



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Avaliação da adição de espironolactona à terapia da
Hipertensão Arterial Resistente em um ambulatório de
referência**

Juliana Queiroz Vasconcelos Muniz

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

Universidade Federal da Bahia
Sistema de Bibliotecas
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

M963 Muniz, Juliana Queiroz Vasconcelos.

Avaliação da adição de espironolactona à terapia da hipertensão arterial resistente em um ambulatório de referência / Juliana Queiroz Vasconcelos Muniz. – 2016.

32 fl. ; il.

Orientador: Prof. Roque Aras Junior.

Coorientador: Cristiano Ricardo Bastos de Macêdo.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1. Hipertensão. 2. Antagonistas da aldosterona. 3. Espironolactona. Aras Junior, Roque. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.12-008.331.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação da adição de espironolactona à terapia da Hipertensão Arterial Resistente em um ambulatório de referência

Juliana Queiroz Vasconcelos Muniz

Professor orientador: **Roque Aras Junior**

Orientador tutor: **Cristiano Ricardo Bastos de Macêdo**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

Monografia: *Avaliação da adição de espironolactona à terapia da Hipertensão Arterial Resistente em um ambulatório de referência, de Juliana Queiroz Vasconcelos Muniz.*

Professor orientador: Roque Aras Junior
Orientador tutor: Cristiano Ricardo Bastos de Macêdo

COMISSÃO REVISORA:

Roque Aras Júnior (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Ailton de Souza Melo, Professor do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Vitor Lucio de Oliveira Alves, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

Aos meus pais, **Silvana Muniz**
e **Eduardo Muniz**, pelo seu
apoio incondicional

EQUIPE

- Juliana Queiroz Vasconcelos Muniz, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: juliqmuniz@hotmail.com
- Roque Aras Júnior, Professor Orientador. Professor da FMB-UFBA, vinculado ao Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico
- Cristiano Ricardo Bastos de Macêdo, Orientador tutor. Aluno regular do PPgMS, FMB-UFBA. Médico cardiologista do Hospital Universitário Professor Edgard Santos
- Grupo de pesquisa em Hipertensão Arterial Resistente da Faculdade de Medicina da Bahia: Iuri Resedá Magalhães, Ricardo Ribeiro do Nascimento Teixeira, Bianca de Almeida Nunes, Diego Sant'ana Sodré, André Nascimento Públio Pereira, Adilson Machado Gomes Junior, Priscila Neri Lacerda.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES)
 - Serviço de Doença Cardiovascular Hipertensiva Grave do Ambulatório José Maria de Magalhães Neto

FONTE DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor orientador, **Dr. Roque Aras Júnior**, pela presença constante, soicitude e exemplo de caráter profissional.
- Ao meu Orientador Tutor, **Dr. Cristiano Ricardo Bastos de Macêdo**, por todos os ensinamentos no ambulatório de Doença Cardiovascular Hipertensiva Grave e por estar sempre disponível quando precisei.
- A **Dr. Ailton Melo** e **Dr. Vitor Lucio Alves**, membros da comissão revisora desta Monografia. Meus agradecimentos pela disponibilidade.
- A **Dr. Iuri Resedá**, por promover a inspiração e o incentivo iniciais para o desenvolvimento deste trabalho.
- Aos meus colegas e amigos **Bianca Nunes, Priscila Neri** e **Adilson Machado** que muito contribuíram com a coleta de dados e tornando a rotina mais leve.
- A **Silvana Muniz**, pela paciência e auxílio no processo de confecção e revisão do banco de dados.
- A **Markus Engelhart**, pelas dicas valiosas no processo de estruturação do trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FLUXOGRAMA, GRÁFICOS E TABELAS	2
LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III.1. Hipertensão arterial sistêmica	6
III.2. Hipertensão arterial resistente	7
III.3. Aldosterona e hipertensão arterial resistente	7
III.4. Antagonistas da aldosterona	9
IV. CASUÍSTICA E METODOLOGIA	10
IV.1. Desenho do estudo	10
IV.2. Critérios de inclusão	10
IV.3. Critérios de exclusão	10
IV.4. Coleta de dados	11
IV.5. Análise estatística	11
IV.6. Aspectos éticos	12
VI. RESULTADOS	13
VII. DISCUSSÃO	18
VIII. CONCLUSÕES	22
IX. SUMMARY	23
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
XI. ANEXOS	25
ANEXO I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	26
ANEXO II: Ficha de coleta de dados	27
ANEXO III: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	28
ANEXO IV: Resumo aprovado como Tema Livre Oral no 69º Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2014	29

ÍNDICE DE FLUXOGRAMA E TABELAS

FLUXOGRAMA

FLUXOGRAMA 1. Fluxo de coleta de dados	13
--	-----------

TABELAS

TABELA 1. Características da população antes da introdução da espironolactona	14
TABELA 2. Perfil terapêutico anti-hipertensivo antes da adição da espironolactona	14
TABELA 3. Comparação entre o perfil terapêutico anti-hipertensivo detalhado antes e após intervenção	15
TABELA 4. Uso da espironolactona na última consulta analisada	16
TABELA 5. Medida da pressão arterial antes e após introdução da espironolactona	16
TABELA 6. Perfil laboratorial antes e após introdução da espironolactona	17

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
BRA	Bloqueadores do receptor de angiotensina
DAC	Doença arterial coronariana
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio-padrão
DRC	Doença renal crônica
ESP	Espironolactona
HAR	Hipertensão arterial resistente
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

I. RESUMO

Avaliação da adição de espironolactona à terapia da Hipertensão Arterial Resistente em um ambulatório de referência. **Introdução:** A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida por níveis de pressão arterial (PA) persistentemente elevados, apesar de terapia otimizada, com o uso de três ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético. Estratégias para a adição de drogas ao esquema terapêutico básico do manejo da HAR não estão estabelecidas uniformemente. Estudos demonstram papel emergente dos antagonistas da aldosterona na redução da PA de pacientes com HAR. Nesse contexto, a espironolactona torna-se possível alternativa para o controle da PA nos pacientes com HAR. **Objetivo:** Descrever o comportamento da PA e tolerabilidade após a adição de espironolactona à terapia de pacientes com HAR. **Métodos:** Realizada avaliação retrospectiva da intervenção terapêutica em 71 pacientes que preenchiam critérios para HAR, acompanhados em ambulatório de referência de agosto de 2007 a dezembro de 2015. Realizou-se análise de prontuários, para determinar os níveis médios de PA em três consultas imediatamente anteriores e três imediatamente posteriores à adição da espironolactona à terapia. Compararam-se as médias de PA utilizando o teste-T para amostras pareadas. Avaliou-se a frequência de efeitos adversos após a introdução da espironolactona. **Resultados:** Dentre os 71 pacientes, 67,6% eram mulheres. No momento da introdução da espironolactona, a média de idade dos pacientes era de $59 \pm 11,3$ anos e o número médio de medicamentos utilizados era $4,4 \pm 0,9$. A dose administrada de espironolactona variou de 25mg a 50mg. O intervalo médio entre a primeira consulta analisada e a introdução da espironolactona foi de $11,2 \pm 7,4$ meses. O intervalo médio entre a intervenção e a última consulta analisada foi de $14,1 \pm 5,3$ meses. A média da PA sistólica reduziu de $167,8 \pm 21,8$ mmHg para $156,6 \pm 26,6$ mmHg (intervalo de confiança [IC]= 95%; $p < 0,001$) e a média da PA diastólica reduziu de $100,8 \pm 15$ mmHg para $92,7 \pm 18,6$ mmHg (IC= 95%; $p < 0,001$) após a introdução da espironolactona. Oito pacientes (11,8%) apresentaram hipercalemia e um (1,5%) apresentou ginecomastia. Cinco destes tiveram a necessidade de descontinuar o uso da medicação. **Conclusão:** Observou-se redução nos níveis de PA após introdução da espironolactona como terapia adjuvante nos pacientes com HAR, no intervalo de tempo avaliado. Houve uma baixa frequência de efeitos adversos possivelmente atribuídos à espironolactona no período.

Palavras-chave: 1. Hipertensão; 2. Antagonistas da aldosterona. 3. Espironolactona.

II. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

- Descrever características de pacientes com hipertensão arterial resistente após a introdução da espironolactona à sua terapêutica

SECUNDÁRIOS

- Avaliar a incidência de efeitos adversos possivelmente atribuídos à adição de espironolactona à terapia de pacientes com hipertensão arterial resistente;
- Avaliar perfil terapêutico de pacientes com hipertensão arterial resistente acompanhados em ambulatório de referência.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida por níveis persistentes de pressão arterial sistólica iguais ou acima de 140mmHg e níveis de pressão arterial diastólica iguais ou acima de 90mmHg.¹ Trata-se de um dos principais fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca (IC), doença renal crônica (DRC), doença vascular periférica e retinopatia, sendo ainda uma das principais causas evitáveis de morte em todo o mundo². A HAS é uma das condições mais comuns observadas no atendimento primário², com prevalência no Brasil estimada em torno de 25% na população geral, sendo entre os homens 21,3% e mulheres cerca de 27%³. Na população entre 55 e 64 anos a prevalência geral de HAS sobe para 50% e acima dos 65 anos, pode chegar a 60%³. Um aumento na prevalência da HAS é esperado como consequência da tendência atual do aumento da expectativa de vida, com envelhecimento populacional progressivo, o que deve impulsionar estudos no sentido de aprimorar seu tratamento.

Reduções na pressão arterial (PA) têm grande impacto na redução da morbi-mortalidade cardiovascular. Deste modo, é preconizado que o tratamento da HAS seja composto por medidas não-farmacológicas, que são associadas a mudanças no estilo de vida, tais como: adequação dietética, objetivando a redução da ingestão de sódio e perda de peso, além de prática de atividade física regular e redução do consumo de álcool⁴. Em relação ao tratamento farmacológico, as mais recentes diretrizes norte-americanas para o manejo da HAS em adultos, elaboradas pelo *Eight Joint National Committee*², recomendam que a primeira linha de tratamento anti-hipertensivo inclua medicamento bloqueador de canais de cálcio (BCC) dihidropiridínico de ação prolongada, um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que pode ser um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou um bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II (BRA) e um diurético tiazídico. Tal seleção de medicamentos baseia-se na suficiente quantidade de evidência científica demonstrando eficácia e segurança destes em antagonizar os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da HAS. De acordo com o esquema terapêutico preconizado, caso não sejam alcançados níveis pressóricos ideais com apenas um dos medicamentos, é recomendada a adição de um segundo, podendo ser adicionado o terceiro, caso o valor alvo de PA ainda não seja alcançado.

III.2. Hipertensão arterial resistente

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida pelo insucesso na manutenção dos níveis pressóricos abaixo de 140/90mmHg apesar do uso de três medicamentos anti-hipertensivos de ações sinérgicas em doses otimizadas, incluindo um diurético, ou ainda na necessidade de uso de quatro medicamentos anti-hipertensivos para obtenção da pressão arterial alvo, sem que haja diagnóstico de causa secundária que justifique tal dificuldade de controle pressórico e excluindo-se pseudo-hipertensão^{4,5}.

De acordo com a American Heart Association, 75% dos pacientes americanos adultos com HAS estão em tratamento, mas apenas metade destes têm seus níveis pressóricos controlados². No Brasil, enquanto estatísticas de prevalência de HAS essencial na população geral se mostram semelhantes às estatísticas mundiais, os dados referentes ao controle pressórico se mostram bastante heterogêneos, variando de 10% a 52% dos pacientes com HAS⁴. Fatores relacionados ao baixo controle da PA podem variar entre má adesão à terapia anti-hipertensiva, hipertensão “do jaleco branco”, causas secundárias de HAS ou verdadeira resistência às medicações anti-hipertensivas. Portanto, deve-se excluir os demais fatores para que se estabeleça o diagnóstico de HAR. Estudos sugerem que a HAR é uma condição bastante comum e, apesar de sua prevalência ainda não estar bem estabelecida, acredita-se que esteja presente entre 10% e 30% de todos os pacientes com HAS⁵. A HAR é associada a pior prognóstico, devido à mais alta prevalência de eventos cardiovasculares.

Após escolha da tríade de medicamentos anti-hipertensivos inicialmente proposta, a escolha das drogas adicionais para o controle da PA se dá de forma empírica e individualizada, uma vez que a fisiopatologia da HAR ainda não é bem estabelecida e que estudos comparativos entre diferentes classes de fármacos como quarta droga na HAR ainda eram incipientes⁴. Considera-se que a HAR seja uma entidade heterogênea e que diversos sistemas exerçam influência na manutenção de níveis elevados de PA, como o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

III.3. Aldosterona e HAR

A aldosterona é o principal hormônio mineralocorticoide produzido em humanos. É produzida a partir do colesterol, secretada pela zona glomerulosa da glândula adrenal e

desempenha um papel de destaque na homeostase do sódio e potássio, influenciado na retenção hídrica e, portanto, no controle da PA. Este hormônio é parte do SRAA, é secretado em resposta ao aumento dos níveis séricos de angiotensina II e de potássio e atua no epitélio do cólon distal e do néfron para estimular retenção de fluido e de sódio e a excreção de potássio⁶.

O mecanismo de ação clássico da aldosterona envolve a sua ligação a receptores intracelulares, promovendo translocação para o núcleo e modulando a expressão gênica nas células-alvo para induzir a ativação de proteínas envolvidas no transporte dos eletrólitos^{7,12}. Contudo, estudos demonstram que o receptor celular de aldosterona, conhecido como receptor mineralocorticoide, não é apenas expresso nos tecidos epiteliais classicamente estudados, mas também no cérebro, vasos sanguíneos e no coração⁸. Foi demonstrada ainda a existência do receptor mineralocorticoide no músculo liso e endotélio vascular, dando indícios da interação da aldosterona com seu receptor nos vasos sanguíneos⁸. Deste modo, há evidências de que mecanismos não-clássicos da aldosterona se correlacionem a doenças cardiovasculares, devido aos seus efeitos de inflamação, hipertrofia celular e remodelamento da matriz extracelular em sítios de ligação não-epiteliais. Por tais mecanismos, a aldosterona promove fibrose e prejudica a complacência vascular^{9,10}.

Sabe-se que o bloqueio do SRAA com IECA ou BRA é frequentemente eficaz para o controle da pressão arterial na HAS, sendo estes medicamentos indicados como primeira linha de tratamento. Contudo, uma vez que a angiotensina II inibe a secreção de renina por um mecanismo de feedback negativo, o uso crônico de IECA ou BRA, que objetiva reduzir os níveis de angiotensina II, resulta em um aumento acentuado na renina plasmática. Assim, em cerca de 30% a 40% dos pacientes, os níveis de aldosterona retornam aos níveis pré-tratamento após semanas de tratamento com IECA ou BRA. Este fenômeno é denominado “escape da aldosterona” ou “*aldosterone breakthrough*”¹¹. Há relatos de que estes pacientes têm pior prognóstico clínico do que aqueles que não o apresentam. Ademais, há outros mecanismos que estimulam a produção de aldosterona, como a elevação de níveis séricos de potássio.

Acredita-se que os efeitos deletérios da aldosterona sobre o sistema cardiovascular em pacientes com HAS possam ocorrer tanto pelos mecanismos clássicos de retenção de sódio quanto pelos não-clássicos, associados a inflamação, fibrose e lesão oxidativa. Portanto, é possível que a aldosterona contribua para o mecanismo de resistência à terapia anti-hipertensiva

não apenas por promover de maior retenção hídrica, mas também por contribuir para a disfunção endotelial presente na hipertensão arterial⁹.

III.4. Antagonistas da aldosterona

Com a finalidade de bloquear diretamente os efeitos biológicos da aldosterona, dois antagonistas do receptor mineralocorticoide foram desenvolvidos. São estes o antagonista não-seletivo, espironolactona, e o seletivo eplerenona. Os antagonistas da aldosterona foram introduzidos originalmente no tratamento da HAS essencial como diuréticos poupadores de potássio, porém, devido ao seu efeito modesto de redução da PA quando utilizados em monoterapia, sua eficácia como primeira linha de tratamento mostrou-se limitada^{15,16}. Adicionando-se a baixa capacidade anti-hipertensiva isolada aos possíveis efeitos adversos, sobretudo a hipercalemia, quando utilizados em associação com IECA ou BRA¹⁷, os antagonistas de aldosterona não foram indicados como primeira linha de terapia na HAS essencial.

Contudo, estudos com a espironolactona demonstram que este medicamento não é apenas um diurético poupador de potássio, mas também exerce efeitos vasculares específicos independentes de modificações no balanço hidroeletrólítico. A espironolactona demonstrou efeito inibitório na reatividade miocárdica e vascular tanto ao sistema adrenérgico quanto ao SRAA, com efeito cardioprotetor em pacientes com insuficiência cardíaca^{9,18}. Ademais, estudos recentes em pacientes com HAR têm demonstrado melhora do controle pressórico após a introdução da espironolactona à sua terapia anti-hipertensiva inicial^{16,17}. Isto dá suporte a teorias emergentes de que a aldosterona exerce um papel chave na fisiopatologia da hipertensão de difícil controle.

Nesse contexto, este estudo tem o objetivo de descrever características de pacientes com HAR após a introdução de espironolactona à seu esquema terapêutico, bem como a frequência de possíveis efeitos adversos atribuídos à sua utilização, além do perfil clínico e laboratorial de pacientes com HAR.

IV. METODOLOGIA

IV.1. DESENHO DO ESTUDO

Foi realizada uma avaliação retrospectiva da intervenção terapêutica em 71 pacientes acompanhados no serviço de Doença Cardiovascular Hipertensiva Grave do Ambulatório José Maria de Magalhães Neto, pertencente ao Complexo-HUPES da Universidade Federal da Bahia, de agosto de 2007 até dezembro de 2015.

IV.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes ambulatoriais que apresentassem níveis de pressão arterial persistentemente elevados, apesar da utilização de três medicamentos anti-hipertensivos, sendo obrigatoriamente um diurético, nas doses recomendadas;
- Pacientes ambulatoriais que necessitassem utilizar quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos para controle da pressão arterial, estando incluído obrigatoriamente um diurético nas doses recomendadas;
- Pacientes que já fizeram uso de espironolactona, conforme registrado em prontuário.

IV.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Recusa em participar da pesquisa, sem assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- Dados insuficientes em prontuário para comparação de média de pressão arterial em três consultas anteriores e três posteriores ao início da espironolactona, exceto quando devido a efeito adverso da droga;
- Registro em prontuário de hipertensão arterial secundária;
- Uso irregular da espironolactona durante o período estudado, conforme registrado em prontuário.

IV.4. COLETA DE DADOS

Após explicação sobre os objetivos do estudo, todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo I). Foi realizada a revisão dos prontuários dos participantes do estudo. Em seguida, foram registrados os níveis pressóricos nas três consultas imediatamente anteriores e três consultas imediatamente posteriores ao momento da adição da espironolactona à terapia anti-hipertensiva. Registrou-se ainda a idade no momento da introdução da espironolactona e a presença de comorbidades, notadamente: insuficiência cardíaca, diabetes mellitus, doença renal crônica ou dislipidemia. Foram coletados dados a respeito do perfil laboratorial, perfil terapêutico de tais pacientes anteriormente e posteriormente à intervenção, vide Ficha de Coleta de Dados (anexo II).

HAR foi definida segundo os critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia, em que a HAR é aquela que necessita do uso de quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos de ação sinérgica e em doses eficazes para controle, incluindo necessariamente um diurético; ou a PA que se mantém acima de 140/90mmHg apesar do uso de três ou mais medicações em doses otimizadas, sendo um deles um diurético⁴.

Em seguida, registrou-se se houve efeitos adversos após a introdução da espironolactona, notadamente: hipercalcemia, ginecomastia ou dor em mamas. Hipercalcemia foi definida como nível sérico de potássio acima de 5,0 mEq/l. Ginecomastia foi definida como um aumento de volume na mama masculina. Registrou-se ainda se houve necessidade de suspensão da medicação devido a efeitos adversos.

IV.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram analisados no software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. As médias de pressão arterial foram comparadas utilizando-se o teste-T para amostras pareadas, uma vez que demonstraram ter distribuição normal de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Comparação de variáveis que não apresentavam distribuição normal foi realizada por meio do teste de Wilcoxon para amostras pareadas. Comparação de frequências de amostras pareadas foi realizada por meio do teste não paramétrico de MacNemar. Demais análises foram efetuadas pela descrição de frequências

absolutas, médias e desvio padrão, além de percentuais das taxas de incidência dos eventos. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo em todas as análises.

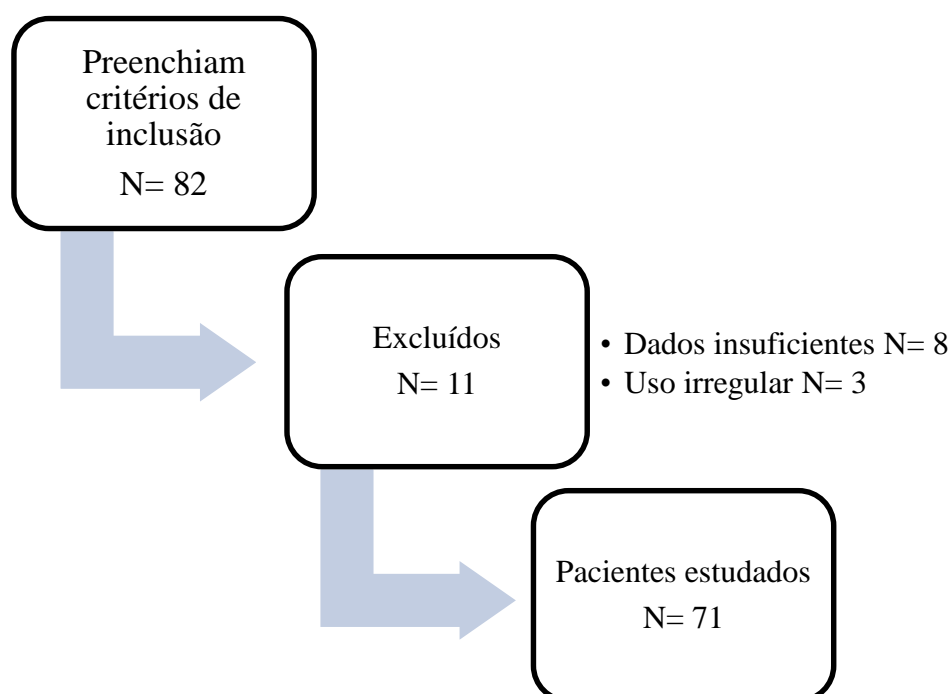
IV.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo se trata de um adendo do projeto “Avaliação Clínica e Metabólica na Hipertensão Arterial Sistêmica Resistente”, estando previsto em seus objetivos específicos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Ana Nery sob o número 138.371, no dia 05/11/2012 (anexo III). Todos os pacientes foram esclarecidos sobre os objetivos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os resultados parciais deste trabalho, compreendendo um total de 50 pacientes, foi apresentado como Tema Livre Oral no 69º Congresso Brasileiro de Cardiologia, em setembro de 2014 (anexo IV).

V. RESULTADOS

Foram revisados os prontuários de 82 pacientes com hipertensão arterial resistente que fizeram em algum momento uso de espironolactona em seu regime terapêutico antihipertensivo, conforme demonstrado no Fluxograma I. Destes, oito indivíduos foram excluídos por falta de dados referentes aos valores de pressão arterial em todas as consultas analisadas e três indivíduos por relato de uso irregular da medicação não justificado pela ocorrência de efeitos adversos. Portanto, um total de 71 pacientes foram estudados.

Fluxograma I. Fluxo de coleta de dados



As características da população estudada encontram-se descritas na Tabela 1. Tal população foi composta por 67,6% de mulheres, com média de idade de $59 \pm 11,3$ anos. Dentre as comorbidades analisadas, o diabetes mellitus estava presente em 35,2% da população, dislipidemia em 65,7%, insuficiência cardíaca congestiva em 15,5%, enquanto 7% apresentavam doença renal crônica.

Na consulta imediatamente anterior à adição da espironolactona ao seu regime terapêutico, os pacientes já estavam em uso de em média $4,4 \pm 0,9$ medicamentos anti-

hipertensivos, sendo que 33 (46,5%) pacientes estavam em uso de 5 ou mais anti-hipertensivos. Onze pacientes (15,5%) estavam em uso de apenas três medicações anti-hipertensivas, de modo que a espironolactona foi adicionada ao esquema terapêutico como 4ª droga (Tabela 2).

Tabela 1. Características da população antes da introdução da espironolactona

Sexo feminino (%)	48 (67,6)
Idade, anos	59 ± 11,3
Comorbidades	
Insuficiência cardíaca (%)	11 (15,5)
Diabetes mellitus (%)	25 (35,2)
Doença renal crônica (%)	5 (7)
Dislipidemia (%)	46 (65,7)

Valores expressos em frequência absoluta (%) ou média ± desvio-padrão

Tabela 2. Perfil terapêutico anti-hipertensivo antes da adição da espironolactona

Número de anti-hipertensivos	4,4 ± 0,9
Em uso de 3 medicamentos (%)	11 (15,5)
Em uso de ≥ 5 medicamentos (%)	33 (46,5)

Valores expressos em frequência absoluta (%) ou média ± desvio-padrão.

O intervalo médio entre a primeira consulta analisada e a adição da espironolactona ao esquema terapêutico foi de 11,2±7,4 meses. Já o intervalo médio entre tal intervenção e a última consulta analisada foi de 14,1±5,3 meses.

Analisando-se detalhadamente o perfil terapêutico desta população anteriormente à intervenção observada (Tabela 3), verifica-se que dentre os pacientes estudados, 46,5% utilizavam inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA); 52,1% bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA); 83,1% bloqueadores de canais do cálcio (BCC); 81,7% β-bloqueadores, enquanto 47,9% utilizavam α-adrenérgicos; 31% vasodilatadores diretos e, todos obrigatoriamente utilizavam um diurético tiazídico, que na maioria dos pacientes foi a hidroclorotiazida (84%) ou a clortalidona (14,6%).

O perfil terapêutico na última consulta após a intervenção também está descrito na Tabela 3. Em suma, ao final da análise, houve uma redução do uso dos IECA, que passaram a ser utilizados por 35,2% dos pacientes, concomitante a um aumento na utilização dos BRA, presentes na terapia de 57,7% dos pacientes. Tais diferenças, contudo, não alcançaram significância estatística. Houve ainda uma redução na utilização de α -adrenérgicos, que passaram a fazer parte da terapia de apenas 33,8% dos pacientes; bem como dos vasodilatadores diretos, utilizados em 16,9%. Tais diferenças também não alcançaram significância estatística quando aplicado o teste de MacNemar. Ainda não foi observada diferença significativa na frequência de uso de β -bloqueadores e de bloqueadores dos canais de cálcio. Em relação aos diuréticos tiazídicos, seu uso foi suspenso em quatro pacientes até a última consulta analisada. Ademais, houve uma tendência à redução do uso de hidroclorotiazida, que passou a ser utilizada por 56,3% dos pacientes, demonstrada concomitantemente ao aumento no uso da clortalidona, utilizada por 40,8% dos pacientes na última consulta.

Tabela 3. Comparação entre o perfil terapêutico anti-hipertensivo detalhado antes e após intervenção

	Antes	Após	P
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (%)	33 (46,5)	25 (35,2)	0,065
Bloqueadores do receptor da angiotensina (%)	37 (52,1)	41 (57,7)	0,267
Diuréticos Tiazídicos (%)	71 (100)	67 (94,4)	0,5
Hidroclorotiazida (%)	60 (84)	40 (56,3)	<0,001
Clortalidona (%)	10 (14,6)	26 (40,8)	<0,001
Indapamida (%)	1 (1,4)	1 (1,4)	1,0
Bloqueadores dos canais de cálcio (%)	59 (83,1)	57 (80,3)	1,0
β -bloqueadores (%)	59 (81,7)	59 (83,1)	0,754
α -adrenérgicos (%)	34 (47,9)	24 (33,8)	0,238
Vasodilatadores diretos (%)	22 (31,0)	12 (16,9)	0,065

Valores expressos em frequência absoluta (%).

A dose inicial de espironolactona foi de 25mg/dia em 95,8% dos pacientes e de 50mg/dia em 4,2%. Na última consulta, 11 pacientes (15,5%) estavam em uso de 50mg/dia de espironolactona (Tabela 4).

Tabela 4. Uso da espironolactona na última consulta analisada

Em uso de espironolactona (%)	66 (93)
25mg/dia (%)	55 (77,5)
50mg/dia (%)	11 (15,5)

Valores expressos em frequência absoluta (%).

Na amostra estudada, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à redução dos níveis pressóricos após a introdução da espironolactona (Tabela 5), com a medida da pressão arterial sistólica (PAS) média das três consultas anteriores de $167,8 \pm 21,8$ mmHg e das três consultas posteriores de $156,6 \pm 26,6$ mmHg (intervalo de confiança [IC]=95%; $p < 0,001$) e pressão arterial diastólica (PAD) média das consultas anteriores $100,8 \pm 15$ mmHg e das posteriores $92,7 \pm 18,6$ mmHg (intervalo de confiança [IC]=95% $p < 0,001$). Dos pacientes estudados, 23 (32,9%) alcançaram valores ≤ 140 de PAS após introdução da espironolactona e 34 (48,6%) alcançaram valores de PAD ≤ 90 . Vinte pacientes (28,2%) apresentaram redução no número de medicamentos anti-hipertensivos de outras classes durante o período estudado.

Tabela 5. Medida da pressão arterial antes e após introdução da espironolactona

	Pré-intervenção	Pós-intervenção	
PAS	$167,8 \pm 21,8$ mmHg	$156,6 \pm 26,6$ mmHg	$p < 0,001$
PAD	$100,8 \pm 15$ mmHg	$92,7 \pm 18,6$ mmHg	$p < 0,001$

Valores expressos em média \pm desvio-padrão

Demonstrou-se ainda uma baixa incidência de efeitos adversos possivelmente relacionados à espironolactona, com hipercalemia ocorrendo em oito (11,8%) casos e ginecomastia em apenas um (1,5%) caso. Apenas um dos pacientes que apresentou efeito adverso após a intervenção estava em uso da dose de 50mg/dia. Houve necessidade de interrupção da medicação em 5 (7%) pacientes, em decorrência dos efeitos adversos já relatados. Finalmente, não foi observada maior incidência de hipercalemia ou maior necessidade de suspensão da medicação nos grupos com IC, DM tipo 2 ou DRC. Houve diferenças significantes no perfil laboratorial dos pacientes estudados após a introdução da

espironolactona, no que diz respeito à elevação da creatinina, redução da ureia e elevação dos níveis séricos de potássio, conforme descrito na tabela 6.

Tabela 6. Perfil laboratorial antes e após introdução da espironolactona

	Antes	Após	P
Creatinina, mg/dL	0,96 ± 0,3	1,0 ± 0,25	0,005
Ureia, mg/dL	34,5 ± 11,3	40 ± 13,8	0,001
Sódio, mEq	141 ± 3,8	140,1 ± 5,2	0,251
Potássio, mEq	4,1 ± 0,48	4,4 ± 0,54	0,003
Glicemia de jejum, mg/dL	110 ± 35	108 ± 45,2	0,326
Triglicérides, mg/dL	156 ± 84	157 ± 83	0,639
Colesterol total, mg/dL	196,7 ± 49,9	189,2 ± 46,7	0,188
HDLc, mg/dL	49,4 ± 18,4	49 ± 18,5	0,784
LDLc, mg/dL	111,7 ± 37	112,6 ± 34,6	0,814

Valores expressos em média ± desvio-padrão.

VII. DISCUSSÃO

Valores elevados de pressão arterial não podem ser controlados em uma grande proporção dos pacientes apenas por mudanças no estilo de vida e adoção do esquema preconizado para tratamento farmacológico da hipertensão. Estudos estimam que a prevalência da HAR varie entre 10% e 30%⁵ dentre os indivíduos com HAS. Pacientes com falha crônica do controle pressórico têm pior prognóstico, uma vez que a HAR está associada a maior incidência de lesões de órgãos-alvo, sendo este ainda um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares. A população aqui estudada apresentou média de idade em torno dos 59 anos e elevada frequência de comorbidades, notadamente dislipidemia e diabetes mellitus, sendo compatível com um perfil de mais elevado risco cardiovascular. A frequência de indivíduos com insuficiência cardíaca e doença renal crônica nesta população pode ainda indicar aqueles que já desenvolveram as repercussões crônicas dos níveis persistentemente elevados da pressão arterial.

O objetivo do presente estudo foi descrever características de 71 pacientes após a adição da espironolactona ao seu esquema terapêutico, composto por três medicamentos anti-hipertensivos de diferentes classes e em doses otimizadas, mas com falha na resposta à terapia, ou por quatro ou mais drogas para obtenção do controle da PA. Na amostra estudada, foi demonstrada redução adicional estatisticamente significativa das medidas de PA nas três consultas subsequentes à introdução da espironolactona, sendo a redução média da medida ambulatorial da PAS da ordem de 11mmHg e a redução média da PAD de 8mmHg. Nossos resultados estão em concordância com estudos recentemente publicados. Meta-análise de estudos randomizados e não-randomizados acerca do tratamento da HAR com antagonistas da aldosterona, sugeriu que a espironolactona pode ser um tratamento efetivo para estes pacientes²⁰. Mais recentemente, foi publicado ensaio clínico randomizado em pacientes com HAR em que a espironolactona foi comparada a medicamentos α -adrenérgico, β -bloqueador e placebo. Neste estudo, demonstrou-se que a espironolactona foi a droga mais efetiva em reduzir valores da medida residencial da PAS e alcançar seu controle, com uma redução média de 8,70mmHg em relação ao grupo placebo²².

Em relação ao perfil terapêutico dos pacientes com HAR acompanhados no nosso ambulatório, observou-se que a maioria dos pacientes encontra-se em uso do esquema anti-

hipertensivo tríplice otimizado composto por um IECA ou BRA, um bloqueador dos canais de cálcio e um diurético tiazídico, conforme preconizado em diretrizes recentes. Em relação à adição de diferentes drogas como quarta e quinta opção terapêutica, foram predominantemente utilizados os β -bloqueadores, α -adrenérgicos e vasodilatadores diretos. A heterogeneidade de escolha das opções terapêuticas adicionais no controle da HAR reflete o caráter individualizado e muitas vezes empírico que assume o tratamento dos pacientes com esta condição.

A espironolactona originalmente foi introduzida no arsenal de tratamento da hipertensão arterial sistêmica como um diurético poupador de potássio. Com o avançar do conhecimento em relação aos mecanismos de ação da aldosterona sobre o sistema cardiovascular e sobre o escape de aldosterona ocorrido em alguns pacientes mesmo em uso de dose otimizada de IECA ou BRA, a espironolactona passou a ser estudada como terapia adjuvante para pacientes com HAR. Deste modo, atualmente sabe-se que a espironolactona, além do seu efeito diurético, apresenta efeitos vasculares específicos independentes das modificações causadas no balanço hidroeletrólítico, que indicam sua utilidade no contexto da HAR^{9,19}.

A dose mais utilizada de espironolactona para controle pressórico em outros estudos em HAR²⁰, de 25mg uma vez ao dia, também foi a dose mais frequentemente utilizada nos nossos pacientes. Após a introdução da espironolactona, observou-se uma redução estatisticamente significativa no uso de vasodilatadores diretos. É possível que a suspensão de tais medicações seja atribuída a um melhor controle da PA após a introdução da espironolactona. Também foi observada uma redução no uso da hidroclorotiazida, concomitante com um aumento no uso da clortalidona. Isto pode ter decorrido da publicação de trabalhos no período estudado demonstrando superioridade da clortalidona em relação à hidroclorotiazida na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com hipertensão arterial²³, motivando deste modo a migração da hidroclorotiazida para a clortalidona em um razoável número de pacientes.

Nos indivíduos estudados, o controle pressórico, ou seja, a manutenção do valor de PAS abaixo de 140mmHg e do valor de PAD abaixo de 90mmHg foi atingido em 32,9% e 48,6% dos pacientes, respectivamente. Apesar do controle pleno da pressão arterial não ter sido obtido na maior parte dos pacientes estudados, é importante salientar que qualquer redução da PA é benéfica para pacientes com HAR, por prevenir ou retardar o desenvolvimento de lesão de órgãos-alvo e dano vascular.

No presente estudo, possíveis efeitos adversos possivelmente atribuídos à espironolactona parecem não ter se constituído fatores limitantes para o seu uso. Hipercalemia, definida como níveis séricos de potássio acima de 5,0mEq/l, ocorreu em 11,8% dos indivíduos. Estudos demonstram ser comum a ocorrência de hipercalemia grave secundária ao uso da espironolactona em pacientes com IC¹⁷. Contudo, em estudos controlados e randomizados em pacientes com HAR, a incidência de hipercalemia e de suspensão do uso da espironolactona devido a possíveis efeitos adversos mostrou-se baixa²¹. Ensaio clínico randomizado recente²² com uma população de 285 pacientes em uso de espironolactona demonstrou ainda mais baixa incidência de hipercalemia, por estabelecer critério mais permissivo para os níveis séricos de potássio, adotando valores acima de 6,0mEq/l. Segundo este critério, naquele estudo a incidência de hipercalemia com o uso de espironolactona foi de 2,1%. No nosso estudo, nenhum paciente apresentou níveis séricos de potássio acima de 6,0mEq/l.

Alguns autores reportam ainda que o efeito anti-androgênico da espironolactona, que pode levar ao desenvolvimento de ginecomastia, ocorre em cerca de 6% dos homens^{20,25}. No presente estudo, a incidência de ginecomastia mostrou-se muito menor, sendo apenas 1,5%. Parece não haver relação entre o uso da dose máxima indicada, de 50mg ao dia e maior incidência de efeitos adversos. Demonstrou-se uma baixa taxa de interrupção da terapia devido a possíveis efeitos adversos (7%), o que também foi encontrado em estudos randomizados com a utilização de espironolactona na HAR^{21,22}.

As alterações laboratoriais observadas na amostra estudada também estão em concordância com dados da literatura. Não houve diferenças significativas no perfil lipídico ou na glicemia de jejum na terceira consulta após a introdução da espironolactona. Contudo, houve aumento nos níveis séricos de creatinina e ureia, bem como aumento dos níveis séricos de potássio. As alterações de função renal e potassemia observadas não se constituíram, na maioria dos pacientes, fator de repercussão clínica importante que levasse à suspensão da medicação. Ademais, estudos longitudinais populacionais não demonstraram evidência de aumento de admissões hospitalares ou visitas ambulatoriais devido a hipercalemia ou queda da função renal em pacientes em uso de espironolactona, o que fornece suporte aos nossos achados²⁴. Porém, é importante que tais alterações sejam consideradas ao se optar pela utilização da espironolactona em populações com prejuízo da função renal ou naqueles com tendência à hipercalemia.

Este estudo apresenta limitações. Por se tratar de estudo retrospectivo com revisão de prontuários, a exclusão de pacientes com baixa adesão à terapêutica e com hipertensão do jaleco branco não pôde ser realizada. Contudo, os pacientes estudados já têm acompanhamento de longa data em serviço de doença cardiovascular hipertensiva grave, de modo que se espera que constem em prontuário os fatores que os excluiriam do grupo de hipertensos verdadeiramente resistentes. A análise retrospectiva da intervenção terapêutica pode dar uma indicação acerca do comportamento da pressão arterial dos pacientes após introdução da espironolactona, mas são necessários ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia desta droga na hipertensão resistente, bem como para avaliar sua superioridade em relação a outros medicamentos adicionados ao esquema anti-hipertensivo.

Uma potencialidade deste estudo está no fato de que este se trata de um registro de vida real, que relata o comportamento da pressão arterial em dois momentos distintos em pacientes acompanhados por um serviço de referência e que fornece substrato para a elaboração de hipóteses que possam guiar estudos prospectivos na área.

Em suma, este estudo sugere que a espironolactona, quando adicionada à terapia de pacientes que já se encontram em uso de três ou mais medicamentos anti-hipertensivos, promove uma redução adicional nos níveis pressóricos. Além disso, a aparente baixa frequência de efeitos adversos descritos após sua introdução, permite que se considere a espironolactona como opção para tratamento de pacientes com HAR. É importante a realização de estudos prospectivos randomizados controlados para definir se de fato a espironolactona demonstra ser a melhor opção de droga a ser adicionada ao esquema anti-hipertensivo em pacientes com HAR.

VIII. CONCLUSÕES

1. Houve uma redução adicional nos níveis pressóricos de pacientes com HAR após a introdução da espironolactona;
2. Houve uma baixa frequência de efeitos adversos após a adição de espironolactona ao esquema terapêutico de pacientes com HAR.
3. Os pacientes acompanhados no ambulatório apresentam uma prescrição condizente com o recomendado na literatura.
 - a. A introdução da espironolactona como 4^a ou 5^a opção terapêutica nessa população pode ter influenciado na redução da utilização de vasodilatadores diretos.

IX. SUMMARY

Evaluation of the addition of spironolactone to the therapy of resistant arterial hypertension in a referral clinic. **Introduction:** Resistant hypertension (RH) is defined by persistently high blood pressure (BP) levels despite optimal therapy, with three or more classes of antihypertensive drugs, including a diuretic. Strategies for adding drugs to the basic therapeutic regimen recommended in the management of RAH are not yet uniformly established. In this context, spironolactone emerged as a possible therapeutic alternative to be considered for further BP control in patients with RH. **Objective:** This study aimed at describing characteristics of patients with RH after the introduction of spironolactone to their therapy. **Methods:** Retrospective evaluation of the therapeutic intervention was performed in 71 patients who met criteria for RH, followed at a referral clinic from August, 2007 to December, 2015. We conducted analysis of medical records to determine the average BP levels in three visits immediately before and three immediately after the introduction of spironolactone to their therapy. Comparison of the average BP was performed using the t-test for paired samples. We also assessed the incidence of adverse effects after the addition of spironolactone. **Results:** Among the 71 patients analyzed, 67.6% were women. At the time of introduction of spironolactone, the average age of the patients was 59 ± 11.3 years and the average number of drugs used was 4.4 ± 0.9 . The dose of spironolactone added to the therapy ranged from 25mg to 50mg. The mean time interval between the first visit and the intervention was 11.2 ± 7.4 months. From the intervention to the last visit the mean interval was 14.1 ± 5.3 months. After addition of spironolactone to the therapy of RH, the mean systolic BP decreased from 167 ± 21.8 mmHg to 156.6 ± 26.6 mmHg (confidence interval [CI] = 95%; $p < 0.001$) and the mean diastolic BP decreased from 100.8 ± 15 mmHg to 92.7 ± 18.6 mmHg (95% CI; $p < 0.001$). Eight patients (11.8%) presented hyperkalemia and one (1.5%) had gynecomastia. Five had to discontinue the medication due to potential adverse effects. **Conclusion:** There was an additional reduction in BP levels after introduction of spironolactone as adjuvant therapy in patients with RH in the studied period. There was a low incidence of adverse effects over the period.

Keywords: 1. Hypertension; 2. Aldosterone antagonists; 3. Spironolactone.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 supl.1):1-51.
2. James PA et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-520.
3. Brasil. DATASUS. Consulta realizada no dia 20/03/2016.
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabnet.exe?idb2012/g02.def>
4. I posicionamento brasileiro sobre hipertensão arterial resistente. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2012 July [cited 2016 Feb 10] ; 99(1): 576-585. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012001000002&lng=en.
5. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council of High Blood Pressure Research. Hypertension. 2008; 51: 1403-1419.
6. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. Adv Physiol Educ. 2002 Dec;26(1-4):8-20.
7. Ngarmukos C, Grekin RJ. Nontraditional aspects of aldosterone physiology. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. December 2001 Vol. 281 no. 6
8. Dinh et al. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor in the cerebral circulation and stroke. Experimental and Translational Stroke Medicine 2012 4:21
9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999 Sep 2;341(10):709-17.
10. Callera GE, Montezano AC, Yogi A, Tostes RC, He Y, Schiffrin EL, Touyz RM. c-Src-dependent nongenomic signaling responses to aldosterone are increased in vascular myocytes from spontaneously hypertensive rats. Hypertension. 2005 Oct;46(4):1032-8.
11. Schrier RW. Aldosterone 'escape' vs 'breakthrough'. Nature Reviews Nephrology 6, 61 (February 2010) | doi:10.1038/nrneph.2009.228

12. Lombes M, Oblin ME, Gasc JM, Baulieu EE, Farman N, Bonvalet JP. Immunohistochemical and Biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circulation Research* 1992; 71:503-510.
13. Vieira Neto OM, Moysés Neto M. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico. *Medicina, Ribeirão Preto* 36: 325-337, abr./dez. 2003.
14. Callera GE, Touyz RM, Tostes RC, Yogi A, He Y, Malkinson S, Schiffrin EL. Aldosterone activates vascular p38MAP kinase and NADPH oxidase via c-Src. *Hypertension*. 2005 Apr;45(4):773-9.
15. Ramsay LE, Hettiarachchi J, Fraser R, Morton JJ. Amiloride, spironolactone, and potassium chloride in thiazide-treated hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1980 Apr;27(4):533-43.
16. Spironolactone: no longer for hypertension. *Drug Ther Bull.* 1988 Oct 31;26(22):88.
17. Wrenger E, Müller R, Moesenthin M, Welte T, Frölich JC, Neumann KH. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ.* 2003 Jul 19;327(7407):147-9.
18. Schohn DC, Jahn HA, Pelletier BC. Dose-related cardiovascular effects of spironolactone. *Am J Cardiol.* 1993 Jan 21;71(3):40A-45A.
19. Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension.* 1998 Jan;31(1 Pt 2):451-8.
20. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Alqatahni F, Panta R, Ishak N, Russell RP. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *Am J Hypertens.* 2015 Nov;28(11):1376-85.
21. Václavík J, Sedlák R, Plachy M, Navrátil K, Plásek J, Jarkovsky J, Václavík T, Husár R, Kociánová E, Táborsky M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension.* 2011 Jun;57(6):1069-75.
22. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015 Nov 21;386(10008):2059-68.

23. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011;57:689–694
24. Wei L, Struthers AD, Fahey T, Watson AD, Macdonald TM. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ*. 2010 May 18;340:c1768.
25. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003 Nov;16(11 Pt 1):925-30.
26. Oparil S, Zaman A, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*. 2003; 139:761-776.
27. Leopold JA. Rapid aldosterone signalling and vascular reactivity: relax or don't do it. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009 Dec; 54(6):465-467.
28. Macdonald JE, Kennedy N, Struthers AD. Effects of spironolactone on endothelial function, vascular angiotensin converting enzyme activity and other prognostic markers in patients with mild heart failure already taking optimal treatment. *Heart* 2004; 90:765-770
29. Van Bortel LMAB, Struijker-Boudier HAJ, Safar ME. Pulse Pressure, Arterial Stiffness and Drug treatment of hypertension. *Hypertension*. 2001; 38: 914-921.
30. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover contribute to survival benefit of spironolactone in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 200;102:2700-2706.
31. Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of Hypertension*. 2010. 28(11); 2329-2335.
32. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of Spironolactone on blood pressure in Subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49:839-845.
33. De Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension*. 2010; 55:147-152.
34. Engbaek M, Hjerrild M, Hallas J, Jacobsen IA. The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4(4):290-294.
35. Jansen PM, Frenkel WJ, van der Born BJH, Brujine ELE, Deinum J, Kerstens MN, Arnoldus JHA, et al. Determinants of blood pressure reduction by eplerenone in uncontrolled hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013, 31:404-413

36. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *Journal of Hypertension* 2007, 25:891-894.
37. Rodilla E, Costa JA, Peres-Lahiguera F, Gonzales C, Pascual JM. Respuesta antihipertensiva a la espironolactona en pacientes con hipertension arterial refractaria. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131 (11): 406-11.

XI. ANEXOS

ANEXO I**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Prezado(a) participante: Estamos realizando uma pesquisa sob supervisão do professor Dr. Roque Aras e do Dr. Cristiano Macedo, cujo objetivo é determinar os perfis clínicos, metabólicos e outras condições associadas a pacientes com hipertensão arterial refratária do ambulatório de hipertensão do ambulatório Magalhães Neto. Sua participação envolve uma entrevista, rápido exame físico com aferição da pressão arterial e contagem do pulso radial, seguida de solicitação de exame de sangue, eletrocardiograma, ecocardiograma, Doppler de carótidas e escore de cálcio e ultrassonografia de abdome total, se assim você permitir. O escore de cálcio coronariano oferece baixo teor de irradiação e apresenta baixo risco para o paciente, desde que não seja realizado repetidamente de forma inadequada. A participação nesse estudo é voluntária e se você decidir não participar ou quiser desistir de continuar em qualquer momento, tem absoluta liberdade de fazê-lo. Na publicação dos resultados desta pesquisa, sua identidade será mantida no mais rigoroso sigilo. Serão omitidas todas as informações que permitam identificá-lo(a). Mesmo não tendo benefícios diretos em participar, indiretamente você estará contribuindo para a compreensão do fenômeno estudado e para a produção de conhecimento científico. Quaisquer dúvidas relativas à pesquisa poderão ser esclarecidas pelos pesquisadores no ambulatório de Hipertensão do Magalhães Neto – fone: 3283-8391.

Atenciosamente,

Nome e assinatura do(a) estudante
Matrícula:

Local e data

Nome e assinatura do(a) professor(a) supervisor(a)/orientador(a)

Consinto em participar deste estudo e declaro ter recebido uma cópia deste termo de consentimento.

Nome e assinatura do participante

Local e data

ANEXO II

FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome:		Registro:			
Idade (início ESP):	Sexo: Masc (1) Fem (2)		Dose inicial ESP:		
Comorbidades (início ESP)		ICC: (0) não (1) sim		DRC: (0) não (1) sim	
		DM 2: (0) não (1) sim		Dislipidemia: (0) não (1) sim	
Medicamentos (antes ESP):		PA antes da ESP			
IECA	(0) não (1) sim	PAS	PAD	Data	
BRA	(0) não (1) sim				
Diurético tiazídico	(0) não (1) sim				
HCTZ	(0) não (1) sim				
Clortalidona	(0) não (1) sim	Exames laboratoriais antes da ESP			
Indapamida	(0) não (1) sim	Creatinina		Triglic.	
BCC	(0) não (1) sim	Ureia		Colest Total	
alfa-agonista	(0) não (1) sim	Sódio		HDL	
B-bloqueador	(0) não (1) sim	Potássio		LDL	
vasodilatador direto	(0) não (1) sim	PA após a ESP			
Outro anti-hipertensivo	(0) não (1) sim	PAS	PAD	Data	
Medicamentos (após ESP):					
IECA	(0) não (1) sim				
BRA	(0) não (1) sim				
Diurético tiazídico	(0) não (1) sim	Exames laboratoriais após a ESP			
HCTZ	(0) não (1) sim	Creatinina		Triglic.	
Clortalidona	(0) não (1) sim	Ureia		Colest. total	
Indapamida	(0) não (1) sim	Sódio		HDL	
BCC	(0) não (1) sim	Potássio		LDL	
alfa-agonista	(0) não (1) sim				
B-bloqueador	(0) não (1) sim				
Vasodilatador direto	(0) não (1) sim				
Outro anti-hipertensivo	(0) não (1) sim	Dose final ESP:			

ANEXO III

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação Clínica e Metabólica na Hipertensão Arterial Sistêmica Resistente

Pesquisador: Roque Aras Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08501212.8.0000.0045

Instituição Proponente: Hospital Ana Nery - HAN/SESAB

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 136.371

Data da Reitoria: 05/11/2012

Apresentação do Projeto:

A hipertensão resistente é um subgrupo ainda pouco estudado. Assim, visto a gravidade da situação e grande quantidade de comorbidades que essa patologia acarreta, faz-se necessário um estudo mais detalhado das características clínicas e metabólicas desses pacientes. Trata-se portanto de um estudo de corte transversal sem qualquer intervenção, esclarecer mais os mecanismos dessa doença.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os perfis clínicos e laboratoriais de pacientes ambulatoriais com hipertensão arterial refratária

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco inerente à pesquisa. Os pacientes terão seus dados coletados através de questionário e avaliação médica de rotina além de dados de prontuários

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Riscos mínimos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de consentimento livre esclarecido está adequado após modificações.

Há esclarecimento sobre os exames aos quais os pacientes serão submetidos.

Recomendações:

Endereço: Rua Salcanta Marinho, s/nº

Bairro: Caixa D'Água

CEP: 40.323-010

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3342-2505

Fax: (71)3117-1972

E-mail: arnario@ems.com.br

ANEXO IV**RESUMO APROVADO COMO TEMA LIVRE ORAL NO 69º CONGRESSO
BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA**

ID: 35514

Avaliação da introdução de espironolactona à terapêutica de hipertensão arterial resistente em um ambulatório de referência

JULIANA QUEIROZ VASCONCELOS MUNIZ, IURI RESEDA MAGALHAES, RICARDO RIBEIRO DO NASCIMENTO TEIXEIRA, BIANCA DE ALMEIDA NUNES, DIEGO SANT ANA SODRE, ANDRE NASCIMENTO PUBLIO PEREIRA, PRISCILA NERI LACERDA, ADILSON MACHADO GOMES JUNIOR, CRISTIANO RICARDO BASTOS DE MACEDO e ROQUE ARAS JUNIOR.

Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, BRASIL

Introdução: A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida por níveis de pressão arterial (PA) persistentemente elevados, apesar de terapia otimizada, utilizando-se três ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético. Estratégias para a adição de drogas ao esquema terapêutico básico preconizado no manejo da HAR ainda não estão estabelecidas de maneira uniforme. Estudos demonstram que os antagonistas da aldosterona, destacando-se a espironolactona, reduzem efetivamente a PA em pacientes hipertensos não-resistentes. Nesse contexto, a espironolactona emerge como possível alternativa terapêutica a ser considerada para controle adicional da PA nos pacientes com HAR. **Objetivo:** Avaliar o efeito da adição de espironolactona sobre o controle pressórico de pacientes com HAR. **Métodos:** Foi realizada avaliação retrospectiva da intervenção terapêutica em 50 pacientes com HAR, acompanhados em ambulatório de referência no período de março de 2008 até dezembro de 2013. Realizou-se análise de prontuários, a fim de determinar os níveis pressóricos médios nas três consultas imediatamente anteriores e três imediatamente posteriores à introdução da espironolactona à terapia. O intervalo médio entre as consultas foi de $4,9 \pm 1,7$ meses. Foram comparadas as médias de PA utilizando-se o teste-T para amostras pareadas. Avaliou-se ainda a frequência de efeitos adversos relacionados à adição de espironolactona ao esquema terapêutico. **Resultados:** Dentre os 50 pacientes analisados, 32 (64%) eram mulheres. No momento da introdução da espironolactona, a média de idade dos pacientes era de $57,8 \pm 12,8$ anos e o número médio de medicamentos utilizados era $4,6 \pm 0,9$. A dose administrada de espironolactona variou de 25mg a 50mg. A média da PA sistólica sofreu redução de 170 ± 24 mmHg para 162 ± 26 mmHg (intervalo de confiança [IC]= 95%; $p=0,017$) e a média da PA diastólica reduziu de 102 ± 16 mmHg para 97 ± 15 mmHg (IC= 95%; $p=0,028$) após adição da espironolactona à terapia anti-hipertensiva. Seis pacientes (12%) apresentaram como efeito adverso a hipercalemia, sendo que quatro deles tiveram a necessidade de descontinuar o uso da medicação. **Conclusão:** Foi observada redução estatisticamente significativa nos níveis de pressão arterial após introdução da espironolactona como terapia adjuvante nos pacientes com HAR, no intervalo de tempo avaliado. Houve uma baixa incidência de efeitos adversos, sendo a espironolactona relativamente bem tolerada no período.