

Editora: Andréa Araujo Brandão

Uso dos antagonistas da aldosterona no tratamento da hipertensão arterial refratária

Aldosterone blockers for treatment of resistant hypertension

Eduardo Pimenta^{1,2}, David A. Calhoun²

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresenta elevada prevalência na população geral e, apesar dos inúmeros avanços no tratamento, apenas a minoria dos pacientes hipertensos apresenta níveis pressóricos controlados. Hipertensão refratária (HAR) é definida como níveis pressóricos fora da meta estabelecida em pacientes fazendo uso de três ou mais medicações anti-hipertensivas, em doses otimizadas, sendo uma delas preferencialmente um diurético. Obesidade, envelhecimento, diabetes melito, insuficiência renal crônica e etnia negra são importantes fatores associados à dificuldade de controlar a pressão arterial (PA). A real prevalência de HAR é desconhecida, mas dados provenientes dos estudos ALLHAT, LIFE e CONVINCCE sugerem que 30% a 50% dos pacientes hipertensos em tratamento medicamentoso apresentam PA elevada, apesar do uso de três ou mais medicações. Esses estudos permitem identificar a HAR como um importante problema de saúde que confere alto risco cardiovascular ao paciente.

A presença de HAR alerta para a necessidade de se investigar causas secundárias de HAS, como hiperaldosteronismo, feocromocitoma, doença renal parenquimatosa, hipertensão renovascular, entre outras. Na ausência de uma causa identificável de hipertensão secundária, o objetivo terapêutico no paciente hipertenso refratário torna-se buscar a melhor associação de fármacos anti-hipertensivos na tentativa de reduzir a PA.

Estudos recentes têm demonstrado que a associação de antagonistas da aldosterona ao tratamento prévio em pacientes com HAR promove significativa redução pressórica. Um estudo prospectivo envolvendo 25 pacientes com PA > 140/90 mmHg e em uso de duas ou mais medicações anti-hipertensivas avaliou o efeito adicional da espironolactona 1 mg/kg/dia. Após 1 mês de tratamento, 23 dos 25 pacientes apresentaram PA < 140/90 mmHg, ocorrendo um decréscimo de 24 mmHg

na PA sistólica e 10 mmHg na PA diastólica. Ao final de 3 meses de seguimento, houve significativa redução na média de medicações anti-hipertensivas por paciente (3,2 para 2,1). Nenhum paciente apresentou efeito colateral durante o estudo.

Trabalho realizado na University of Alabama at Birmingham avaliou a eficácia de doses baixas (12,5 a 25 mg) iniciais de espironolactona em 76 pacientes com HAR em uso médio de quatro classes de medicamentos anti-hipertensivos. A PA reduziu significativamente após 6 semanas de início da espironolactona (21 mmHg na PA sistólica e 10 mmHg na PA diastólica), mantendo redução semelhante após 6 meses de tratamento (25 mmHg na PA sistólica e 12 mmHg na PA diastólica) quando a dose média foi 30,8 mg. É importante salientar que não houve diferença na redução pressórica entre os pacientes com e sem hiperaldosteronismo primário. Da mesma forma, os níveis de aldosteronas plasmática e urinária e a atividade da renina plasmática não foram preditores de eficácia terapêutica. Dez pacientes apresentaram efeitos colaterais como ginecomastia, piora da função renal e hiperpotassemia.

Mais recentemente, Mahmud *et al.* analisaram o valor basal da relação aldosterona/atividade da renina plasmática (RAR) como preditor de eficácia terapêutica. A adição de espironolactona 50 mg/dia ao tratamento de 39 pacientes com HAR proporcionou redução de 28 mmHg na PA sistólica e 13 mmHg na PA diastólica após 3,7 meses de seguimento. Contudo, não houve correlação entre redução pressórica e RAR. Dois pacientes desenvolveram hiperpotassemia e cinco apresentaram ginecomastia.

Atualmente associamos espironolactona ao tratamento na maioria dos pacientes com HAR atendidos no Ambulatório de Hipertensão da University of Alabama, em Birmingham. Contudo, em virtude da alta prevalência de hiperaldosteronismo entre os pacientes hipertensos refratários, a referida medicação é iniciada

Recebido: 2/5/2007 Aceito: 11/6/2007

1 Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo.

2 Vascular Biology and Hypertension Program, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, EUA.

Correspondência para: Eduardo Pimenta. 933 19th Street South, Room 115 – 35294 – Birmingham – AL, EUA. Fone: 1-205-934-9281/Fax: 1-205-934-1302.

E-mail: eduardo.pimenta@ccc.uab.edu

somente após a dosagem de aldosterona, sódio e creatinina em urina de 24 horas e RAR em todos os pacientes. Se o paciente já se encontra em uso de espironolactona, suspendemos essa medicação por 6 semanas com monitorização freqüente da PA para realizar tal avaliação.

Iniciamos com a dose de 12,5 mg/dia em pacientes com função renal diminuída (*clearance* de creatinina < 60 mg/min) ou com fatores de risco para insuficiência renal, tais como diabetes melito e idade avançada. Nos demais pacientes, iniciamos 25 mg/dia. Se o paciente não está em uso de diurético, adicionamos hidroclorotiazida ou clortalidona ao regime terapêutico. A associação de um diurético tiazídico a espironolactona aumenta a eficácia anti-hipertensiva e diminui o risco de hiperpotassemia. O uso de reposição oral de potássio deve ser suspenso, assim como advertir o paciente a não utilizar substitutos de sal que contêm potássio.

Pacientes de alto risco para insuficiência renal ou hiperpotassemia realizam nova dosagem de potássio e creatinina plasmática em 1 semana. Nos demais pacientes, o acompanhamento é realizado após 4 semanas. Se a resposta anti-hipertensiva não foi expressiva, aumentamos a dose da espironolactona gradativamente em intervalos de 4 a 6 semanas. Pacientes com hiperaldosteronismo primário, sem indicação cirúrgica, geralmente necessitam de doses maiores (200 a 400 mg/dia), porém doses menores (25 a 50 mg/dia) costumam ser eficazes em pacientes com aldosterona normal.

Doses pequenas de espironolactona geralmente são seguras e bem toleradas, com baixa incidência de efeitos colaterais. Pacientes idosos, diabéticos ou com função renal diminuída apresentam risco aumentado de desenvolver hiperpotassemia, principalmente com o uso concomitante de medicações que interfiram na função renal, como os anti-inflamatórios não-hormonais. Nesses casos, a dose da espironolactona deve ser diminuída ou até mesmo suspensa a medicação. O uso combinado de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II geralmente não aumenta a ocorrência de hiperpotassemia.

Ginecomastia e dor nas mamas são os efeitos colaterais mais comuns, sendo relatados por aproximadamente 10% dos homens. Tais efeitos são secundários à ação da espironolactona nos receptores androgênicos e progestagênicos, sendo incomuns com doses pequenas (12,5 a 25 mg/dia). Outro efeito adverso, mas felizmente raro, é a disfunção erétil, e todos eles desaparecem com a descontinuação da medicação. Apesar de não ter sido especificamente avaliada em pacientes com HAR, a eplerenona apresenta semelhante eficácia anti-hipertensiva com menor incidência de ginecomastia, dor mamária e disfunção sexual em razão da baixa afinidade pelos receptores androgênicos e progestagênicos.

A ausência de relação entre a resposta hipotensora à espironolactona e níveis de renina/aldosterona pode estar mascarada, pois, geralmente, essa avaliação é feita na vigência de medicações anti-hipertensivas em virtude do risco de suspender o tratamento em pacientes com PA elevada. Da mesma forma, desconhece-se se o efeito hipotensor da espironolactona ocorre por bloqueio da aldosterona no sistema cardiovascular, por simples aumento da diurese e conseqüente diminuição do volume plasmático, ou pela combinação de ambos os mecanismos.

Assim, a espironolactona deve ser adicionada ao regime terapêutico de pacientes com HAR independentemente dos níveis de aldosterona. A associação de espironolactona em doses baixas com um diurético tiazídico proporciona redução significativa dos níveis pressóricos com boa segurança e tolerabilidade.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, *et al.* Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens* 2005;18:1631-5.
2. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-30.
3. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, *et al.* The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:333-9.
4. Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Calhoun DA. Aldosterone antagonists: effective add-on therapy for the treatment of resistant hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:353-9.
5. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, *et al.* Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46:481-7.