.pdf+html>. Acesso em: 24 jan. 2012.

RIGO, Julio Cesar et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in an elderly community: comparison between three diagnostic methods. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 93, n. 2, p. 80-86, ago. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v93n2/v93n2a04.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2011.

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/content/141/10/3871.full.pdf+html>. Acesso em: 17 jul. 2011.

RODRIGUES, Lúcia Gomes; MATTOS, Ana Paula; KOIFMAN, Sérgio. Prevalência de síndrome metabólica em amostra ambulatorial de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: análise comparativa de diferentes definições clínicas. **Revista Paulista de Pediatria, São Paulo**, v. 29, n. 2, p. 178-185, jun. 2011.

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

ROSSING, Kasper et al. Renoprotective Effects of Adding Angiotensin II Receptor Blocker to Maximal Recommended Doses of ACE Inhibitor in Diabetic Nephropathy: A randomized

double-blind crossover trial. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 26, n. 8, p. 2268-2274, ago. 2003. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/8/2268.full.pdf+html>. Acesso em: 22 abr. 2012.

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

RUGGENENTI, Piero et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. **Lancet**, Londres, v. 352, n.9136,p. 1252-1256, out. 1998. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067369804433X>. Acesso em: 14 set. 2012.

SALAROLI, Luciane B. et al. Prevalência de Síndrome Metabólica em estudo de base populacional, Vitória , ES – Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 7, p. 1143-1152, mai. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v51n7/a18v51n7.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2012.

SCHÄFER, Nicola et al. Endothelial mineralocorticoid receptor mediates endothelial dysfunction in obesity. **European Heart Journal**, Londres, abr. 2013. Disponível em: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/05/09/eurheartj.eht158.full.pdf+html>. Acesso em: 17 jun. 2013.

SCHMIDT, Maria Inês; DUNCAN, Bruce Bartholow. Diabesity: an inflammatory metabolic condition. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Berlin, v. 41, n. 9, p. 1120-1130, set. 2003.

SCHNEIDER, Rodolfo Herberto; MARCOLIN, Daniel; DALACORTE, Roberta Rigo. Avaliação funcional de idosos. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 18, n. 1, p. 4-9, jan/mar. 2008.

SCHOLZE, Jürgen et al. Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model. **BMC Public Health**, Londres, v. 10, n. 529, p. 1471-2458, set. 2010.

SCHRIER, Robert W.; MASOUMI, Amirali; ELHASSAN, Elwaleed. Aldosterone: Role in

Edematous Disorders, Hypertension, Chronic Renal Failure, and Metabolic Syndrome.

Journal of the American Society of Nephrology, Baltimore, v. 5, n. 6, p. 1132-1140, jun.

2010. Disponível em: <http://cjasn.asnjournals.org/content/5/6/1132.full.pdf+html>. Acesso em: 27 out. 2012.

SCHUPP, Michael et al. Proliferator-Activated Receptor-Activity Angiotensin Type 1

Receptor Blockers Induce Peroxisome. **Circulation**, Dallas, v. 109, n. 17, p. 2054-2057, mai. 2004.

SHARMA, Arya M. et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. **Hypertension**, Dallas, v. 40, n. 5, p. 609-611, nov. 2002. Disponível em:

<http://hyper.ahajournals.org/content/40/5/609.full.pdf+html>. Acesso em: 12 abr. 2011.

SHIBATA, Shigeru et al. Podocyte as the target for aldosterone: Roles of oxidative stress and Sgk1. **Hypertension**, Dallas, v. 49, n. 2, p. 355-364, fev. 2007. Disponível em:

<http://hyper.ahajournals.org/content/49/2/355.full.pdf+html>. Acesso em: 19 mai. 2010.

SHLIPAK, Michael G. et al. Cardiovascular Mortality Risk in Chronic Kidney Disease:

Comparison of Traditional and Novel Risk Factors. **Journal of the American Medical**

Association (JAMA), Chicago, v. 293, n. 14, p. 1737-1745, abr. 2005. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=200690>. Acesso em: 18 out. 2011.

SIEGEL, David; SWISLOCKI, Arthur L. M. Hypertensive treatment in patients with

metabolic syndrome. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, Nova Iorque, v. 8, n. 2, p. 95-104, abr. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. VI Diretrizes Brasileiras De Hipertensão.

Revista Hipertensão, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 1-68, jan./mar. 2010.

SOWERS, James R.; WHALEY-CONNELL, Adam; EPSTEIN, Murray. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and

resistant hypertension. **Annals of Internal Medicine**, Filadelfia, v. 150, n. 11, p. 776-783, jun. 2009.

STENVINKEL, Peter et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine

network of uremia: The good, the bad, and the ugly. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 67, n. 4, p. 1216-1233, abr. 2005.

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

TANAKA, Hirokasu et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 69, n. 2, p. 369-374, jan. 2006. Disponível em: <http://www.nature.com/ki/journal/v69/n2/pdf/5000050a.pdf>. Acesso em: 29 jun. 2010.

TOMASCHITZ, Andreas et al. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. **European Heart Journal**, Londres, v. 31, n. 10, p. 1237-1247, mai. 2010. Disponível em: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/31/10/1237.full.pdf+html>. Acesso em: 07 dez. 2011.

TONELLI, Marcello et al. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 68, n. 1, p. 237-245, jul. 2005. Disponível em: <http://www.nature.com/ki/journal/v68/n1/pdf/4496082a.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2011.

TOZAWA, Masahiko et al. Metabolic Syndrome and Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Japanese Adults. **Hypertension Research**, Toyonaka, v. 30, n. 10, out. 2007. Disponível em: <http://www.nature.com/hr/journal/v30/n10/pdf/hr2007128a.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2010.

VISSER, Marjolein et al. Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. **Journal of the American Medical Association (JAMA)**, Chicago, v. 282, n. 22, p. 2131-2135, dez. 1999. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=192183>. Acesso em: 17 mar. 2011.

WADA, Tsutomu et al. Spironolactone Improves Glucose and Lipid Metabolism by Ameliorating Hepatic Steatosis and Inflammation and Suppressing Enhanced Gluconeogenesis Induced by High-Fat and High-Fructose Diet. **Endocrinology**, Baltimore, v. 151, n. 5, p. 2040-2049, mai. 2010. Disponível em: <http://endo.endojournals.org/content/151/5/2040.full.pdf+html>. Acesso em: 22 mai. 2011

WALLACE M.Tara; LEVY C. Jonathan; MATTHEWS R. David. Use and Abuse of HOMA Modeling. **Diabetes Care**, Alexandria, v.27,n. 6, p.1487-1495, jun. 2004.

WANNAMETHEE, S. Goya et al. Metabolic Syndrome vs Framingham Risk Score for Prediction of Coronary Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes Mellitus. **Archives of Internal Medicine** (1960), Chicago, v. 165, n. 22, p. 2644-2650, dez. 2005. Disponível em: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=766882>. Acesso em: 10 ago. 2012.

WHELTON, Seamus P. et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **Annals of Internal Medicine**, Filadelfia, v. 136, n. 7, p. 493-503, abr. 2002.

WILKINSON-BERKA, Jennifer L. et al. Identification of a Retinal Aldosterone System and the Protective Effects of Antagonism on Retinal Vascular Pathology Mineralocorticoid Receptor. **Circulation Research**, Dallas, v. 104, n. 1, p. 124-133, jan. 2009. Disponível em: <http://circres.ahajournals.org/content/104/1/124.full.pdf+html>. Acesso em: 15 abr. 2011.

WILLIAMS, Jonathan S.; WILLIAMS, Gordon H. 50th Anniversary of Aldosterone. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Filadelfia, v. 88, n. 6, p. 2364-2372, jun. 2003. Disponível em: <http://jcem.endojournals.org/content/88/6/2364.full.pdf+html>. Acesso em: 27 nov. 2012.

WISSE, Brent E. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokine in metabolic disorders linked to obesity. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 15, n. 11, p. 2792-2800, nov. 2004. Disponível em: <http://jasn.asnjournals.org/content/15/11/2792.full.pdf+html>. Acesso em: 18 jan. 2012.

WRIGHT, Jackson T. et al. Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease: Results From the AASK Trial. **Journal of the American Medical Association** (JAMA), Chicago, v. 288, n. 19, p. 2421-2431, nov. 2002. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=195530>. Acesso em: 13 out. 2012.

YAMAUCHI, Toshimasa et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nature Medicine**, Nova Iorque, v. 8, n. 11, p. 1288-1295, nov. 2002. Disponível em: <http://www.nature.com/nm/journal/v8/n11/pdf/nm788.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2011.

YANAI, Hidekatsu et al. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. **Nutrition journal (Online)**, Londres, v. 7, p. 10, abr. 2008. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2891-7-10.pdf>. Acesso em: 24 mar.

2011.

YANG, Wei-Shiung et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Filadelfia, v. 86, n. 8, p. 3815- 3819, ago. 2001. Disponível em: <http://jcem.endojournals.org/content/86/8/3815.full.pdf+html>. Acesso em: 12 dez. 2011.

YUSUF, Salim et al. Ramipril and the development of diabetes. **Journal of the American Medical Association** (JAMA), Chicago, v. 286, n. 15, p. 1882-1885, out. 2001. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=194283>. Acesso em: 14 set. 2011.

ZANNAD, Faiez et al. Survival Benefit of Spironolactone Therapy in Patients With Congestive Heart Failure: Insights From the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). **Circulation**, Dallas, v. 102, n. 22, p. 2700-2706, nov. 2000. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/102/22/2700.full.pdf+html>. Acesso em: 19 ago. 2012.

ZICCARDI, Patrizia et al. Reduction of Inflammatory Cytokine Concentrations and Improvement of Endothelial Functions in Obese Women After Weight Loss Over One Year. **Circulation**, Dallas, v. 105, n. 7, p. 804-809, fev. 2002. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/105/7/804.full.pdf+html>. Acesso em: 15 jun. 2010.

ZILLICH, Alan J. et al. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. **Hypertension**, Dallas, v. 48, n. 2, p. 219-224, ago. 2006.

ANEXO A: Protocolo de aprovação no Comitê De Ética



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

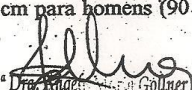
TCLE: 08/04/2010

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. Angélica Gollner
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
HUR



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 Dra. Angela Maria Colli
Coordenadora do Comitê de Pesquisa
HU/CAC 2

ANEXO B

Modelos de regressão para as variáveis

Modelos de Regressão				
	Dif.	“p”	[95% conf Interval]	
Glicose Jejum				
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				
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				
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				
Espirolactona	0,02	0,91	-0,28	0,31
Potássio 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				
Espirolactona	8,32	0,01	2,53	14,11
Aldosterona 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 - Basal) 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

Amlo: amlodipina; Espiro: espironolactona; TGL: triglicérides;
 Dif.: diferença entre valores final – basal ; HOMA: homeostasis model assessment.

APÊNDICE A:

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 “*Bloqueio da aldosterona em hipertensos obesos: avaliação da resposta pressórica, parâmetros metabólicos e da hemodinâmica cardíaca e renal*”. Neste estudo pretendemos avaliar os benefícios do uso de uma medicação já comercializada há longo tempo em nosso país, o ALDACTONE, no controle hipertensão arterial e da glicose e do colesterol de pacientes obesos.

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 e calculado o 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. 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 serão fornecidas a você.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “*Bloqueio da aldosterona em hipertensos obesos: avaliação da resposta pressórica, parâmetros metabólicos e da hemodinâmica cardíaca e renal*”, 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 201__.

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

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

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

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o CEP HU-UFJF.

APÊNDICE B

Variáveis Individuais: Grupo Espironolactona

INICIAIS	IDADE	PESO		IMC		GLICEMIA JEJUM		GLICEMIA PÓS DEXTROSOL		INSULINA	
		Antes	após	antes	Após	antes	após	antes	após	antes	após
VPS	55	104,7	106,7	36,1	36,9	92	90	126	120	16,8	17,2
LMC	48	81,9	85,8	37,9	39,7	95	84	110	114	131,7	16,4
ROF	54	96,0	94,7	37,0	36,5	84	82	82	85	11,6	13
HSPS	46	70,9	74,2	30,7	32,1	88	82	91	129	12	8,8
AAFS	49	78,7	79,4	33,0	33,1	92	94	97	150	12,7	13,7
IJS	51	97,1	96,9	31,0	31,3	101	94	102	121	18,1	18,7
IFS	25	89,1	86,1	30,7	29,7	90	99	123	120	4,6	8,7
MFCA	51	86,9	86,2	35,7	35,9	80	85	95	141	50,2	53,3
RMMA	60	69,0	62,8	26,6	24,2	99	105	179	158	10,3	4,9
EFBS	44	78,6	86,7	30,3	33,5	92	104	100	186	5,5	10,1
EMMB	43	90,1	88,8	36,1	35,6	83	85	78	104	9,2	13,1
LVS	56	80,3	83,5	28,5	29,6	116	112	122	88	8,4	8,6
ACO	30	92,0	94,8	35,1	36,1	98	92	96	98	14,6	11,0
MHLB	58	74,4	77,3	31,0	32,2	89	91	112	136	10,7	14,3
AAA	42	83,5	84,2	30,0	30,6	91	86	104	146	10,1	14,5
MGF	56	84,5	87,9	31,6	33,1	94	102	148	132	22,4	29,4
RGOF	48	97,0	93,9	37,0	35,8	102	101	75	86	8,7	11,0
VDB	36	91,1	90,7	34,3	34,1	98	110	92	118	24,9	19,6
SMR	43	103,0	101,0	37,3	36,0	84	88	92	98	5,3	10,6
PSS	49	95,1	90,2	37,6	35,7	79	87	114	125	19,9	11,9
VFMLE	49	101,4	102,8	35,9	36,4	99	98	115	111	15,6	8,7
ZMS	58	72,3	72,4	27,4	27,6	88	100	110	98	8,5	9,3
JCE	27	99,4	96,4	39,3	38,1	85	88	109	146	12,0	10,2
JCA	26	85,2	78,9	33,3	30,8	87	72	120	98	17,6	14,7
LAA	33	85,5	85,8	39,6	39,2	82	83	100	143	18,3	21,8
AAVS	22	97,8	103,3	38,2	41,4	81	89	159	148	11,2	15,5
NHS	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
DESVIOPADRÃO	11,1	10,18	9,85	3,70	3,86	9,89	9,59	23,02	24,78	24,02	9,01

IMC : índice de massa corpórea; antes: valores basais; após: valores pós tratamento

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

NOME	HOMA IR		HOMA Beta		COLESTEROL TOTAL		HDL		LDL	
	Antes	Após	antes	Após	antes	Após	antes	após	antes	após
VPS	3,80	3,80	208,6	229,3	131	133	34	37	80	75
LMC	30,72	3,38	1481,6	281,1	209	218	58	63	126	135
ROF	2,39	2,62	198,9	246,3	243	252	41	43	173	159
HSPS	2,59	1,77	172,8	166,7	165	187	34	44	110	110
AAFS	2,87	3,16	157,7	159,1	265	278	40	49	150	162
IJS	4,49	4,32	171,5	217,2	214	255	29	43	117	112
IFS	1,02	2,11	61,3	87,0	185	152	32	35	109	80
MFCA	9,86	11,12	1063,1	872,2	212	240	35	46	135	150
RMMA	2,50	1,26	103,0	42,0	264	256	41	49	164	186
EFBS	1,24	2,58	68,3	88,7	195	216	40	48	111	137
EMMB	1,88	2,73	165,6	214,4	263	268	42	57	158	178
LVS	2,39	2,37	57,1	63,2	201	180	38	44	121	120
ACO	3,51	2,48	150,2	136,6	167	206	40	42	100	130
MHLB	2,34	3,20	148,2	183,9	191	181	37	50	117	110
AAA	2,26	3,06	129,9	227,0	221	223	51	53	129	135
MGF	5,17	7,36	260,1	271,4	172	154	37	46	74	72
RGOF	2,18	2,73	80,3	104,2	166	154	55	54	84	80
VDB	5,99	5,29	256,1	150,1	259	293	42	53	208	163
SMR	1,09	2,29	90,9	152,6	180	224	43	45	98	143
PSS	3,86	2,54	447,8	178,5	197	178	60	58	98	121
VFMLE	3,79	2,09	156,0	89,5	321	295	58	55	221	202
ZMS	1,84	2,28	122,4	90,5	212	234	57	54	118	161
JCE	2,50	2,20	196,4	146,9	146	199	45	49	74	120
JCA	3,76	2,60	264,0	588,0	162	126	43	42	78	89
LAA	3,68	4,44	346,7	392,4	200	166	54	55	99	108
AAVS	2,23	3,39	224,0	214,62	213	212	48	60	99	104
NHS	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
DESVIOPADRÃO	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; antes: valores basais; pós: valores após tratamento.

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

INICIAIS	TRIGLICÉRIDES		ÁCIDO URICO		CREATININA		POTÁSSIO		ALDOSTERONA		ATIVIDADE PLASMÁTICA DE RENINA	
	antes	Após	Antes	após	antes	Após	antes	após	antes	após	antes	após
VPS	111	115	4,5	4,7	0,7	0,9	n/a	4,2	5,8	7,1	0,1	0,3
LMC	163	112	4,3	3,9	0,5	0,6	4,4	4,1	8,6	54,4	5,4	4,0
ROF	106	127	3,9	5,9	0,7	0,9	4,1	4,0	3,9	11,5	0,7	4,9
HSPS	168	115	4,0	4,1	0,9	0,6	4,3	4,2	6,0	21,0	0,9	1,7
AAFS	351	341	4,8	4,4	0,5	0,7	3,8	4,0	4,4	27,0	1,7	3,3
IJS	495	319	6,0	5,5	0,7	0,9	4,1	4,5	4,5	15,9	1,6	4,6
IFS	155	141	5,6	5,2	0,9	0,9	4,1	4,2	9,2	48,7	1,6	8,7
MFCA	192	199	5,8	5,5	0,8	0,9	4,6	4,8	18,2	20,8	1,3	4,7
RMMA	138	111	3,1	4,1	0,8	0,9	4,4	4,0	4,3	16,0	0,2	3,4
EFBS	180	227	4,7	5,1	0,8	0,6	4,8	4,6	3,9	27,7	0,2	2,1
EMMB	249	198	4,7	4,6	0,8	0,9	4,2	4,4	2,0	13,7	0,1	5,6
LVS	97	95	4,8	4,7	0,8	0,8	4,3	4,1	5,7	20,1	1,0	3,2
ACO	93	141	5,2	6,1	0,6	0,8	3,8	3,7	3,6	15,0	1,5	8,0
MHLB	174	114	4,5	5,2	0,9	0,8	4,4	4,4	6,2	43,6	0,6	3,6
AAA	112	164	3,9	5,2	0,8	0,9	4,7	4,7	4,7	36,6	1,1	4,7
MGF	330	303	4,8	5,2	1,0	1,0	4,2	4,3	9,5	20,2	0,2	1,0
RGOF	117	122	3,3	3,7	1,0	0,8	4,4	4,8	5,3	18,7	0,2	0,7
VDB	206	171	3,6	4,0	0,7	0,7	3,8	4,7	5,2	13,0	1,2	0,7
SMR	103	124	4,6	4,9	0,8	0,8	3,7	5,0	15,9	22,8	1,0	3,9
PSS	158	129	4,5	4,0	0,5	0,8	4,1	4,5	5,0	20,2	1,8	2,3
VFMLE	320	252	5,1	4,8	0,7	0,7	4,5	4,6	10,2	22,0	0,9	0,9
ZMS	156	176	4,6	5,0	0,7	0,9	3,7	4,2	3,9	10,6	0,7	0,9
JCE	115	103	4,4	4,3	1,0	0,7	4,5	4,7	2,7	27,3	0,8	2,7
JCA	250	124	4,8	4,5	0,9	0,7	3,6	3,8	11,2	13,6	1,9	3,3
LAA	236	143	3,8	3,7	0,7	0,5	4,4	4,1	4,9	5,1	3,9	0,8
AAVS	226	258	4,4	3,7	0,5	0,7	4,1	4,5	10,5	6,6	3,5	3,7
NHS	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

antes: valores basais; após: valores após tratamento

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

INICIAIS	CLEARENCE				RELAÇÃO MICROALBUMINA /CREATININA	
	CLEARENCE DE CREATININA		CPK EPI		Antes	Após
	antes	após	antes	após		
VPS	87,6	141,6	106,0	96,0	9,20	1,09
LMC	166,6	173,1	115,0	108,0	12,00	31,19
ROF	125,8	92,9	99,0	73,0	15,10	7,45
HSPS	117,4	120,4	77,0	110,0	2,60	1,01
AAFS	133,7	119,1	114,0	102,0	36,20	44,72
IJS	129,5	138,8	109,0	99,0	16,80	15,33
IFS	108,0	78,7	118,0	118,0	4,90	9,61
MFCA	76,3	107,4	86,0	74,0	10,00	2,24
RMMA	83,8	94,2	80,0	70,0	4,80	5,53
EFBS	94,9	125,0	90,0	111,0	21,20	5,33
EMMB	107,6	129,9	91,0	79,0	3,60	12,07
LVS	93,7	86,5	83,0	83,0	3,60	2,75
ACO	129,5	101,2	123,0	99,0	11,00	8,01
MHLB	89,7	96,8	71,0	82,0	22,40	38,26
AAA	104,1	166,9	91,0	79,0	12,00	8,47
MGF	98,2	93,4	63,0	63,0	41,10	4,06
RGOF	74,3	145,2	67,0	87,0	19,00	14,88
VDB	145,4	103,8	112,0	110,0	14,60	8,54
SMR	61,5	73,9	91,0	91,0	79,00	8,98
PSS	126,7	86,5	114,0	87,0	28,80	10,57
VFMLE	86,3	98,2	102,0	102,0	13,10	n/a
ZMS	63,2	83,0	96,0	71,0	21,00	6,72
JCE	126,9	129,0	77,0	119,0	34,90	10,33
JCA	105,4	92,2	89,0	118,0	3,80	4,71
LAA	102,3	111,2	114,0	128	n/a	17,07
AAVS	136,3	240,0	138,0	123,0	2,80	3,46
NHS	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
DESVIOPADRÃO	27,26	35,38	19,68	19,40	16,36	10,69

CPK-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration;
antes: valores basais; após: valores após tratamento

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

INICIAIS	Ln RELAÇÃO MICROALBUMINA/ CREATININA		PCR		RELAÇÃO ALDOSTERONA/ RENINA	
	antes	após	antes	Após	antes	após
VPS	2,22	0,09	5,20	1,06	57	23
LMC	2,48	3,44	1,06	0,77	1	13
ROF	2,71	2,01	3,48	5,65	5	2
HSPS	0,96	0,01	0,61	0,77	6	12
AAFS	3,59	3,80	7,20	3,24	2	8
IJS	2,82	2,73	6,80	9,80	2	3
IFS	1,59	2,26	4,06	2,33	5	5
MFCA	2,30	0,81	2,62	2,33	13	4
RMMA	1,57	1,71	2,01	0,55	21	4
EFBS	3,05	1,67	6,59	6,88	19	13
EMMB	1,28	2,49	5,40	5,16	20	2
LVS	1,28	1,01	5,09	5,77	5	6
ACO	2,40	2,08	4,00	3,27	2	1
MHLB	3,11	3,64	4,33	2,99	10	12
AAA	2,48	2,14	5,95	3,94	4	7
MGF	3,72	1,40	1,70	1,29	47	20
RGOF	2,94	2,70	2,65	1,21	26	26
VDB	2,68	2,14	2,99	1,26	4	18
SMR	4,37	2,19	8,84	3,82	15	5
PSS	3,36	2,36	4,04	4,99	2	8
VFMLE	2,57	2,65	2,16	1,26	11	24
ZMS	3,04	1,91	0,75	0,24	5	11
JCE	3,55	2,34	33,70	30,60	3	10
JCA	1,25	n/a	3,59	2,82	5	4
LAA	n/a	n/a	4,29	3,22	1	n/a
AAVS	n/a	2,48	17,20	18,80	3	1
NHS	1,03	1,24	3,24	2,50	20	5
MÉDIA	2,47	2,10	6,3	4,6	11,4	10,3
DESVIOPADRÃO	0,88	0,98	7,54	6,29	13,59	8,24

Ln RELAÇÃO MICROALBUMINA/CREATININA: relação microalbuminúria/creatinúria expressa em logaritmo; PCR: proteína C reativa; antes: valores basais; após: valores após tratamento.

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

INICIAIS	PAS 24H antes	PAS 24H Após	PAD 24 H antes	PAD 24H Após
VPS	139	125	88	76
LMC	137	133	83	86
ROF	142	156	76	83
HSPS	133	134	85	88
AAFS	n/a	122	n/a	79
IJS	153	134	85	79
IFS	155	130	84	79
MFCA	148	108	82	65
RMMA	127	108	78	64
EFBS	121	136	79	86
EMMB	147	128	92	83
LVS	132	141	72	76
ACO	167	179	101	106
MHLB	146	106	80	60
AAA	116	154	69	88
MGF	157	146	99	91
RGOF	112	133	60	69
VDB	n/a	126	n/a	68
SMR	170	148	109	92
PSS	131	129	74	76
VFMLE	168	113	98	66
ZMS	142	110	86	66
JCE	148	133	82	73
JCA	147	139	82	76
LAA	137	144	81	84
AAVS	162	128	95	78
NHS	145	153	98	105
MÉDIA	143,5	132,1	85,2	78,3
DESVIOPADRÃO	15,17	17,32	11,10	10,77

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica;
antes: valores basais; após: valores após tratamento

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

INICIAIS	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (cm)	TEMPO OBESIDADE (anos)	TEMPO HIPERTENSÃO (anos)
VPS	124	20	0,4
LMC	109	11	26
ROF	120	6	15
HSPS	104	16	15
AAFS	112	1	6
IJS	119	27	10
IFS	100	15	9
MFCA	113	30	1
RMMA	91	10	11
EFBS	103	14	14
EMMB	109	5	6
LVS	105	10	1
ACO	112	4	5
MHLB	96	35	3
AAA	108	4	4
MGF	113	2	0,3
RGOF	116	4	1
VDB	119	6	6
SMR	119	17	6
PSS	112	6	20
VFMLE	103	5	5
ZMS	119	10	0,7
JCE	102	5	n/a
JCA	124	15	0,3
LAA	104	7	1
AAVS	112	13	21
NHS	134	5	5
MÉDIA	110,2	12,6	8,1
DESVIOPADRÃO	8,25	10,41	7,34

APÊNDICE C

Variáveis Individuais: Grupo Amlodipino

INICIAIS	IDADE	PESO		IMC		GLICEMIA JEJUM		GLICEMIA PÓS DEXTROSOL		INSULINA	
		antes	após	Antes	após	antes	Após	antes	Após	antes	após
FCC	31	103,8	105,0	39,06	39,52	105	99	116	131	17,7	33,2
JLGV	30	85,5	89,3	34,24	35,77	94	91	69	80	6,1	11,3
TTAS	23	88,6	91,9	31,02	32,17	91	100	94	110	21,3	14,1
VAA	41	99,8	99,9	39,80	39,80	85	96	119	110	9,8	12,9
VMR	63	72,9	70,4	32,40	31,29	108	101	159	172	10,8	11,1
ISR	55	85,5	88,2	36,57	37,67	85	97	117	113	24,2	28,7
MEDM	56	90,0	88,3	34,72	34,07	84	98	128	124	13,7	23,4
LAVR	46	108,9	110,3	36,42	36,85	108	116	125	148	15	18,1
ATA	34	94,5	96,4	35,56	36,28	92	89	160	158	23,6	20,4
LML	41	85,8	86,9	36,65	37,12	91	87	95	109	7,6	83,9
HHD	49	96,5	98,2	37,22	37,88	107	91	122	85	7,6	5,6
MCAF	52	90,4	93,9	35,31	36,67	87	106	90	126	11,7	17,2
CMGC	50	85,3	84,3	35,10	34,64	112	107	228	174	16,9	10
EBLS	51	82,2	83,2	34,66	35,54	107	104	121	140	8,5	n/a
MÉDIA	42,6	92,1	93,8	35,8	36,1	96,9	98,7	124,5	127,1	13,9	22,3
DESVIOPADRÃO	12,48	10,09	11,96	2,68	3,33	10,35	7,93	38,65	28,96	6,08	20,07

IMC: índice de massa corpórea; antes: valores basais; após: valores após tratamento.

INICIAIS	HOMA IR		HOMA-Beta		COLESTEROL TOTAL		HDL		LDL	
	antes	após	antes	Após	antes	Após	Antes	após	antes	Após
FCC	4,56	8,07	151,7	332,0	251	254	48	50	161	181
JLGV	1,41	2,52	70,8	145,3	177	169	51	50	92	84
TTAS	4,76	3,46	273,9	137,2	113	176	35	50	61	122
VAA	2,05	3,04	160,4	140,7	201	229	51	48	136	134
VMR	2,86	2,75	86,4	105,2	232	232	53	49	133	168
ISR	5,05	6,84	396,0	303,9	187	196	40	43	121	116
MEDM	2,83	5,63	234,9	240,7	295	254	35	49	134	167
LAVR	3,98	5,16	120,0	122,9	249	234	42	40	156	169
ATA	5,33	4,46	293,0	282,5	144	153	50	47	88	96
LML	1,70	17,92	97,7	1258,5	196	186	46	45	121	126
HHD	2,00	1,25	62,2	72,0	250	212	53	51	183	156
MCAF	2,50	4,48	175,5	144,0	225	194	51	37	171	117
CMGC	4,65	2,63	124,2	81,82	223	217	45	44	40	164
EBLS	2,23	n/a	69,5	n/a	221	208	55	57	134	n/a
MÉDIA	3,3	5,2	165,4	259,0	211,7	208,1	46,8	47,1	123,6	138,5
DESVPADRÃO	1,38	4,25	99,91	312,35	46,94	30,90	6,57	5,04	41,02	31,05

HOMA IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance: Índice de Avaliação Homeostática de Resistência Insulínica; HDL: High Density Lipoprotein : Lipoproteína de Alta Densidade; LDL: LowDensity Lipoprotein: Lipoproteína de Baixa Densidade; antes: valores basais; pós: valores após tratamento

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

INICIAIS	Triglicérides		Ácido úrico		Creatinina		Potássio		Aldosterona		Atividade Plasmática de renina	
	antes	Após	antes	após	antes	após	antes	após	Antes	após	Antes	Após
FCC	209	130	6,2	4,8	1,1	0,8	4,9	4,6	7,5	9,6	0,96	2,8
JLGV	104	115	3,3	3,4	0,5	0,6	4,7	4,6	4,8	5,9	0,5	0,9
TTAS	134	60	4,5	3,6	0,6	0,8	3,7	4	14,9	14,9	1,7	1
VAA	125	183	5,2	4,7	0,9	0,6	4,9	4,6	2,7	5,8	n/a	0,4
VMR	230	246	6,1	6,2	1,0	1,3	4,7	5	2,9	n/a	0,74	n/a
ISR	85	162	2,4	2,5	0,5	0,8	4	4,4	8,1	8,3	0,3	0,1
MEDM	482	325	6,3	3,9	0,7	0,9	4,2	4,3	14	19,2	0,1	1,8
LAVR	342	313	8,5	7,2	0,8	0,9	4,2	4,2	5	14,3	0,2	1,2
ATA	77	113	4,7	4	0,9	0,7	4,8	4,8	5,5	5,7	2,4	0,1
LML	149	157	2,3	1,5	0,6	0,5	3,9	4,2	10,4	11,9	1,6	1,8
HHH	103	103	3,2	3,1	0,5	0,8	4,1	4,5	7,6	1,6	1,2	0,2
MCAF	202	221	3,2	3,5	0,9	0,9	4,9	4,2	17,7	17,8	0,6	1,3
CMGC	300	198	3,8	4,0	0,7	0,9	4,5	4,4	7,6	3,5	0,6	2,4
EBLS	151	139	3,0	3,1	0,7	0,9	5,1	5	6,4	n/a	2,4	n/a
MÉDIA	192,4	176,1	4,5	4,0	0,7	0,8	4,5	4,5	8,2	9,9	1,0	1,2
DESVIO PADRÃO	114,96	77,93	1,80	1,44	0,19	0,19	0,45	0,30	4,52	5,72	0,78	0,90

antes: valores basais; após: valores após tratamento

Variáveis Individuais: Grupo Amlodipino
(continuação)

INICIAIS	CLEARENCE DE CREATININA		CPK EPI		RELAÇÃO MICROALBUMINA/ CREATININA	
	Antes	Após	Antes	após	Antes	Após
FCC	122,45	132,35	89	119	n/a	24,44
JLGV	162,20	99,85	130	123	137,40	40,18
TTAS	133,10	n/a	129	104,0	7,50	4,84
VAA	98,15	159,50	80	114	107,00	116,23
VMR	71,25	121,15	60	43	n/a	7,70
ISR	167,55	57,75	109	83	5,60	5,08
MEDM	112,20	137,05	96	71	32,40	8,26
LAVR	105,80	94,75	107	102	4,90	3,81
ATA	86,30	136,85	84	113	22,50	10,60
LML	187,30	162,75	114	120	4,04	21,82
HHD	170,45	92,40	114	87	3,00	13,44
MCAF	112,60	117,15	73	73	22,70	43,62
CMGC	118,20	106,95	101	74	37,60	33,81
EBLS	109,45	n/a	101	73	3,50	60,00
MÉDIA	126,8	118,7	99,9	94,1	29,90	26,70
DESVIOPADRÃO	33,4	28,8	19,9	23,9	43,10	30,10

CPK-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration;
antes: valores basais; após: valores após tratamento

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

INICIAIS	PCR		RELAÇÃO ALDOSTERONA/ RENINA		RELAÇÃO MICROALBUMINA/ CREATININA	
	Antes	Após	Antes	após	Antes	Após
FC	1,10	3,31	7	n/a	n/a	3,20
JLGV	2,00	4,63	9	6	4,92	3,69
TTAS	0,73	0,38	8	14	2,01	1,58
VAA	5,89	8,70	n/a	14	4,67	n/a
VMR	2,81	5,43	3	n/a	n/a	2,04
ISR	6,74	8,80	27	83	1,70	1,63
MEDM	3,27	5,18	140	10	3,48	2,11
LAVR	1,03	2,86	25	11	1,59	1,34
ATA	4,54	1,96	2	57	3,11	2,36
LML	2,18	6,38	6	6	1,40	3,08
HHD	3,25	5,10	6	8	1,10	2,60
MCAF	2,43	3,53	29	13	3,12	3,78
CMGC	6,50	7,43	12	1	3,63	3,52
EBLS	2,20	6,96	2	n/a	1,25	4,09
MÉDIA	3,20	5,05	20,3	19,3	2,67	2,69
DESVIOPADRÃO	1,9	2,485	35,7	24,6	1,34	0,93

PCR: proteína C reativa ; Ln RELAÇÃO MICROALBUMINA/CREATININA: relação microalbuminúria/creatinúria expressa em logaritmo; antes: valores basais; após: valores após tratamento.

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

INICIAIS	PAS 24H		PAD 24 H	
	antes	após	antes	Após
FCC	181		122	
JLGV	176	118	115	72
TTAS	140	147	72	78
VAA	154	165	94	100
VMR	150	122	94	76
ISR	161	137	82	70
MEDM	177	136	100	83
LAVR	161	132	98	86
ATA	119	118	74	69
LML	128	131	78	85
HHD	127	169	74	96
MCAF	153	146	94	92
CMGC	140	131	87	79
EBLS	118	133	66	74
MÉDIA	148,3	138,6	88,7	81,9
DESVIOPADRÃO	20,5	16,0	16,0	9,6

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; antes: valores basais; após: valores após tratamento.

Variáveis Individuais: Grupo Amlodipino
(continuação)

INICIAIS	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (cm)	TEMPO OBESIDADE (anos)	TEMPO DE HIPERTENSÃO (anos)
FCC	128	2	1
JLGV	110	10	5
TTAS	106	4	2
VAA	120	5	15
VMR	108	7	3
ISR	125	25	10
MEDM	105	6	6
LAVR	117	25	0,5
ATA	115	5	2
LML	116	3	1
HHD	110	2	0,5
MCAF	109	30	6
CMGC	104	2	2
EBLS	102	3	1
MÉDIA	112,5	9,2	3,9
DESVIOPADRÃO	7,93	9,77	4,21

APÊNDICE D

Apresentações em Congressos Científicos

1) Abstract apresentado como pôster 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 Baumgratz 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

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.