

## Espironolactona Melhora a Vasodilatação Fluxo Mediada em Indivíduos com Síndrome Metabólica

Espironolactone Improves Flow-Mediated Vasodilatation in Subjects with the Metabolic Syndrome

### Autores

Julio Cesar Moraes Lovisi<sup>1</sup>

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

Monica Barros Costa<sup>1</sup>

Thaís Chehuen Bicalho<sup>1</sup>

Fernanda Castro Barros<sup>1</sup>

Gustavo do Carmo e Souza<sup>1</sup>

Rogério Baumgratz de Paula<sup>1</sup>

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

Data de submissão: 19/07/2011  
Data de aprovação: 03/08/2011

### Correspondência para:

Júlio César Moraes Lovisi  
Rua José Lourenço Kelmer,  
1300 (sobrelaja) – São Pedro  
Juiz de Fora – MG – Brasil  
CEP 36036-330  
E-mail: jclovisi@cardiol.br

Suporte financeiro:  
Fundação Instituto Mineiro  
de Estudos e Pesquisas em  
Nefrologia – IMEPEN.

O referente estudo foi  
realizado no Núcleo  
Interdisciplinar de Estudos  
e Pesquisas em Nefrologia  
(Niepen) – UFJF.

Os autores declaram a  
inexistência de conflitos de  
interesse.

### RESUMO

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

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

### INTRODUÇÃO

A epidemia de obesidade observada nas últimas décadas se acompanhou de incremento na prevalência da SM e de suas

### ABSTRACT

**Introduction:** The role of aldosterone in the pathophysiology of the metabolic syndrome (MS)-related endothelial dysfunction has been the subject of recent research. **Objective:** To evaluate the effects of aldosterone blockade on flow-mediated vasodilation (FMD) and on renal and metabolic parameters of patients with the MS. **Methods:** 19 MS subjects underwent clinical examination, laboratory work-up (serum lipid profile, glucose and insulin; creatinine clearance; microalbuminuria investigation), ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), and FMD analysis before and after 16 weeks of aldosterone blockade with spironolactone. **Results:** After the treatment period, FMD increased from  $7.6 \pm 5.63\%$  to  $15.0 \pm 6.10\%$  ( $p < 0.001$ ), associated with a non-significant decrease of blood pressure (from  $142.2 \pm 16.37$  mmHg to  $138.8 \pm 16.67$  mmHg, and from  $84.3 \pm 10.91$  mmHg to  $82.7 \pm 9.90$  mmHg, respectively). HDL-cholesterol significantly increased, microalbuminuria showed a decreasing trend and creatinine clearance did not change after treatment. **Conclusion:** Aldosterone blockade in patients with the MS improved FMD without interfering with metabolic and renal parameters. **Keywords:** Aldosterone. Endothelium. Vascular Permeability. Metabolic Syndrome X.

complicações, destacadamente das doenças cardiovasculares.<sup>1</sup> O tecido adiposo abdominal produz mediadores inflamatórios que interferem na estrutura e na

função vascular, aumentando desse modo o risco de eventos cardiovasculares.<sup>2,3</sup> Neste contexto, tem sido demonstrado que indivíduos obesos apresentam ativação de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>4,5</sup> Além disso, o tecido adiposo disfuncional é capaz de secretar aldosterona independentemente da estimulação pela renina.<sup>6</sup> Nos últimos anos, os efeitos deletérios da aldosterona sobre o endotélio vascular têm sido sugeridos em humanos.<sup>7</sup> Todavia, o impacto do uso de um antagonista da aldosterona sobre a função endotelial em indivíduos com SM ainda não foi bem avaliado.

## MÉTODOS

Em estudo prospectivo, foram avaliados portadores de SM segundo os critérios modificados do Programa Nacional de Educação do Colesterol – Tratamento de Colesterol em Adulto (NCEP-ATPIII) *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*.<sup>8</sup> Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos; hipertensão arterial estágio I, índice de massa corporal (IMC) entre 25 kg/m<sup>2</sup> e 40 kg/m<sup>2</sup> e potássio sérico entre 3,5 mEq/L e 5,0 mEq/L. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica e à realização dos seguintes exames complementares: cálculo do *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (índice de avaliação homeostática de resistência à insulina) (HOMA-IR), cálculo do *Homeostasis Model Assessment of Beta-cell function* (índice de avaliação homeostática da função das células beta) (HOMA-β), perfil lipídico, potássio, aldosterona e atividade plasmática da renina. Além desses, foram avaliadas, em duplicata, a depuração da creatinina e a microalbumina em urina de 24 horas. Foram, ainda, realizados a MAPA e a VDFM conforme preconizado pela *American College of Cardiology*.<sup>9</sup> Nessa técnica, coloca-se um manguito no braço não dominante e insufla-se até um nível de 50 mmHg acima da pressão arterial (PA) sistólica, mantendo-se durante cinco minutos. Em seguida, libera-se o manguito para indução de hiperemia reativa, medindo-se o calibre da artéria braquial. Para o cálculo da VDFM, adota-se a diferença percentual do calibre da artéria antes e após sua oclusão.

Após a realização dos exames no período basal, os indivíduos foram tratados com espirolactona, na dose de 50 mg/dia, por um período de 16 semanas

(tratamento) e, em seguida, foram reavaliados todos os parâmetros clínicos e exames complementares.

Os dados foram analisados por meio do programa SPSS 15.0 *for Windows* e os valores expressos em média e em desvio padrão, os quais foram comparados aos valores das variáveis antes e depois do tratamento com espirolactona. Para tanto, utilizou-se o teste *t* de *Student* pareado, paramétrico, e o teste de *Wilcoxon*, para dados não paramétricos, sendo aceito como significante um valor  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram incluídos 19 indivíduos com média de idade igual a 46,3 ± 9,80 anos. A média do IMC foi 33,9 ± 3,79 kg/m<sup>2</sup> e da circunferência abdominal, 109,0 ± 8,73 cm, valores que não sofreram modificação com o tratamento. Após o uso da espirolactona, houve aumento da VDFM de 7,7 ± 5,63% (variação: 2,3 – 23,0%) para 15,0 ± 6,10% (variação: 8,0 – 30,8%), com redução discreta e não significativa da PA sistólica e diastólica. Considerando como normal um valor da VDFM >10%, 14/19 (74%), indivíduos apresentavam disfunção endotelial no período basal, ao passo que apenas 3/19 (16%) dos indivíduos permaneceram com valores inferiores à normalidade após o tratamento com espirolactona. Observou-se, ainda, aumento dos níveis de colesterol HDL, enquanto a glicemia, o HOMA-IR, o HOMA-β e a depuração da creatinina não se alteraram de modo significativo. A excreção urinária de albumina apresentou tendência à redução após o uso da espirolactona (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

O reconhecimento do papel da aldosterona na SM e a possível participação do tecido adiposo disfuncional na estimulação da secreção de aldosterona, em pacientes com sobrepeso, trouxe elementos novos para o entendimento da fisiopatogenia da lesão vascular associada à SM.<sup>10</sup> Nesse contexto, é descrito que o bloqueio mineralocorticoide se associa à melhora da vasodilatação dependente do endotélio, podendo reduzir a progressão da doença aterosclerótica, em populações de alto risco cardiovascular.<sup>11</sup>

No presente estudo, a utilização da espirolactona, em indivíduos com SM, se associou à significativa melhora da VDFM, com tendência à diminuição da excreção urinária de albumina, a despeito de discreta redução da pressão arterial. Esses achados guardam relação com estudos prévios que mostraram a propriedade da aldosterona de induzir disfunção

**Tabela 1** PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Parâmetros	Basal	Pós-ESPIRO	p
PAS 24 horas (mmHg)	142,2 ± 16,37	138,8 ± 16,67	0,530
PAD 24 horas (mmHg)	84,3 ± 10,91	82,7 ± 9,90	0,660
Colesterol total (mg/dL)	202,2 ± 37,02	208,2 ± 43,51	0,259
Colesterol HDL (mg/dL)	41,5 ± 10,46	46,3 ± 6,87	0,010
Triglicerídeos (mg/dL)	163,8 ± 78,64	188,2 ± 102,41	0,040
Potássio (mg/dL)	4,2 ± 0,30	4,3 ± 0,35	0,256
Glicose em jejum (mg/dL)	92,1 ± 8,19	93,4 ± 9,31	0,460
HOMA-IR	4,52 ± 6,85	3,6 ± 2,25	0,580
HOMA-β	266,2 ± 377,23	212,4 ± 177,33	0,450
Atividade plasmática da renina (ng/mL/h)	1,1 ± 1,23	3,9 ± 2,18	< 0,001
Aldosterona (ng/dL)	6,6 ± 4,31	25,7 ± 13,19	< 0,001
Depuração da creatinina (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	124,9 ± 33,16	118,4 ± 27,82	0,370
Microalbuminúria (mg/24 horas)	28,1 ± 45,67	18,7 ± 34,23	0,050
Vasodilatação fluxo mediada (%)	7,7 ± 5,63	15,0 ± 6,10	< 0,001

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HDL: *High-Density Lipoprotein* – Lipoproteína de Alta Densidade; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* – Índice de Avaliação Homeostática de Resistência à Insulina; HOMA-β: *Homeostasis Model Assessment of Beta-Cell Function* – Índice de Avaliação Homeostática da Função das Células Beta.

endotelial e causar vasculopatia específica.<sup>11</sup> Em concordância, pacientes com hiperaldosteronismo primário, tratados cirurgicamente, apresentaram melhora significativa da VDFM.<sup>7</sup> Além da melhora da função endotelial, no presente estudo, a elevação significativa dos níveis de colesterol HDL e a melhora, ainda que não significativa, do HOMA-IR apontam para o perfil metabólico favorável da espirolactona.

Esses achados corroboram estudo prévio realizado por nosso grupo, que demonstrou, pela primeira vez, em pacientes com SM, que o bloqueio da aldosterona melhorou a VDFM e reduziu a PA, sugerindo a associação entre aldosterona e disfunção endotelial na SM.<sup>12</sup> No presente estudo, o achado de diminuição da excreção urinária de albumina associado à melhora da VDFM, na ausência de redução significativa da PA, sugere o papel da aldosterona na disfunção endotelial, de modo independente da redução pressórica. A continuidade do estudo, com a inclusão de maior número de indivíduos poderá contribuir para o melhor entendimento de mecanismos relacionados ao dano vascular na SM.

## CONCLUSÃO

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

## AGRADECIMENTOS

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

## REFERÊNCIAS

- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
- Rosa CE, Zanella MT, Ribeiro AB, Kolhmann Junior O. Obesidade visceral, hipertensão arterial e risco cardio-renal: uma revisão. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49:196-204.
- Meyers MR, Noyan G. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:365-9.
- Bochud M, Nussberger J, Bovet P, Maillard MR, Elston RC, Paccaud F, *et al.* Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2006;48:239-45.
- Umemura S, Nyui N, Tamura K, Hibi K, Yamaguchi S, Nakamaru M, *et al.* Plasma angiotensinogen concentrations in obese patients. *Am J Hypertens* 1997;10:629-33.
- Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertension* 2008;5:1252-8.

7. Tsuchiya K, Takanobu Y, Yukio H. Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure. *Endocr J* 2009;56:553-9.
8. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
9. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Mark A, *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
10. Sowers, JR, Whaley-Connel A, Epstein M. The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009;150:776-83.
11. Collin AJF, Allan DS. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clin Sci* 2002;103:425-31.
12. Costa MB, Ezequiel DAG, Lovisi JCL, Oliveira MM, de Paula RB. Aldosterone antagonist decreases blood pressure and improves metabolic parameters in obese patients with the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens* 2010;12:754-5.