

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Medicina de Botucatu

**EFEITO DA ALDOSTERONA E DA  
ESPIRONOLACTONA NA HIPERTROFIA  
VENTRICULAR ESQUERDA EM PACIENTES COM  
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE**

*Greicy Mara Mengue Feniman-De-Stefano*



Botucatu - SP

2014

*Greicy Mara Mengue Feniman-De-Stefano*

**EFEITO DA ALDOSTERONA E DA  
ESPIRONOLACTONA NA HIPERTROFIA  
VENTRICULAR ESQUERDA EM PACIENTES COM  
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE**

Tese apresentada ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. *Luis Cuadrado Martin*

Co-Orientador: Prof. Dr. *Pasqual Barretti*

Botucatu - SP

2014

*"Assim diz o Senhor: Ponde-vos à margem do caminho e vede, perguntai pelas veredas antigas, qual é o bom caminho; andai por ele e achareis descanso para a vossa alma; mas eles dizem: Não andaremos."*

Jeremias 6:16

*Dedicatória*

Dedico aos meus pais, Cesar e Lourdes,  
que em todos os momentos tiveram  
fé e intercederam por mim, jamais  
duvidando que eu conseguisse.

Dedico ao meu esposo, Laercio, cujo  
amor e incentivo foram a força que  
tornou possível a transformação do  
sonho em realidade.

Dedico aos meus filhos, Gabriela e  
Miguel, a herança bendita do Senhor  
para mim.

Dedico à minha irmã, Cristiane, uma  
fonte inspiradora e rocha de amor  
fraterno.

*Agradecimientos*

A todos os pacientes que acreditaram e aceitaram participar desse trabalho.

Às Agências de Fomento **FUNDUNESP e FAPESP.**

À equipe multiprofissional da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da UNESP - Botucatu - SP.

À Dra. Rejane Grotto e à equipe multiprofissional do Laboratório de Biologia Molecular do Hospital das Clínicas da UNESP - Botucatu - SP.

À colaboração do Dr. Pasqual Barreti, Dr. Roberto Jorge da Silva Franco e Dra. Beatriz Bojikian Matsubara.

À Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan pela colaboração e paciência com que realizou todos os exames ecocardiográficos.

À Dra. Ana Doris de Castro pelo carinho da acolhida e produção dos comprimidos placebos.

Ao Flávio Gobis Shiraishi pelo auxílio e realização dos exames de velocidade de onda de pulso.

À Patrícia Santi Savier pelo apoio e conhecimento nutricional.

Ao Luiz Montanha pelo carinho e constante incentivo.

Às pessoas que tornaram-se tão especiais ao longo desse caminho: Ana Machado, Edna e Diná.

Às companheiras de pós-graduação Viviana e Fernanda, pelo apoio e companheirismo.

A todos aqueles que em algum momento estimularam e participaram, mesmo que indiretamente, dessa realização.

Ao Dr. Luis Cuadrado Martin, não apenas por ter sido um excelente orientador, mas principalmente por ser uma fonte inspiradora de propagação do saber; por ser um mestre que sente prazer em compartilhar seu conhecimento, que torna o aprendizado um processo deleitoso. Obrigada, Cuadrado, pela amizade com a qual trabalhos juntos.

# *Sumário*

Lista de tabelas .....	iii
Lista de quadros .....	vi
Lista de ilustrações.....	viii
Lista de abreviaturas .....	x
Resumo .....	1
Abstract .....	4
1. Introdução .....	7
2. Hipóteses .....	15
3. Objetivos .....	17
4. Referências Bibliográficas.....	19
5. Ruptura de bloqueio da aldosterona associada a hipertrofia ventricular Esquerda inadequada em pacientes em hemodiálise.....	24
6. Espironolactona reduz hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.....	41
7. Uso seguro de espironolactona quanto à hipercalemia em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.....	60
8. Considerações Finais.....	79

# *Lista de Tabelas*

Ruptura de bloqueio da aldosterona associada a hipertrofia ventricular esquerda inadequada em pacientes em hemodiálise

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes com doença renal crônica.....	31
Tabela 2 - Dados laboratoriais dos pacientes com doença renal crônica no momento da avaliação .....	32
Tabela 3 - Índice de massa ventricular esquerda e correlações.....	33
Tabela 4 - Massa ventricular esquerda e correlações .....	34

Espironolactona reduz hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

Tabela 1 - Determinação de peso para as formas farmacêuticas sólidas (cápsulas) usadas por ambos os grupos.....	49
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, submetidos ao tratamento com espironolactona ou placebo por seis meses.....	50
Tabela 3 - Variáveis laboratoriais dos pacientes com doença renal crônica, em hemodiálise submetidos ao tratamento com espironolactona ou placebo por seis meses.....	51
Tabela 4 - Dados ecocardiográficos e da monitorização ambulatorial da pressão arterial de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise submetidos ao tratamento com espironolactona ou placebo por seis meses.....	52

Uso seguro de espironolactona quanto à ocorrência de hipercalemia em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

Tabela 1 - Determinação de peso para as formas farmacêuticas sólidas (cápsulas) usadas por ambos os grupos.....	68
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise submetidos ao tratamento com espironolactona ou placebo por seis meses.....	69

Tabela 3 - Variáveis laboratoriais dos pacientes com doença renal crônica, em hemodiálise submetidos ao tratamento com espironolactona ou placebo por seis meses.....	70
Tabela 4 - Médias e desvios padrões dos níveis séricos de potássio (mMol/L) para as 24 semanas de tratamento com espironolactona ou placebo nas doses de 12,5 mg/dia ou 25 mg/dia.....	71

# *Lista de Quadros*

Uso seguro de espironolactona quanto à ocorrência de hipercalemia em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

**Quadro 1** - Algoritmo de Naranjo (adaptado de Naranjo et al., 1981) .....67

# *Lista de Ilustrações*

## Ruptura de bloqueio da aldosterona associada a hipertrofia ventricular esquerda inadequada em pacientes em hemodiálise

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção para exclusão e inclusão dos pacientes no estudo .....	28
Figura 2 - Relação entre aldosterona e estado hipervolêmico .....	33
Figura 3 - Índice de Massa Ventricular Esquerda com relação à aldosterona plasmática. Grupo 1: pacientes com aldosterona igual ou inferior à mediana, Grupo 2: pacientes com aldosterona superior à mediana.....	34

## Espironolactona reduz hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção para exclusão e inclusão dos pacientes no estudo clínico .....	46
Figura 2 - Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo ( $\text{g}/\text{m}^{2,7}$ ) durante as 26 semanas de tratamento com espironolactona ou placebo .....	53

## Uso seguro de espironolactona quanto à ocorrência de hipercalemia em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção para exclusão e inclusão dos pacientes no estudo clínico .....	65
Figura 2 - Níveis séricos de potássio em 24 semanas de tratamento com espironolactona ou placebo nas doses de 12,5 mg/dia ou 25 mg/dia ....	71

# *Lista de Abreviaturas*

A	Pico de Velocidade de Enchimento Atrial
ACT	Água Corporal Total
AEC	Água Extracelular Corporal
ALT	Alanino Aminotransferase
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
DA	Dimensões do Átrio
DDVE	Dimensões Diastólicas do Ventrículo Esquerdo
DRC	Doença Renal Crônica
DSVE	Dimensões Sistólicas do Ventrículo Esquerdo
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EPP	Espessura da Parede Posterior
ESI	Espessura do Septo Interventricular
FE	Fração de Ejeção
HD	Hemodiálise
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IA	Índice de Amplificação
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	Índice de Massa Córpora
IMVE	Índice de Massa Ventricular Esquerda
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MBG	Marinobufagenina
OE	Ouabaína endógena
PAD	Pressão Arterial Diastólica na MAPA
PADN	Pressão Arterial Diastólica Noturna na MAPA
PADV	Pressão Arterial Diastólica de Vigília na MAPA
PAS	Pressão Arterial Sistólica na MAPA
PASN	Pressão Arterial Sistólica Noturna na MAPA
PASV	Pressão Arterial Sistólica de Vigília na MAPA
PCR	Proteína C Reativa
PP	Pressão de Pulso
PRM	Problema Relacionado a Medicamento
PTH	Hormônio da Paratireóide
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RM	Receptor Mineralocorticoide
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TGF	Fator de Crescimento Tumoral
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
VE	Ventrículo Esquerdo
VOP	Velocidade de Onda de Pulso

Resumo

FENIMAN-DE-STEFANO, G. M. M. **Efeito da aldosterona e da espironolactona na hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise**. 2014. 84f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

Vários estudos apontam o elevado risco cardiovascular de pacientes com doença renal crônica (DRC). A DRC tem uma intrínseca relação com hipertensão arterial e cardiomiopatia, sendo essa última caracterizada principalmente por hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e fibrose do miocárdio, importantes preditores de mortalidade cardiovascular nos pacientes com DRC. A redução da HVE é associada a aumento da expectativa de vida desses pacientes. A espironolactona é um esteróide sintético, que atua como antagonista da aldosterona, e que, historicamente, não tem sido usada em pacientes com DRC, por causa do risco de hipercalemia. Contudo, a espironolactona e seu metabólito ativo, canrenona, foram capazes de antagonizar a ligação da ouabaína à bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. A ouabaína endógena age como ligante dessa enzima, e contribui para HVE, aumento da resistência periférica total e conseqüente aumento da pressão arterial. A espironolactona e a canrenona, em pesquisas anteriores, foram capazes de reduzir a HVE em pacientes com DRC em tratamento conservador, o que torna a espironolactona uma ferramenta potencial para o tratamento de pacientes com DRC, em hemodiálise, que apresentam HVE. Os objetivos do presente estudo foram avaliar a eficácia da espironolactona em reduzir a HVE de pacientes com DRC em tratamento hemodialítico, quando associada à terapia anti-hipertensiva convencional, além de verificar a segurança de seu uso, quanto ao surgimento de hipercalemia e sua tolerabilidade quanto à ocorrência de reações adversas, realizando monitoramento farmacoterapêutico e garantindo o uso seguro desse medicamento. Foi realizado estudo de intervenção, unicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, composto por dois grupos: um que recebeu 12,5 mg ou 25 mg de espironolactona, associada à terapia anti-hipertensiva convencional (8 pacientes) e outro que recebeu placebo de espironolactona 12,5 mg ou 25 mg associado à terapia anti-hipertensiva convencional (9 pacientes). Exames clínicos e laboratoriais, bem como monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), ecocardiografia, determinação da velocidade da onda de pulso, do índice de amplificação, da pressão arterial central e mensuração dos níveis séricos de

aldosterona foram os instrumentos de avaliação, utilizados antes e ao fim do tratamento, que teve duração de 6 meses. No tempo zero, análise transversal mostrou associação dos níveis de aldosterona ao índice de massa ventricular, independentemente de variáveis de confusão. O uso da espironolactona em pacientes renais crônicos em hemodiálise, para redução de massa ventricular esquerda, mostrou-se eficaz, seguro e tolerável, quando feito com monitoramento farmacoterapêutico.

**Palavras-chave:** aldosterona, doença renal crônica, eficácia, espironolactona, hemodiálise, hipercalemia, hipertrofia ventricular esquerda e segurança.

Abstract

FENIMAN-DE-STEFANO, G. M. M. **Effect of aldosterone and spironolactone on left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease on hemodialysis.** 2014. 84F. Thesis (Ph.D.) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

Several studies demonstrated the high cardiovascular risk of Chronic Kidney Disease (CKD) patients. The CKD has an intrinsic relationship with hypertension and cardiomyopathy, the latter being mainly characterized by left ventricular hypertrophy (LVH) and myocardial fibrosis, an important predictor of cardiovascular mortality in CKD patients. The reversal of LVH is associated with an increase in life expectancy in these patients. Spironolactone is a synthetic steroid that acts as an antagonist of aldosterone and that historically has not been used in patients with CKD, because of the risk of hyperkalemia. However, spironolactone and its active metabolite, canrenone, are capable of antagonizing the binding of ouabain to its receptor on  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase pump. Endogenous ouabain acts as a binder in the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, and contributes to the left ventricular hypertrophy, elevation of the total peripheral resistance and consequent increase in vascular blood pressure. Spironolactone and canrenone, in previous research, were able to reduce LVH in non-dialysis CKD patients, which make spironolactone a potential tool for the treatment of dialysis CKD patients with LVH. The aim of this study is to verify the effectiveness of spironolactone, when associated with conventional antihypertensive therapy, in reducing LVH in hemodialysis CKD patients. In addition, to verify the safety of its use regarding of hyperkalemia, and, its tolerability as the occurrence of adverse reactions, with pharmacotherapeutic monitoring for the safe use of this drug. Interventional, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted, composed of two groups: one that received 12.5 mg or 25 mg of spironolactone associated with conventional antihypertensive therapy (8 patients) and another that receive placebo spironolactone 12.5 mg or 25 mg associated (9 patients) with conventional antihypertensive therapy. Clinical and laboratory investigations as well as ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography, determination of pulse wave velocity, augmentation index, central blood pressure and measurement of serum aldosterone were the assessment tools used before and the end of the treatment, which lasted 6 months. At time zero, cross-sectional analysis showed association of aldosterone levels to left ventricular mass

index, regardless of confounding variables. The use of spironolactone, in hemodialysis chronic kidney disease patients, was able to reduce left ventricular hypertrophy, safe and tolerable when done with pharmacotherapeutic monitoring.

**Keywords:** aldosterone, chronic kidney disease, effectiveness, spironolactone, dialysis, hyperkalemia, left ventricular hypertrophy and security.

# 1. Introdução

As doenças cardiovasculares constituem importante causa de óbito entre os pacientes em hemodiálise, e a presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é o principal preditor de mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC).<sup>1</sup> A HVE ocorre devido ao crescimento de cardiomiócitos, e pode ou não ser acompanhada de outras alterações na estrutura tecidual cardíaca. A estrutura miocárdica é governada por um perfeito balanço entre fatores estimuladores e inibidores que regulam o crescimento celular, apoptose e comportamento metabólico. Aldosterona, angiotensina II, endotelinas e catecolaminas são substâncias que participam desse processo e estimulam a remodelação cardíaca.<sup>2</sup>

A aldosterona é um hormônio importante nas situações em que há necessidade de retenção de  $\text{Na}^+$ . Paradoxalmente, quando elevadas concentrações de aldosterona são administradas a indivíduos saudáveis, não há formação de edema, pois após uma retenção sódica inicial, a excreção desse íon aumenta, equilibrando o organismo, o que previne o quadro edematoso: esse fenômeno é denominado “escape da aldosterona”.<sup>3</sup>

Em pacientes edemaciados com falência cardíaca ou renal, ocorre não apenas o aumento do volume extracelular, mas também o aumento do volume plasmático e contínua retenção sódica pelos rins. Tanto na doença renal crônica como na insuficiência cardíaca, o uso agudo de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), resulta em diminuição da concentração de aldosterona, tendo em vista que a angiotensina II é um potente estímulo fisiológico para sua secreção. Essa diminuição pode não se sustentar a longo prazo, devido ao desenvolvimento de mecanismos homeostáticos que conduzirão novamente ao estado de hiperaldosteronismo: fenômeno correntemente chamado de escape da aldosterona, que segundo Schrier (2010)<sup>3</sup> essa situação é melhor descrita como ruptura do bloqueio da aldosterona (para diferenciar do mecanismo, exposto no segundo parágrafo, que explica a ausência de edema no aldosteronismo primário, previamente conhecido como escape da aldosterona). Essa ruptura de bloqueio pode explicar porque, mesmo com o uso de IECA ou BRA, ocorre deterioração progressiva dos órgãos alvo na DRC; no caso dos pacientes em diálise, mais intensamente do coração e circulação cerebral, e contínua piora da função residual renal.

A aldosterona, além de desempenhar um importante papel na homeostasia da pressão arterial, também controla a reabsorção do sódio no néfron

distal e a secreção de potássio.<sup>4</sup> Ela interage com receptores mineralocorticoides presentes no rim, cólon e glândulas sudoríparas.<sup>5</sup> A síntese de aldosterona pode ocorrer nas glândulas adrenais e em outros sítios, ainda que os mecanismos de síntese extra-adrenal da aldosterona não estejam totalmente elucidados, sabe-se que cardiomiócitos, vasos sanguíneos e adipócitos estão envolvidos.<sup>6</sup> A secreção desse hormônio ocorre nas células da zona glomerulosa da supra renal, e é regulada pela ação da angiotensina II. Na situação de hipovolemia, no rim, especificamente no aparelho justaglomerular, há maior produção de renina, hormônio responsável pela transformação do angiotensinogênio em angiotensina I, que será convertida em angiotensina II sob ação da enzima conversora de angiotensina (ECA),<sup>7-9</sup> porém a secreção da aldosterona também pode ocorrer em resposta a adrenocorticotropina, potássio e outros lipídeos solúveis.<sup>9</sup>

Os primeiros relatos de hiperaldosteronismo datam de 1950, e o quadro clínico era descrito pela hipertensão, hipocalemia, hipernatremia e proteinúria.<sup>5,10,11</sup> Atualmente sabe-se que pacientes com níveis sanguíneos elevados de aldosterona são considerados de alto risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.<sup>12</sup>

Além da retenção de sódio, e conseqüentemente água, a aldosterona também promove a depleção de  $K^+$  e  $Mg^{+2}$ , redução da captação miocárdica de norepinefrina, redução da sensibilidade dos barorreceptores, proliferação de fibroblastos, fibrose miocárdica e alterações na expressão dos canais de  $Na^+$ .<sup>13</sup> Como esses efeitos são desencadeados após a sua ligação aos receptores mineralocorticoides (RMs), o bloqueio dos mesmos torna-se um importante alvo farmacológico em situações fisiopatológicas onde haja um aumento dos níveis séricos de aldosterona.

Os RMs são membros de uma família de receptores esteroidais de fatores de transcrição que apresentam similaridades estruturais com outras famílias de receptores de esteroides.<sup>14</sup> Estão presentes no citoplasma e quando são acoplados ao ligante, formam o que é chamado de complexo ligante-receptor. Esse é translocado para o núcleo, onde o gene do receptor ativado promoverá mudanças transcricionais por meio de ligações diretas aos sítios de reconhecimento do DNA, ou indiretamente via interações com outros fatores de transcrição. Em relação aos RMs periféricos, o mecanismo de translocação do complexo ligante-receptor para o núcleo pode ocorrer através de balsas lipídicas com a presença de calveolina-1.

Contudo para os RMs cerebrais essa translocação ainda permanece desconhecida.<sup>15</sup>

A resposta ao receptor mineralocorticoide em vários órgãos (coração, vasos sanguíneos, fígado, células pancreáticas e células glomerulares mesangiais) tem sido vista como uma das responsáveis pelos efeitos não-genômicos da aldosterona. O fator de transcrição NF-κB também pode estar envolvido nesses efeitos, levando a inflamação, estresse oxidativo, apoptose e fibrose.<sup>16-17</sup>

A enzima Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase tem contribuição crítica na gênese da hipertensão arterial, modulando Na<sup>+</sup> e Ca<sup>++</sup> intracelular, e conseqüentemente, aumentando o tônus da musculatura lisa dos vasos e a resistência periférica.<sup>18</sup>

Foi descrito *in vitro* que a aldosterona inibiu transitoriamente a atividade da Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase no epitélio de anéis de aorta de ratos machos Sprague Dawley.<sup>19</sup> Em experimentos *in vitro* com células endoteliais de aorta humana, níveis elevados de aldosterona promoveram maior excitose endotelial, com conseqüente agregação leucocitária, via ativação de RM. Essa excitose foi inibida pela espironolactona,<sup>20</sup> um antagonista do receptor mineralocorticoide. O efeito benéfico do bloqueio desse receptor com espironolactona, em doses baixas, sugere que há uma ação desse fármaco independente da pressão arterial ou natriurese.<sup>21</sup>

O excesso de sódio na gênese da hipertensão e o desenvolvimento da HVE<sup>1</sup> envolvem mecanismos intrincados de respostas fisiológicas.<sup>18</sup> A maior ingestão de cloreto de sódio aumenta os efeitos não-genômicos da aldosterona.<sup>16</sup> Além do mais, a retenção renal de sódio induzida pela aldosterona, não é condição crucial para esses efeitos, uma vez que o uso da espironolactona reduziu significativamente a pressão arterial em pacientes anúricos em insuficiência renal terminal, sem induzir hipercalemia.<sup>22</sup>

Além do importante papel desempenhado pela aldosterona no desenvolvimento da HVE, outras substâncias endógenas têm sido recentemente associadas com a mesma, como por exemplo, a ouabaína endógena (OE), um esteroide cardioativo. Nas últimas décadas, tem sido postulado que esteroides cardioativos endógenos, assim denominados para distingui-los dos esteroides cardioativos encontrados no reino vegetal e animal, possuem um papel importante na gênese da cardiomiopatia urêmica, já identificados como cardenolídeos (ouabaína endógena – OE) e bufadienolídeos (marinobufagenina – MBG).<sup>23,13</sup>

A ouabaína é um inibidor endógeno da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase e está aumentada em pacientes com falência renal,<sup>24</sup> e a marinobufagenina foi identificada na urina de pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio.<sup>25</sup> Kusnetzova et al. (2009)<sup>26</sup>, em amostra populacional da região de Fleming (Bélgica), sugeriram que a ouabaína endógena (OE) poderia ter um efeito trófico no miocárdio, independente da pressão arterial. Os autores também sugeriram que a ouabaína circulante podia ser um fator a contribuir para a remodelação observada na hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em pacientes hipertensos. O fator OE foi diretamente associado à HVE em doença renal crônica (DRC), ou seja, o aumento na concentração desse fator pode ser considerado um marcador para HVE em pacientes com DRC.<sup>27</sup>

Em estudo desenvolvido por Finotti & Palatini (1981) em células *in vitro*, foi observado que tanto a espironolactona quanto seu metabólito ativo, a canrenona, foram capazes de antagonizar a ligação da ouabaína endógena (OE) à Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase,<sup>28</sup> antagonismo esse que ocorreu de forma competitiva.<sup>29</sup> Ratos tratados com ouabaína na dose de 8 µg/dia desenvolveram hipertensão arterial associada a um aumento da função inotrópica cardíaca, ainda que não apresentassem hipertrofia ventricular. Os autores desse trabalho sugerem que é possível dissociar o efeito inotrópico positivo da ouabaína de seu efeito hipertrófico cardíaco.<sup>30</sup>

Seria simplista demais atribuímos o papel da OE como responsável pela regulação volêmica em resposta às concentrações sódicas em pacientes portadores de DRC. Exercício físico, hipóxia e estresse podem também estimular a liberação de esteroides cardioativos endógenos, liberação essa que também é possível via estímulo de receptores β<sub>1</sub>-adrenérgicos e AT<sub>2</sub>.<sup>27</sup> Bagrov et al. (2009)<sup>23</sup> em revisão sobre mecanismos fisiológicos e farmacológicos envolvendo os esteroides cardioativos endógenos, propuseram que os efeitos pró-hipertensivos da OE no rim, decorreriam de polimorfismos da aducina, além da ativação de receptores para o fator de crescimento epidermal (via fosforilação dependente da tirosina) e aumento da atividade da bomba de sódio na região do sarcolema, levando a aumento das concentrações citosólicas de cálcio em células do túbulo proximal distal e conseqüentemente aumento do tônus vascular.

Em estudo realizado por Kolmakova et al. (2011), pacientes com DRC apresentaram níveis elevados de esteroides cardiotônicos endógenos, especialmente os bufadienolídeos (MBG).<sup>31</sup> Também foi encontrada a presença do

cardenolídeo OE. Resultados controversos conduziram à utilização de técnicas que eliminaram a possibilidade de resultados cruzados com a MBG.<sup>31</sup>

A capacidade da espironolactona em antagonizar a ligação dos esteroides cardiotônicos endógenos à  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  tem sido mostrada na literatura com mais resultados para a OE,<sup>25-27</sup> e o fato de que até o momento não existam estudos mostrando o papel da espironolactona em antagonizar também a ligação da MBG à  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ , não nos permite presumir que esse fármaco seja específico apenas para o antagonismo da OE.

A disfunção dos sistemas fisiológicos de controle da pressão arterial, seja via ligação da aldosterona a receptores mineralocorticoides ou concentrações séricas via  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ , podem ativar mecanismos regulatórios do sistema nervoso central. Essa ativação envolvendo OE e receptores de angiotensina do tipo 1, que juntamente com hiperatividade simpática e a liberação adrenal de MBG, contribuem para um quadro hipertensivo com uma alta ingestão de sódio.<sup>32-33</sup>

Em pacientes renais crônicos em hemodiálise, a mensuração da excreção de  $\text{Na}^+$  não é um bom parâmetro para padronização da ingestão sérica, já que a maioria deles é anúrica. Fisiologicamente, o aumento na ingestão de  $\text{Na}^+$  conduziria a maior excreção desse íon, de tal maneira a manter as concentrações orgânicas do mesmo. No paciente com DRC em hemodiálise, a inexistência desse mecanismo de controle é visível através do aumento do volume extracelular. Bomback et al. (2009)<sup>21</sup> mostraram que pacientes com DRC em hemodiálise apresentaram uma hipervolemia relacionada com níveis de aldosterona inapropriadamente elevados. Essa situação apresenta importantes implicações clínicas, pois esses pacientes poderão beneficiar-se com o bloqueio do receptor mineralocorticoide,<sup>34-37</sup> tanto pelo antagonismo das ações não-genômicas da aldosterona, particularmente sobre o coração, quanto pela redução da hipervolemia através do controle das concentrações séricas.<sup>21</sup>

Há indícios de que o bloqueio do receptor mineralocorticoide pode ter um papel importante na redução da HVE independentemente da sua ação diurética.<sup>36-37</sup> Além disso, existe a possibilidade da canrenona, metabólito ativo da espironolactona, deslocar a ligação da OE à  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ,<sup>28</sup> revertendo os efeitos desencadeados pelos esteroides cardiotônicos endógenos.<sup>25-27,31</sup>

O uso potencial da espironolactona oferece benefícios de sobrevivência na insuficiência cardíaca e potencial proteção renal.<sup>36</sup> Estudo

realizado em ratos que sofreram infarto agudo do miocárdio mostrou que a utilização da canrenona, o metabólito ativo da espironolactona, foi associada à melhora na dinâmica sistólica e diastólica, da dilatação do ventrículo esquerdo, redução acentuada da fibrose reativa e aumento do limiar de fibrilação ventricular.<sup>35</sup>

Com esses resultados animadores em espécies animais, a possibilidade de que o mesmo também ocorra na espécie humana é alentadora e alguns estudos clínicos começam a surgir com esse objetivo. O efeito benéfico da espironolactona em pacientes com doença renal em estágios iniciais (2 e 3), independente de seu efeito diurético, mostrou sua capacidade de reverter a massa cardíaca e o índice de massa cardíaca em pacientes que receberam espironolactona na dose de 25 mg/dia. Esse estudo foi realizado com um total de 112 pacientes (56 no grupo espironolactona e 56 no grupo placebo), e de todos esses pacientes apenas 4 desenvolveram hipercalemia, sendo que dois deles pertenciam ao grupo placebo.<sup>37</sup>

Taheri et al. (2009)<sup>38</sup> avaliaram a eficácia e a segurança da espironolactona em pacientes com DRC, em hemodiálise, portadores de insuficiência cardíaca. O estudo foi conduzido com 16 pacientes (8 no grupo espironolactona e 8 no grupo placebo) e, além de promover a regressão da HVE, a espironolactona também foi capaz de reduzir o número de internações em decorrência de causas cardiovasculares. Interessante notar que, mesmo com uso de BRA, em pacientes hipertensos com HVE, sem doença renal, ocorreu redução da massa ventricular adicional com o uso de espironolactona.<sup>39</sup>

Sabe-se que a geometria ventricular esquerda é um preditor de eventos cardiovasculares. Então, considerando que a ruptura de bloqueio da aldosterona tem importante papel na progressão da HVE, pressupõe-se que a redução da mesma possa atuar como um fator positivo no prognóstico dos pacientes com DRC. Portanto, a busca de uma terapêutica eficaz em antagonizar os efeitos da aldosterona apresenta-se como um dos caminhos viáveis para o tratamento desses pacientes que apresentam HVE.

Ademais, a utilização de um fármaco já conhecido, no caso a espironolactona, em uma nova modalidade terapêutica, faz parte da abertura de novas fronteiras farmacológicas. Apesar do atual cabedal de substâncias terapêuticas disponíveis e o desenvolvimento de novas tecnologias, nosso arsenal terapêutico ainda é muito pequeno frente a demanda requerida para o tratamento de estados patológicos complexos da DRC.

## 2. Hipótesis

Com base nas informações até aqui expostas, nossas hipóteses foram:

- ☞ Os níveis elevados de aldosterona nos pacientes com DRC em hemodiálise associam-se a maior HVE.
- ☞ A utilização da espironolactona, um antagonista do receptor mineralocorticóide, é capaz de reduzir a HVE em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.
- ☞ O uso da espironolactona é seguro em relação à ocorrência de hipercalemia, e tolerável quanto ao surgimento de reações adversas, se feito com monitoramento farmacoterapêutico.

### 3. Objetivos

Os objetivos desse trabalho foram:

1. Considerando o papel da aldosterona na progressão da HVE em pacientes com DRC, determinar se esse fenômeno poderia estar associado à hipertrofia ventricular inapropriada em pacientes em hemodiálise.
2. Avaliar se a espironolactona seria capaz de reduzir a hipertrofia ventricular esquerda em pacientes em hemodiálise sem insuficiência cardíaca.
3. Avaliar se o uso racional de espironolactona em pacientes em hemodiálise seria seguro, quanto à ocorrência de hipercalemia e se o mesmo seria tolerável quanto ao surgimento de reações adversas, desde que feito com o monitoramento farmacoterapêutico.

Nosso delineamento experimental foi publicado no Clinicals Trials (NCT01128101).<sup>40</sup> Cada um desses objetivos foi motivo de um trabalho, submetidos para publicação. Os diferentes estudos serão apresentados separadamente a seguir.

## 4. Referências Bibliográficas

1. MARTIN, L.C., et al. Association Between Hypervolemia and Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients. **American Journal of Hypertension**, v.17, p.1163–1169, 2004.
2. WEBER, K.T. Cardioreparation in Hypertensive Heart Disease. **Hypertension**, v.38 (part 2), p.588-591, 2011.
3. SCHRIER, R.W. Aldosterone ‘escape’ vs. ‘breakthrough’. **Nature Reviews Nephrology**, v.6, p.61. 2010
4. BERTOCCHIO, J-P., WARNOCK, D.G., JAISSER, F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: a emerging paradigm in chronic kidney disease. **Kidney International**, v.79, p.1051–1060, 2011.
5. MARON, B.A., LEOPOLD, J.A. Aldosterone Receptor Antagonists: effective but often forgotten. **Circulation**, v.121, p.934-939, 2010.
6. FUKUDA, A., et al. Effects of mineralocorticoid and angiotensin II receptor blockers on proteinuria and glomerular podocyte protein expression in a model of minimal change nephrotic syndrome. **Nephrology**, v.15, p.321–326, 2010.
7. MACEDO, J.M.S., OLIVEIRA, I.R. Corticosteróides. In: PENILDON SILVA. **Farmacologia**, 8<sup>th</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2010, p.822-837.
8. BECKER, G.J., HEWITSON, T.D., CHRYSOSTOMOU, A. Aldosterone in clinical nephrology – old hormone, new questions. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.24, p.2316-2321, 2009.
9. ESSICK, E.E., SAM, F. Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in the metabolic syndrome: a role for aldosterone and the mineralocorticoid receptor. **International Journal of Hypertension**, p.1-12, 2011.
10. SAMAVAT, S., AHMADPOOR, P. Aldosterone, Hypertension and Beyond. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v.5, p.71-76, 2011.
11. SPÄTH, M., et al. Aldosterone and cortisol co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. **European Journal of Endocrinology**, v.164, p.447–455, 2011.
12. SUGISHITA, K., et al. Primary aldosteronism with right-dominant heart failure. **International Heart Journal**, v.51, (4), p.293-297, 2010.
13. RATES, SMK. Heterosídeos Cardioativos. In: SIMÕES, C.M.O., et al. (eds). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, 2<sup>th</sup> ed. UFRGS: Porto Alegre; UFSC: Florianópolis, 2000, p.571-596.

14. GOMEZ-SANCHES, E.P. Mineralocorticoid receptors in the brain and cardiovascular regulation: minority rule? **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v.22, (5), p.179-187, 2011.
15. GROENEWEG, F.L., et. al. Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. **Journal of Endocrinology**, v.209, p.153-167, 2011.
16. SCHRIER, R.W., MASOUMI, A., ELHASSAN, E. Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.5, p.1132–1140, 2010.
17. LEROY, V., et al. Aldosterone activates NF-kappa B in the collecting duct. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.10, p.131-144, 2009.
18. BLAUSTEIN, M.P., et al. The pump, the exchanger, and endogenous ouabain – signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. **Hypertension**, v.53, (part 2), p. 291-298, 2009.
19. ALZAMORA, R., et al. Nongenomic effect of aldosterone on Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase in arterial vessels. **Endocrinology**, v.144, (4), p.1266-1272, 2003.
20. JEONG, Y., et al. Aldosterone activates endothelial exocytosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.106, (10), p. 3782-3787, 2009.
21. BOMBACK, A.S., et al. Disordered aldosterone-volume relationship in end-stage kidney disease. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v.10, (4), p.230-36, 2009.
22. GROSS, E., et al. Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v.46, (1), p.94-101, 2005.
23. BAGROV, A.Y., SHAPIRO, J.I. Endogenous digitalis: pathophysiologic roles and therapeutic applications. **Nature Clinical Practice Nephrology**, v.4, (7), p.378-392, 2008.
24. HAMLIN, J.M.; HAMILTON, B.P.; MANUNTA, P. Endogenous ouabain, sodium balance and blood pressure: a reviews and a hypothesis. **Journal of Hypertension**, v.14, (2), p.151-67, 1996.

25. SCHONER, W., SCHEINER-BOBIS, G. Role of endogenous cardiogenic steroids in sodium homeostasis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.23, p.2723–2729, 2008.
26. KUZNETSOVA, T. et al. Left ventricular geometry and endogenous ouabain in a Flemish population. **Journal of Hypertension**, v.27, p.1884-1891, 2009.
27. STELLA, P., et al. Endogenous ouabain and cardiomyopathy in dialysis patients. **Journal of Internal Medicine**, v.263, p.274–280, 2008.
28. FINOTTI, P., PALATINI, P. Canrenone as a partial agonist at the digitalis receptor site of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.217, p.784-790, 1981.
29. TIAN, J., et al. Spironolactone attenuates experimental uremic cardiomyopathy by antagonizing marinobufagenin. **Hypertension**, p.1314-1319, 2009.
30. ROSSONI, L.V., et al. Ouabain-induced hypertension enhances left ventricular contractility in rats. **Life Sciences**, v.79, p.1537-1545, 2006.
31. KOLMAKOVA, E.V., et al. Endogenous cardiogenic steroids in chronic renal failure. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.26, (9), p.2912-2919, 2011.
32. HUANG, B.S., AMIN, M.S., LEENEN, F.H. The central role of the brain in salt-sensitive hypertension. **Current Opinion in Cardiology**, v.21, (4), p.295-304, jul 2006.
33. FEDOROVA, O.V., SHAPIRO, J.I., BAGROV, A.Y. Endogenous cardiogenic steroids and salt-sensitive hypertension. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1802, (12), p.1230-1236, dec 2010.
34. EZEKOWITZ, J.A., McALISTER, F.A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. **European Heart Journal**, v.30, p.469-477, 2009.
35. CITTADINI, A., et al. Aldosterone receptor blockade improves left ventricular remodeling and increases ventricular fibrillation threshold in experimental heart failure. **Cardiovascular Research**, v.58, (3), p.555-564, 2003.
36. SICA, D.A. The risks and benefits of therapy with aldosterone receptor antagonist therapy. **Current Drug Safety**, v.2, (1), p.71-77, 2007.
37. EDWARDS, N.C., et al. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v.54, (6), p.505-512, 2009.

38. TAHERI, S., et al. Should we prescribe blood pressure lowering drugs to every patient with advanced chronic kidney disease? **Polskie Archiwum Medycyny**, v.119, (10), p.644-646, 2009.
39. TANIGUCHI, I., et al. Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy. **Circulation Journal**, v.70, p.995-1000, 2006.
40. FENIMAN-De-STEFANO, G.M.M., MARTIN, L.C. Effects of Spironolactone in Dialysis. **Clinical Trials**, 2011.

5. Ruptura de bloqueio da aldosterona associada a hipertrofia ventricular esquerda inadequada em pacientes em hemodiálise

## Resumo

**Introdução:** Pacientes com doença renal crônica (DRC) têm um grau maior de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) do que o esperado para o grau de hipertensão arterial apresentado. Em DRC, a relação entre a aldosterona e a relação água extracelular/água corporal total (AEC/ACT) é deslocada. Não existem estudos que tenham verificado o papel da aldosterona na remodelação cardíaca nesse grupo de pacientes. O objetivo do presente estudo foi avaliar a relação entre aldosterona sérica e índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) em pacientes com DRC em hemodiálise. **Métodos:** Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial, impedância bioelétrica, ecocardiograma e monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Os vinte e sete pacientes incluídos foram divididos em dois grupos de acordo com o nível de aldosterona e comparados entre si. **Resultados:** O grupo de pacientes com maior aldosterona teve maior IMVE. Os grupos foram homogêneos em relação ao uso de inibidores da ECA e  $\beta$ -bloqueadores. Os grupos foram heterogêneos em relação a pressão arterial sistólica ambulatorial, índice de massa corpórea, níveis de aldosterona e albumina. A associação entre os níveis de aldosterona e IMVE manteve-se mesmo após ajuste para as variáveis de confusão por uma análise de regressão logística múltipla em que a aldosterona, o índice de massa corpórea, a albumina e a PCR foram variáveis associadas com IMVE. **Conclusão:** Os dados apresentados são consistentes com o papel da secreção autônoma elevada de aldosterona na patogênese da HVE inadequada em pacientes com DRC em diálise.

**Palavras-chave:** aldosterona, hemodiálise, hipertrofia ventricular esquerda.

## Introdução

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um importante fator de risco cardiovascular e um poderoso preditor de mortalidade nos pacientes com doença renal crônica (DRC).<sup>1</sup> Nesses indivíduos, há hipertrofia ventricular maior do que o esperado para o grau de hipertensão arterial presente. Portanto, a relação entre a massa ventricular e a pressão arterial é maior do que a apresentada na hipertensão essencial. Essa situação tem sido chamada de hipertrofia inadequada.<sup>2-4</sup>

Vários fatores podem ser considerados na gênese da hipertrofia inadequada, entre eles destacam-se o excesso de líquido e excesso de sal,<sup>5</sup> aumento do hormônio da paratireóide,<sup>6</sup> anemia,<sup>7</sup> presença de fístula arteriovenosa,<sup>8</sup> hiperatividade simpática,<sup>9</sup> aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA),<sup>10</sup> além de outros fatores não identificados que também podem desempenhar papel importante na patogênese dessa situação clínica.

Sabe-se que a aldosterona está associada com o crescimento anormal do miocárdio.<sup>11</sup> Além da retenção de sódio, a aldosterona promove também a depleção de  $K^+$  e  $Mg^{++}$ , reduz a recaptção da norepinefrina pelo miocárdio, reduz a sensibilidade dos barorreceptores, promove a fibrose miocárdica decorrente da proliferação de fibroblastos, e alterações na expressão do canal de sódio.<sup>12</sup> Esses últimos efeitos estimulam a remodelação cardíaca.<sup>13</sup>

Em pacientes edemaciados com insuficiência cardíaca ou renal, a aldosterona promove um aumento de volume extracelular, aumento do volume plasmático e retenção contínua de sódio pelo rim.<sup>14</sup> Além disso, a relação entre aldosterona e volume extracelular é claramente desviada em pacientes com DRC em hemodiálise (HD), como demonstrado por Bomback et al. (2010).<sup>15</sup>

Nesse contexto, a ação terapêutica de fármacos que reduzem a concentração sérica de angiotensina e o seu efeito (que é o estímulo mais potente para a secreção de aldosterona) podem ser suplantados, o que conduz a um novo estado de hiperaldosteronismo: fenômeno correntemente chamado de rompimento de bloqueio da aldosterona.<sup>16</sup>

Considerando o potencial papel da ruptura de bloqueio da aldosterona na progressão da HVE em pacientes com DRC, o objetivo desse estudo foi avaliar a relação entre aldosterona sérica e hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com DRC em hemodiálise.

## **Material e Métodos**

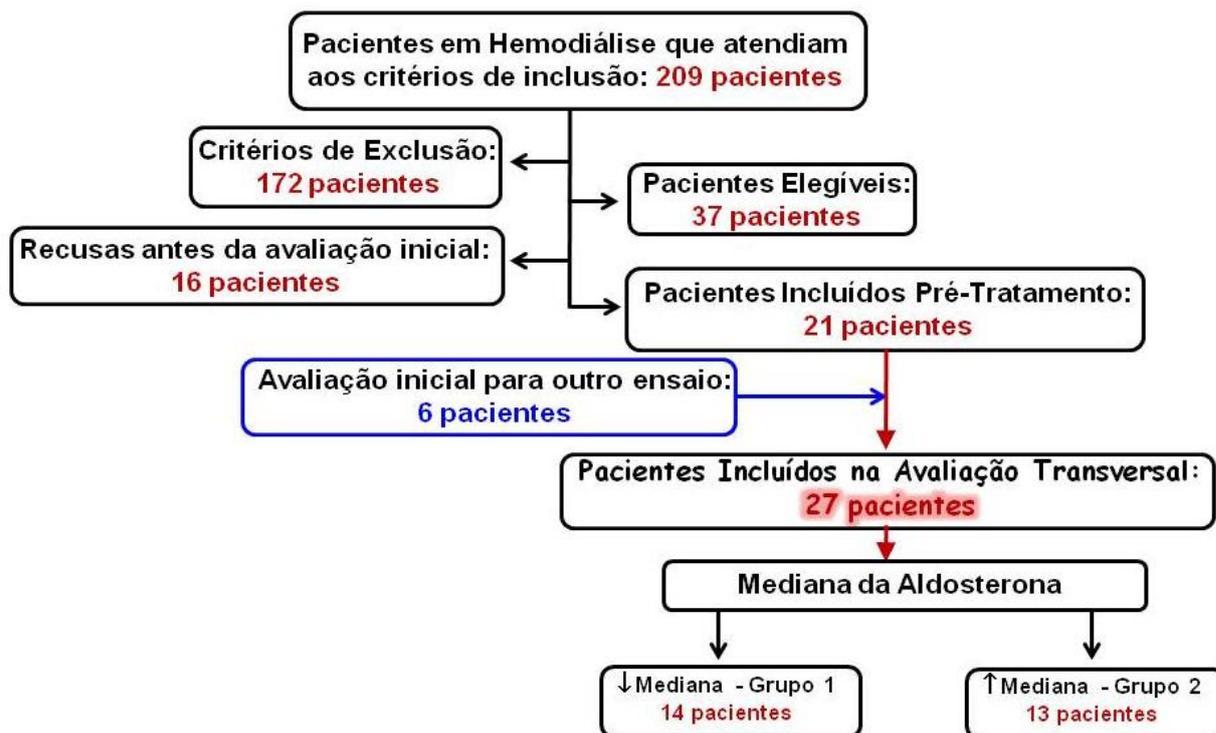
**Delineamento experimental.** O objetivo do estudo foi verificar se maiores níveis de aldosterona plasmática correlacionar-se-iam à maior massa ventricular esquerda e maior índice de massa ventricular esquerda. Constituiu-se de um estudo transversal e unicêntrico. Esse protocolo seguiu as diretrizes da Resolução 196/96 Nacional Saúde<sup>17</sup> e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu

- UNESP (Protocolo CEP 3439-2010). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

**Crêterios de inclusão.** Pacientes com doença renal crônica fase V em tratamento dial tico com idade mínima de 18 anos de idade e que apresentaram  ndice de massa ventricular esquerda superior a  $51 \text{ g/m}^{2,7}$ , indexado para a altura elevada   potência de 2,7.

**Crêterios de exclusão.** Dose de diálise medida pelo Kt/V (dose de diálise) menor que 1,2; história ou evidência de angina ou infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, hipercalemia anterior, doença cardíaca valvular, fibrilao atrial, (hemoglobina  $< 10 \text{ g/dL}$ ), pacientes em tratamento com espironolactona ou que interromperam ou iniciaram o uso nos últimos seis meses de: inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), bloqueadores da renina ou ainda o uso de fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (que não a espironolactona).

**Grupos.** Os pacientes foram avaliados antes da inclusão em protocolos de pesquisa realizados na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Brasil<sup>18</sup> e, em seguida, divididos em dois grupos (Figura 1). O grupo 1 foi formado pelos indivíduos que apresentavam aldosterona igual ou inferior à mediana e o grupo 2 foi formado por aqueles que apresentavam aldosterona superior à mediana. Esses grupos foram comparados entre si.



**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção para exclusão e inclusão dos pacientes no estudo.

**Variáveis.** Os exames laboratoriais foram colhidos em acordo com a rotina padronizada da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Brasil, que obedece às regras de funcionamento estabelecidas pelo Ministério da Saúde.<sup>19</sup> Amostras de sangue para medição da aldosterona foram colhidas depois que o paciente permaneceu na posição supina (para estabilização dos níveis séricos). As amostras foram centrifugadas a 2500 rpm, 4° C, e os plasmas armazenados em eppendorfs e armazenados a -80° C para posterior análise.

**Ecocardiografia.** Os ecocardiogramas foram realizados no Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, por um único examinador. O equipamento utilizado foi o Vivid S6 da GE (General Electric), dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial (2,0 – 3,5 MHz) e sistema de registro de imagens. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da American Society of Echocardiography<sup>20</sup> e em dia interdialítico.<sup>21</sup> Os seguintes dados foram registrados: frequência cardíaca,

dimensões sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, espessura diastólica da parede posterior e do septo. Com esses dados, a massa ventricular foi calculada utilizando-se a seguinte fórmula: Massa do ventrículo esquerdo (g) =  $0.8 \times \{1.04[(DDVE + EDPP + EDS)^3 - (DDVE)^3]\} + 0.6$ , onde EDPP e EDS representaram a espessura ao fim da diástole da parede posterior e do septo interventricular respectivamente. A massa do ventrículo esquerdo foi normalizada para a altura elevada à potência 2,7.

**Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA).** A MAPA foi realizada com um monitor SpaceLabs 90202 (SpaceLabs, Redmond, WA) durante o segundo período interdialítico (a partir das 24 horas antecedentes à próxima sessão de hemodiálise) da semana (MAPA 24h). Os exames foram considerados válidos pelos seguintes critérios<sup>22</sup>: mínimo de 24h de gravação e número mínimo de medidas válidas por hora (três durante as horas de vigília e duas durante o sono). Os seguintes parâmetros foram considerados para a interpretação na monitorização: pressão arterial média de 24h, e magnitude do descenso noturno para sistólica, diastólica e pressão de pulso.

**Bioimpedância Bioelétrica:** Foi utilizado equipamento de bioimpedância (BIA) de monofrequência da marca Biodynamics®, modelo 450. A análise da BIA baseia-se na medida da resistência total do corpo à passagem de uma corrente elétrica de 800 µA e 50 kHz. A medida foi executada no lado contralateral ao acesso vascular, com o indivíduo em decúbito dorsal em uma superfície não condutora, verificado se as pernas não se tocavam e se os braços estavam afastados do tronco. Foram registrados no aparelho os seguintes dados: peso, altura, sexo e idade do indivíduo. Os valores obtidos determinados pelo aparelho são baseados no cálculo das equações propostas por Kushner & Schoeller (1986)<sup>23</sup> e Cohn et al. (1985).<sup>24</sup> Foram determinados ou estimados os valores de: resistência, reatância, ângulo de fase, água corporal total, água intracelular e extracelular, massa magra e massa gorda.

**Análise Estatística.** As variáveis contínuas e de distribuição normal foram comparadas entre os grupos por meio do teste "t" e as variáveis de distribuição não paramétrica foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. As frequências foram comparadas entre os grupos pelo teste exato de Fisher. As variáveis que

apresentaram diferença estatística ao nível de 0,1 entre os grupos foram preservadas para compor modelos de regressão múltipla, tomando como variável desfecho o MVE e o IMVE. Foi eleita apenas uma variável dentre aquelas que apresentaram colinearidade. A PCR foi incluída no sentido de verificar o efeito do estado micro-inflamatório. Os dados de distribuição paramétrica foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão, e os dados de distribuição não normal foram expressos em mediana e intervalo interquartil. Adotou-se  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

Os dados clínicos dos pacientes são apresentados na Tabela 1. Os grupos não diferiram em relação à idade, sexo, altura, peso, tempo de diálise, pressão arterial diastólica ambulatorial, água corporal total, uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e/ou beta-bloqueadores. A Tabela 2 mostra os dados laboratoriais. Os grupos foram homogêneos em relação ao hormônio da paratireóide (PTH), proteína C-reativa, potássio, cálcio, fósforo, ferro, ferritina, uréia e creatinina residual, transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), glicose e hemoglobina.

**Tabela 1** – Características clínicas dos pacientes com Doença Renal Crônica

	Grupo 1 (n = 14)	Grupo 2 (n = 13)	P
Idade (anos)	50 ± 16,3	55 ± 16,2	0,445
Sexo			
Homens	6	8	0,351
Mulheres	8	5	
Altura (cm)	160 ± 7,2	161 ± 8,7	0,745
Peso corporal (kg)	61,3 ± 9,7	71,6 ± 12,5	0,024
Índice de Massa Córpora (IMC)	23,9 ± 3,7	27,7 ± 5,62	0,039
Tempo Diálise (meses)	30 ± 21,6	32,8 ± 57,2	0,967
Diabetes mellitus	4	6	0,196
Água Corporal Total (ACT) (L)	30,5 ± 4,7	35,8 ± 5,0*	0,010
Água Extracelular Corporal (AEC) (L)	13,9 ± 2,6	16,9 ± 3,3*	0,017
AEC/ACT (%)	0,455 ± 0,042	0,47 ± 0,05	0,407
IMVE (g/cm <sup>2,7</sup> )	61,64 ± 14,7	73,9 ± 12,2*	0,026
MVE (g)	218 ± 45,8	268 ± 45,7*	0,009
MAPA			
24 h PAS (mm Hg)	126,7 ± 14,2	140,0 ± 19,1*	0,065
24 h PAD (mm Hg)	77,5 ± 8,9	83,0 ± 12,3	0,224
PASV (mm Hg)	125,4 ± 15,3	141,0 ± 19,4*	0,046
PADV (mm Hg)	78,0 ± 9,8	84,0 ± 11,7	0,191
PASN (mm Hg)	125,5 ± 18,8	138,0 ± 22,7	0,161
PADN (mm Hg)	73,0 ± 10,3	70,3 ± 18,7	0,650
Descenso sistólico (mm Hg)	0,38 ± 11,0	-1,87 ± 7,5	0,565
Descenso diastólico (mm Hg)	-5,85 ± 11,8	-14,10 ± 23,3	0,282
Uso de			
BRA	4	5	0,128
IECA	4	4	0,603
B-bloqueador	7	7	0,849
BRA/IECA/β-bloqueador	12	9	0,322

AEC: água extracelular; ACT: água corporal total; AEC/ACT: água extracelular/água corporal total; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; MAPA: monitoramento ambulatorial de pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PASV: pressão arterial sistólica de vigília; PADV: pressão arterial diastólica de vigília.

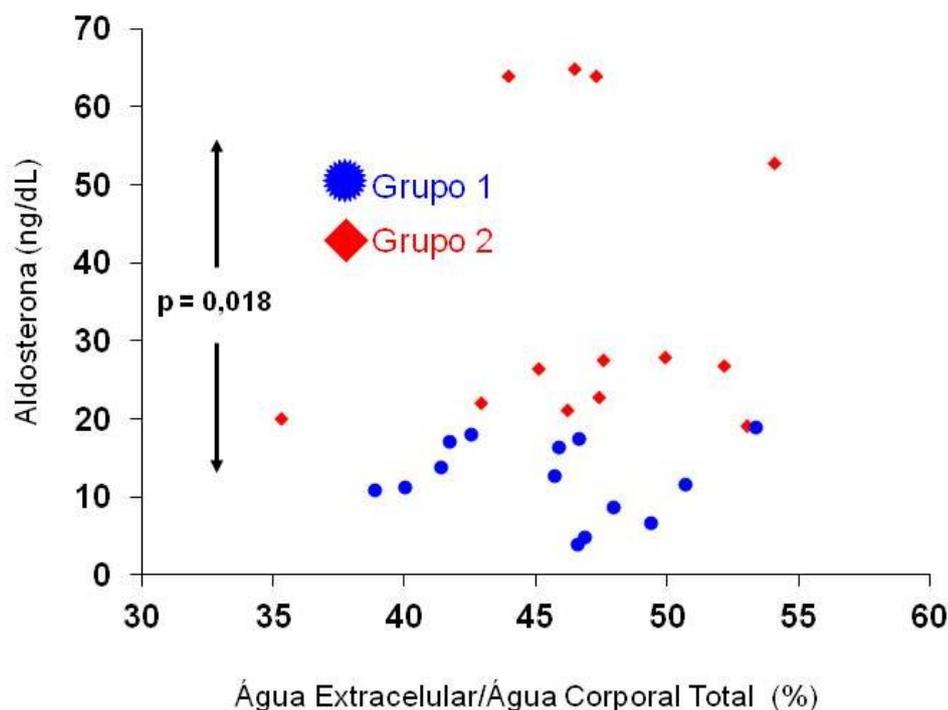
**Tabela 2** – Dados Laboratoriais dos pacientes com Doença Renal Crônica no momento da avaliação

	Grupo 1 (n = 14)	Grupo 2 (n = 13)	P
Aldosterona (ng/dL)	12,4 ± 5,0	35,5 ± 18,5*	-
Paratormônio (PTH) (pg/mol)	457 ± 265,2	465 ± 298,0	0,943
Proteína C reativa (PCR) (mg/dL)	0,87 ± 0,55	0,73 ± 0,62	0,551
Potássio sérico (mmol/L)	4,6 ± 0,7	4,5 ± 0,6	0,854
Cálcio sérico (mg/dL)	8,9 ± 0,8	8,6 ± 0,8	0,324
Fósforo sérico (mg/dL)	4,8 ± 0,8	4,9 ± 1,1	0,883
Ferro sérico (mg/dL)	88,2 ± 25,9	68,0 ± 35,7	0,103
Ferritina (mg/mol)	860 ± 577,1	834 ± 757,7	0,923
Glicose (mg/dL)	113,1 ± 46,7	126 ± 37,3	0,423
Hemoglobina (g/%)	11,2 ± 1,6	11,6 ± 1,66	0,604
Ureia pré (mg/dL)	112,4 ± 22,0	103 ± 30,6	0,373
Creatinina (mg/dL)	8,7 ± 1,8	9,2 ± 2,3	0,762
Albumina (g/dL)	4,1 ± 0,4	3,8 ± 0,4*	0,063

O grupo 2 apresentou níveis de aldosterona acima dos valores da mediana (Figura 2) e maior IMVE (Figura 3). Os pacientes incluídos no presente estudo eram anúricos e por não ser possível a mensuração da excreção sódica dos mesmos, utilizou-se a relação água extracelular/água corporal total (AEC/ACT) para determinação do estado volêmico desses pacientes (Figura 2). Os pacientes com maiores níveis de aldosterona apresentaram maior água corporal total (35,8 L ± 5,0 L, p = 0,10) e maior água extracelular (16,9 L ± 3,3 L, p = 0,17).

Os grupos foram heterogêneos também quanto à espessura do septo intraventricular (grupo 1: 12,1 ± 1,6 mm vs. grupo 2: 13,3 ± 1,5 mm, p = 0,048); dimensão do ventrículo esquerdo na diástole (grupo 1: 44,9 ± 3,4 mm vs. grupo 2: 47,6 ± 3,2 mm, p = 0,041); massa ventricular esquerda (grupo 1: 217,8 ± 45,7 g vs. grupo 2: 268,0 ± 45,7 g, p = 0,009); pressão arterial sistólica na vigília (grupo 1: 125,4 ± 15,3 mm Hg vs. grupo 2: 141 ± 19,4 mm Hg, p = 0,046) e índice de massa corporal (grupo 1: 23,9 ± 3,7 vs. grupo 2: 27,7 g/m<sup>2</sup> ± 5,3 g/m<sup>2</sup>; p = 0,039). Para as variáveis pressão arterial sistólica de 24 h e albumina sérica houve uma diferenciação entre os grupos: pressão arterial sistólica na MAPA (grupo 1: 126,7 ± 14,2 mm Hg vs. grupo 2: 140 ± 19,1 mm Hg, p = 0,065) e albumina sérica (grupo 1: 4,0 ± 0,4 g/dL vs. grupo 2: 3,78 ± 0,41, p = 0,063). Essas variáveis foram escolhidas para compor a análise de regressão múltipla em que a aldosterona e o IMC foram as variáveis independentes associadas com o IMVE (aldosterona: β = 0,679, p = 0,018

e IMC:  $\beta = 0,492$ ,  $p = 0,019$ ). A proteína C reativa foi utilizada no modelo para verificar a influência do estado micro-inflamatório ( $\beta = 2,569$ ,  $p = 0,028$ ) (Tabela 3). Com o objetivo de descartar a possibilidade de acoplamento matemático em relação ao IMVE e ao IMC, a análise de regressão múltipla utilizou a massa ventricular esquerda como variável dependente e nessa análise a MVE correlacionou-se com a albumina, aldosterona e PCR (albumina:  $\beta = 0,632$ ,  $p = 0,035$ ; aldosterona:  $\beta = 0,975$ ,  $p = 0,007$  e PCR:  $\beta = 0,560$ ,  $p = 0,023$ ) (Tabela 4).



**Figura 2:** Relação entre aldosterona e estado hipervolêmico.

**Tabela 3 –** Índice de massa ventricular esquerda e correlações

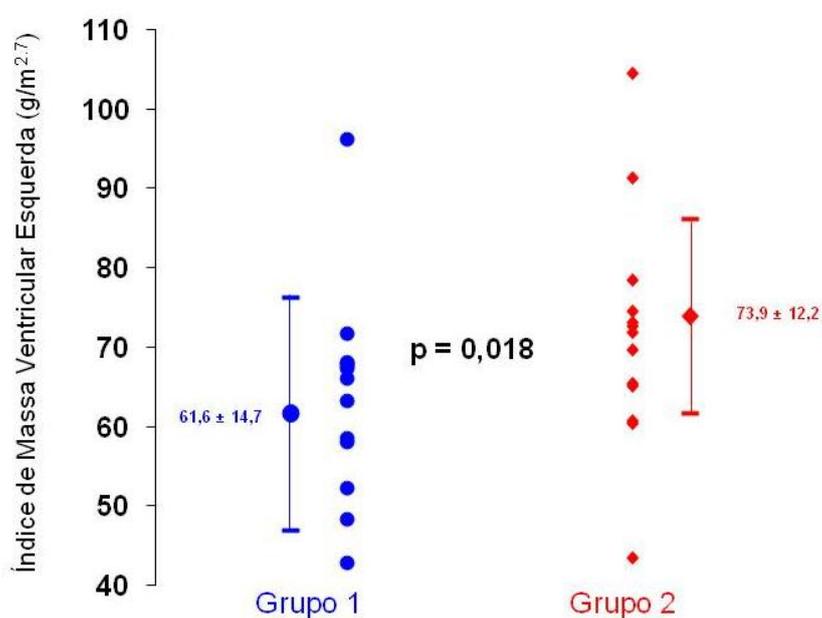
	SE	Beta	T	P
Pressão Arterial Sistólica Vigília (mm Hg)	0,157	-0,105	-0,593	0,567
Índice de Massa Corpórea (Kg/m <sup>2</sup> )	0,485	0,492	2,794	0,019*
Albumina g/dL	6,246	0,330	1,508	0,163
PCR (mg/dL)	3,759	0,451	2,569	0,028*
Aldosterona (ng/dL)	0,211	0,679	2,823	0,018*

Varáveis Dependentes: Índice de Massa Ventricular Esquerda.

**Tabela 4** – Massa ventricular esquerda e correlações

	SE	Beta	T	P
Pressão Arterial Sistólica Vigília (mm Hg)	0,638	-0,060	-0,287	0,780
Índice de Massa Corpórea (Kg/m <sup>2</sup> )	1,976	0,069	0,331	0,747
Albumina g/dL	25,438	0,632	2,432	0,035*
PCR (mg/dL)	15,309	0,560	2,684	0,023*
Aldosterona (ng/dL)	0,858	0,975	3,416	0,007*

Varáveis Dependentes: Massa Ventricular Esquerda.



**Figura 3** - Índice de Massa Ventricular Esquerda com relação à aldosterona plasmática. Grupo 1: pacientes com aldosterona igual ou inferior à mediana, Grupo 2: pacientes com aldosterona superior à mediana.

## Discussão

A ruptura de bloqueio da aldosterona é definida como o aumento inadequado desse hormônio apesar dos seus controladores fisiológicos, ou seja, a estimulação por angiotensina II ou de potássio em excesso e a inibição por excesso de volume. Em pacientes com DRC, os níveis de aldosterona são inadequadamente altos, mesmo para um volume extracelular maior desses pacientes, quando comparados a um grupo controle (pacientes não portadores de DRC).<sup>15</sup> Por outro lado, a aldosterona está envolvida na patogênese da HVE em outros subgrupos de pacientes, mas essa premissa não foi até agora, muito avaliada em pacientes com DRC em hemodiálise, e quando o foi apresentou resultados conflitantes: associação apenas entre os não diabéticos.<sup>25-26</sup> Assim, o objetivo do nosso estudo foi determinar se níveis séricos elevados de aldosterona poderiam estar associados à hipertrofia ventricular inadequada em pacientes em hemodiálise. No presente estudo verificou-se que a HVE foi associada com níveis de aldosterona independentemente dos fatores de confusão.

Curiosamente, a ruptura de bloqueio da aldosterona ocorre apesar do tratamento com IECA, BRA ou beta-bloqueador.<sup>16,27</sup> Assim, em nosso estudo, os níveis mais baixos de aldosterona no grupo 1, não podem ser explicados pela inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, uma vez que esses pacientes usaram com a mesma frequência os inibidores da ECA ou os beta-bloqueadores. Deve notar-se que o grupo 2, que apresentou os níveis de aldosterona no soro mais elevados, era constituído por pacientes com o aumento do IMC. Esse fato pode constituir uma explicação para essa secreção anormal e inadequada de aldosterona, uma vez que os adipócitos podem estimular a secreção de aldosterona por intermédio da secreção de lipídeos solúveis.<sup>8</sup>

Recentemente, tem sido mostrada a regulação cruzada entre o sistema renina-angiotensina-aldosterona e tecido adiposo.<sup>29-32</sup> O tecido adiposo é um produtor de adiponectina, uma adipocina associada à melhora nas doenças cardiovasculares na obesidade. No entanto, em situações em que a disfunção ocorre no tecido adiposo, como no diabetes mellitus, os níveis de adiponectina estão diminuídos, provavelmente por uma redução da estimulação dos receptores de adiponectina no córtex adrenal, gerando um aumento de aldosterona no plasma.<sup>30</sup>

A HVE ocorre devido ao crescimento de cardiomiócitos, e pode ser associada a outras alterações na estrutura do tecido. A aldosterona estimula a remodelação cardíaca<sup>13</sup>, mas pode também estimular a produção de espécies reativas de oxigênio e TGF- $\beta$ , através do receptor mineralocorticoide (RM).<sup>29</sup> A resposta ao RM em vários órgãos (coração, vasos sanguíneos, fígado, células do pâncreas e células mesangiais glomerulares) tem sido considerada como responsável pelos efeitos não-genômicos da aldosterona. O fator de transcrição NF- $\kappa$ B também pode estar envolvido nesses efeitos, levando à inflamação, estresse oxidativo, apoptose e fibrose.<sup>33-34</sup> Em nosso estudo, utilizamos a proteína C-reativa no modelo de regressão múltipla, para avaliar o impacto da inflamação nesses pacientes, e houve uma correlação entre os valores de PCR e IMVE, corroborando os dados da literatura.

A correlação entre a albumina menor no grupo 2 (que possuía maior MVE e IMVE) também é possível ser explicada pelo fato de que a concentração plasmática média normal de aldosterona (livre e ligada às proteínas) é de 6 ng/dL e sua fração livre constitui 30 a 40% desse total.<sup>35</sup> Ora, a diminuição dos níveis séricos de albumina, provocaria um deslocamento do equilíbrio entre fração ligada e fração livre da aldosterona, aumentando essa última, fato condizente com os maiores valores séricos de aldosterona encontrados nesse grupo.

Finalmente, algumas limitações devem ser reconhecidas. É um estudo transversal, com as características inerentes a esse tipo de pesquisa, mas a associação observada entre níveis elevados de aldosterona e HVE, manteve-se mesmo quando submetidos à análise múltipla. Ainda assim, apesar do número limitado de pacientes, cada um foi submetido a uma avaliação completa da sua condição cardiovascular e hormonal e o tamanho da amostra foi suficiente para detectar diferenças estatisticamente significativas. É importante ressaltar que esse estudo mostra, pela primeira vez uma associação entre os níveis de aldosterona e massa ventricular esquerda em pacientes em hemodiálise de maneira geral. Os estudos prévios, que avaliaram esse assunto, haviam detectado essa associação apenas entre os não diabéticos.<sup>25-26</sup>

Em conclusão, pacientes em hemodiálise que demonstram níveis inadequadamente elevados de aldosterona, apresentam tendência a aumento da pressão arterial e aumento significativo do índice de massa ventricular. Observou-se uma associação direta entre os níveis de aldosterona e massa ventricular,

independente de outros fatores de confusão testados, o que é consistente com o papel desse hormônio na patogênese da hipertrofia ventricular em diálise.

## **Agradecimentos**

Agradecemos o apoio financeiro da FUNDUNESP (Fundação para o Desenvolvimento da UNESP) e FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo). Agradeço também às pessoas cuja cooperação tornou possível a realização desse estudo: à equipe multiprofissional da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da UNESP - Botucatu - SP e à equipe multiprofissional do Laboratório de Biologia Molecular do Hospital das Clínicas da UNESP - Botucatu - SP.

## **Referências Bibliográficas**

1. MARTIN, L.C., et al. Between Hypervolemia and Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients. **American Journal of Hypertension**, v.17, p.1163–1169, 2004.
2. LONDON, G.M., et al. Alterations of Left Ventricular Hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.12, p.2759-2767, 2001.
3. OLSEN, M.H. et al. Is inappropriate left ventricular mass related to neurohormonal factors and/or arterial changes in hypertension? a LIFE substudy. **Journal of Human Hypertension**, v.18, p.437-443, 2004.
4. CERASOLA, G., et al. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. **Journal of Nephrology**, v.24, (Suppl 1), p.1-10, 2011.
5. CAILAR, G., et al. Dietary sodium, aldosterone, and left ventricular mass changes during long-term inhibition of the renin-angiotensin system. **Hypertension**, v.56, p.865-870, 2010.
6. CUSTÓDIO, M.R., et al. Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: impact on cardiovascular system. **Nephrology Dialysis Transplantation**, p.1–9, 2011.

7. LEVIN, A., et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. **American Journal of Kidney Diseases**, v.34, p.125-134, 1999.
8. COVIC, A., VORONEANU, L., GOLDSMITH, D. The effects of vitamin D therapy on left ventricular structure and function - are these the underlying explanations for improved CKD patient survival? **Nephron Clinical Practice**, v.116, p.187-195, 2010.
9. RUMP, L.C., et al. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.15, p.1735–1738; 2000.
10. BHATTACHARYA, S.K., et al. Myocardial remodeling in low-renin hypertension. Molecular pathways to cellular injury in relative aldosteronism. **Current Hypertension Reports**, v.11, (Suppl 6), p.412-420, 2009.
11. MATSUBARA, B.B., et al. Effect of felodipine on myocardial and renal injury induced by aldosterone-high salt hypertension in uninephrectomized rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.43, (Suppl 5), p.506-514, 2010.
12. ROCCO, T.P., FANG, J.C.: Farmacoterapia da insuficiência cardíaca congestiva. In: **GOODMAN & GILMAN: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Edited by HARDMAN, J.G., GOODMAN, L.S., GILMAN, A., LIMBIRD, L.E. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006, p.779-784.
13. WEBER, K.T. Cardioreparation in Hypertensive Heart Disease. **Hypertension**, v.38, (part 2), p.588-591, 2001.
14. LEE, Y.T. Presence of chronic kidney disease and subsequent changes of left ventricular geometry over 4 years in an apparently healthy population aged 60 and older. **Hypertension Research**, v.31, (Suppl 5), p.913-920, 2008.
15. BOMBACK, A.S., et al. Disordered aldosterone-volume relationship in end-stage kidney disease. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v.10, (Suppl 4), p.230-36, 2009.
16. SCHRIER, R.W. Aldosterone 'escape' vs. 'breakthrough'. **Nature Reviews Nephrology**, v.6, p.61, 2010.
17. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº. 196, de 10 de outubro de 1996. **Aprova as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos**. Brasília, 1996.

18. FENIMAN-De-STEFANO, G.M.M., MARTIN, L.C. Assessment of the effects of the combination of spironolactone to conventional pharmacotherapy in dialysis patients. **Clinical Trials**, 2010.
19. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 154, de 15 de junho de 2004. Estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise. **Diário Oficial da União**. Brasília, 17 de junho de 2004.
20. LANG, R. M., et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography a branch of the European Society of Cardiology. **Journal American Society of Echocardiography**, v.18(12), p.1440–1463, 2005.
21. MARTIN, L.C., et al. Influence of fluid volume variations on the calculated value of the left ventricular mass measured by echocardiogram in patients submitted to hemodialysis. **Renal Failure**, v.25, (Suppl 1), p.43-53, 2003.
22. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia**. 2006.
23. KUSHNER, R. F. SCHOELLER, D. A. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. **American Journal of Clinical Nutrition**, 44(9), p. 417-242, 1986.
24. COHN, S. H. et al. Assessment of cellular mass and lean body mass by noninvasive nuclear techniques. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, 105(3), p. 305-311, 1985.
25. STEIGERWALT, S. et al. Provenzano R. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy among African-American patients with end-stage renal disease on hemodialysis. **American Journal of Nephrology**, v.27 (2), p.159-63, 2007.
26. SATO, A., FUNDER, J.W., SARUTA, T. Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis. **American Journal of Hypertension**, v.12 (9), p.867-873, 1999.
27. SATO, A., SARUTA, T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. **Journal of International Medical Research**, v.29 (1), p.13-21, jan-feb 2001.

28. ESSICK, E.E., SAM, F. Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in the metabolic syndrome: a role for aldosterone and the mineralocorticoid receptor. **International Journal of Hypertension**, p.1-12, 2011.
29. CALHOUN, D.A., SHARMA, K. The role of aldosteronism in causing obesity-related cardiovascular risk. **Clinical Cardiology**, v.28, (Suppl 3), p.517-27, 2010.
30. FLYNN, C., BAKRIS, G.L. Interaction between adiponectin and aldosterone. **Cardio Renal Medicine**, v.1, p.96-101, 2011.
31. AGHAMOHAMMADZADEH, R., HEAGERTY, A.M. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue. **Annals of Medicine**, v.44, (Suppl 1), p.74-S84, 2012.
32. ANAGNOSTIS, P. et al. Adiponectin and Aldosterone in Left Ventricular Hypertrophy: Na Intriguing Interplay. **Angiology**, mar 2014.
33. SCHRIER, R.W., MASOUMI, A., ELHASSAN, E. Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.5, p.1132–1140, 2010.
34. LEROY, V. et al. Aldosterone activates NF-kappa B in the collecting duct. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.10, p.131-144, 2009.
35. McPHEE, S. T. Distúrbios do Córtex Supra-renal. In: McPHEE, S. T., GANONG, W. F. **Fisiopatologia da Doença - uma introdução à Medicina Clínica**, 5ª ed, Porto Alegre: AMGH, 2011, p.503-532.

6. Espironolactona reduz hipertrofia  
ventricular esquerda em pacientes com  
doença renal crônica em hemodiálise

## Resumo

**Introdução:** O objetivo desse estudo foi avaliar a capacidade da espironolactona em reduzir a hipertrofia ventricular esquerda de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, e que não apresentassem insuficiência cardíaca. **Material e Métodos:** Foi realizado estudo randomizado, duplo cego e controlado que avaliou 17 pacientes de hemodiálise, que receberam espironolactona na dose de 12,5 mg/dia, titulada na segunda semana para 25 mg/dia de espironolactona, ou placebo de espironolactona na dose 12,5 mg/dia titulado para 25 mg/dia no mesmo período. Os pacientes foram tratados durante seis meses. **Resultados:** Os grupos foram homogêneos em relação às suas características clínicas e variáveis laboratoriais. O grupo que recebeu espironolactona na dose de 12,5 ou 25 mg/dia, teve uma redução em seu índice de massa do ventrículo esquerdo de 76,6 para 68,6 g/m<sup>2,7</sup>, sendo que no grupo placebo houve um aumento de 70,4 para 74,3 g/m<sup>2,7</sup>. **Conclusões:** O uso de espironolactona em pacientes com DRC foi eficaz em reduzir a hipertrofia ventricular esquerda, um importante fator de risco para eventos cardiovasculares nesses pacientes.

**Palavras-chave:** espironolactona, segurança, hipertrofia ventricular esquerda, doença renal crônica e hemodiálise.

## Introdução

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um poderoso preditor de mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC).<sup>1</sup> É a anormalidade cardíaca mais frequente nesses pacientes,<sup>2</sup> nos quais a pressão e a sobrecarga de volume contribuem para as alterações cardíacas estruturais e funcionais.<sup>3</sup>

A regressão de HVE tem um efeito positivo na sobrevida de pacientes com DRC em hemodiálise.<sup>4</sup> No entanto, a redução da HVE nesses pacientes não é de fácil obtenção, pois, além da dificuldade de controlar seus determinantes (hipertensão, sobrecarga de volume e anemia)<sup>5</sup> outros fatores podem ter um papel importante no desenvolvimento da hipertrofia ventricular, tais como a ativação do sistema renina-angiotensina, estresse oxidativo, inflamação, fatores de crescimento<sup>6</sup> e aldosterona inadequadamente elevada,<sup>7</sup> ou seja, apesar de sobrecarga de volume, não há supressão da aldosterona.<sup>8</sup>

Em pacientes hipertensos, e na população em geral, os efeitos prejudiciais da sobrecarga de sódio são mais evidentes com o excesso de aldosterona.<sup>9</sup> A diminuição da ingestão de sal seria muito mais lógica para atenuar os efeitos deletérios sobre a remodelação cardíaca, mas a dificuldade em mudar hábitos antigos de vida, tornam essa redução um difícil alvo a ser alcançado. Outra possibilidade seria a utilização de antagonistas do receptor mineralocorticoide, de modo a bloquear os efeitos nocivos da aldosterona excessiva.<sup>9</sup>

Tradicionalmente, o uso de antagonistas do receptor mineralocorticóide, tais como espironolactona, têm sido evitado em pacientes com DRC, uma vez que a mesma também é classificada como um diurético poupador de potássio, e a sua utilização pode, por conseguinte, causar hipercalemia. No entanto, em pacientes com DRC em estágios 2 e 3, o uso de espironolactona mostrou um efeito positivo em reverter a massa cardíaca e o índice de massa cardíaca em pacientes que receberam espironolactona na dose de 25 mg/dia.<sup>10</sup> Um outro estudo, que avaliou a eficácia e a segurança de espironolactona em pacientes com insuficiência cardíaca em hemodiálise, mostrou que além de promover a regressão da HVE, a espironolactona também foi capaz de reduzir o número de internações por causas cardiovasculares.<sup>11</sup>

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar se a espironolactona seria capaz de reverter a hipertrofia ventricular esquerda em pacientes em hemodiálise sem insuficiência cardíaca.

## **Material e Métodos**

**Delineamento experimental:** Constituiu-se de um estudo prospectivo, unicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado e randomizado para avaliação da eficácia do uso de espironolactona em reduzir a massa ventricular esquerda de pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico. Esse protocolo seguiu as diretrizes da Resolução 196/96 Nacional Saúde<sup>11</sup> e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (Protocolo CEP 3439-2010), além de ser uma parte da composição do protocolo registrado no Clinical Trials (NCT01128101).<sup>12</sup> Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

**Critérios de inclusão.** Pacientes com doença renal crônica fase V em tratamento dialítico com idade mínima de 18 anos de idade e que apresentaram índice de massa ventricular esquerda superior a  $51 \text{ g/m}^{2,7}$ , indexado para a altura elevada à potência de 2,7.

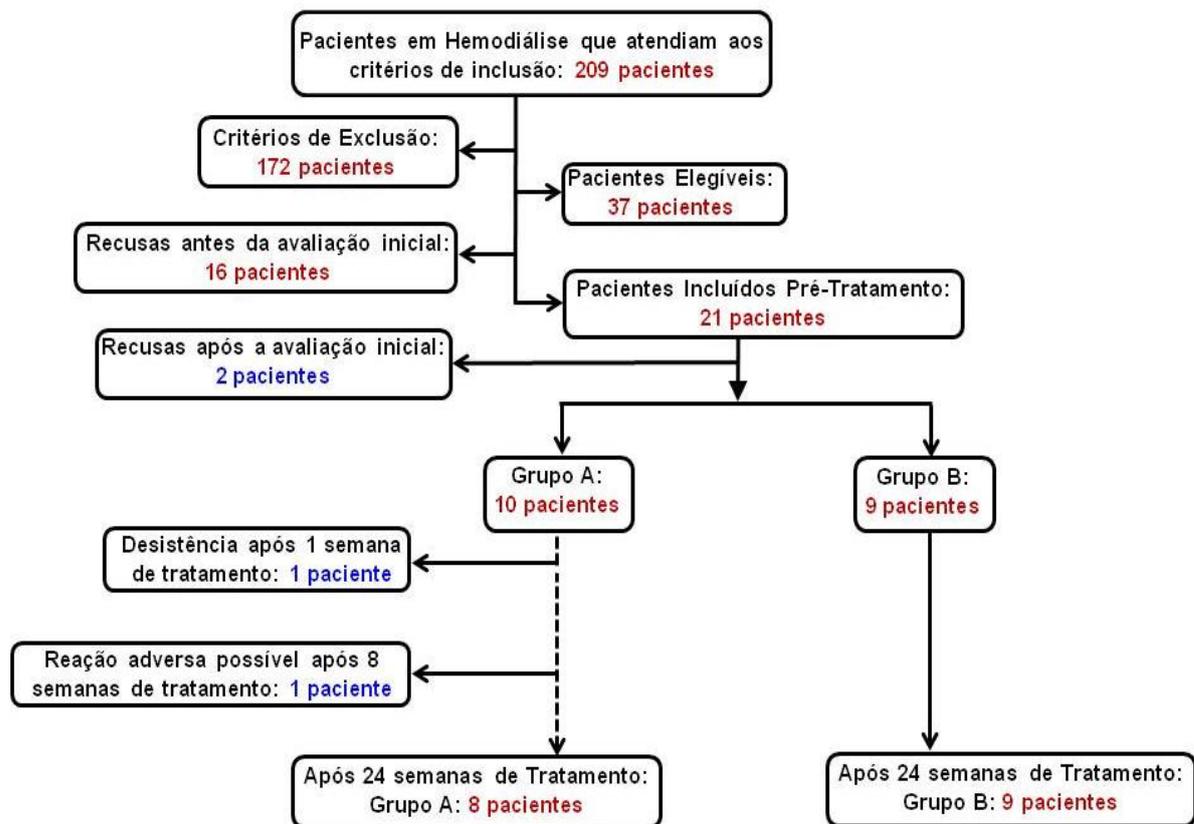
**Critérios de exclusão.** Dose de diálise medida pelo Kt/V menor que 1,2; história ou evidência de angina ou infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, hipercalemia anterior, doença cardíaca valvular, fibrilação atrial, anemia (hemoglobina  $< 10 \text{ g/dL}$ ), pacientes em tratamento com espironolactona ou que interromperam ou iniciaram o uso nos últimos seis meses de: inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), bloqueadores da renina ou ainda o uso de fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (que não a espironolactona).

**Fracionamento da espironolactona e seu placebo:** a espironolactona utilizada nesse protocolo foi adquirida no mercado como Aldactone<sup>®</sup> 25 mg (medicamento de referência)<sup>14-15</sup> Laboratório Pfizer, lote AO26 -1. Os comprimidos de placebo foram produzidos no Laboratório de Drogas e Medicamentos da Faculdade de Ciências

Farmacêuticas da UNESP – Araraquara. Sua composição continha dióxido de silício coloidal, amido de milho, lactose mono-hidratada, celulose microcristalina e estearato de magnésio, excipientes inertes de acordo com literatura de referência.<sup>16</sup> Tanto os comprimidos de espironolactona como os comprimidos de placebo de espironolactona foram partidos com um divisor de comprimidos e encapsulados em cápsulas vermelhas/brancas, nas respectivas doses de 12,5 mg e 25 mg. Todas as cápsulas que continham comprimidos de espironolactona ou placebo na dose de 12,5 mg foram pesadas e 7,5% das cápsulas contendo comprimidos de espironolactona ou placebo na dose de 25 mg foram pesados. Foi adotado como critério para a aprovação o coeficiente de variação de peso das cápsulas inferior a 6%.<sup>17</sup> As cápsulas constituídas de espironolactona e placebo de espironolactona foram fracionadas em frascos contendo 30 cápsulas cada, identificados e codificados. O fracionamento e a codificação foram realizados por farmacêutico independente do grupo de pesquisa.

**Grupos:** Os pacientes foram avaliados antes da inclusão e durante as quatro semanas sequenciais, e mensalmente depois. Foram divididos em dois grupos: grupo A e grupo B (droga ativa e placebo, respectivamente). Antes da inclusão foram coletadas amostras de sangue para exames laboratoriais. É importante ressaltar que os pacientes não tiveram alterações de suas prescrições, apenas a adição de droga ativa ou placebo.

Após avaliação clínica e os exames laboratoriais, que ocorreram um dia após a segunda sessão semanal de hemodiálise, os pacientes iniciaram o tratamento no domingo seguinte, inicialmente com uma dose de 12,5 mg/dia, permanecendo essa dose por duas semanas. Os exames para determinar a calemia do paciente, foram realizados antes da segunda sessão de hemodiálise na semana. Aqueles que estavam abaixo de 5 mmol/L, tiveram suas doses tituladas para 25 mg/dia, e submetidos à monitorização dos níveis calêmicos nas duas semanas subseqüentes, sendo posteriormente, seguidos mensalmente. Pacientes que tiveram níveis de potássio entre 5,5 e 5,9 mmol/L tiveram a dose mantida em 12,5 mg. Todos os pacientes receberam atenção farmacêutica e aconselhamento nutricional adicional ao de rotina.



**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção para exclusão e inclusão dos pacientes no estudo clínico.

**Variáveis.** Os exames laboratoriais foram realizados em acordo com a rotina padronizada da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Brasil, que obedece às regras de funcionamento de hemodiálise estabelecidas pelo Ministério da Saúde<sup>18</sup>. Amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes do início da hemodiálise para hematologia de rotina (células vermelhas do sangue, contagem de leucócitos e plaquetas) e bioquímica (uréia, creatinina, potássio, cálcio, fósforo e alanino amino transferase) mensal. Trimestralmente foram realizadas as dosagens de proteínas totais e frações, fosfatase alcalina, transferrina, ferro sérico, ferritina, proteína C-reativa, paratormônio, perfil lipídico e para diabéticos, hemoglobina glicada. Amostras mensais foram coletadas pré e pós diálise para determinação de uréia. A dose de diálise foi determinada pela fórmula Daugirdas (1995).<sup>19</sup> Antes do início do tratamento e após 24 semanas, amostras de sangue para medição da aldosterona foram recolhidas depois que o paciente permaneceu na posição supina por 30

minutos (para estabilização dos níveis plasmáticos). As amostras foram centrifugadas a 2500 rpm, 4° C, e os plasmas foram armazenadas em eppendorfs sendo esses armazenados a -80° C para posterior análise.

**Ecocardiografia.** Os ecocardiogramas foram realizados no Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, por um único examinador. O equipamento utilizado foi o Vivid S6 da GE (General Electric), dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial (2,0 – 3,5 MHz) e sistema de registro de imagens. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da American Society of Echocardiography<sup>20</sup> e em dia interdialítico.<sup>21</sup> Os seguintes dados foram registrados: frequência cardíaca, dimensões sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, espessura diastólica da parede posterior e do septo. Com esses dados a massa ventricular foi calculada utilizando-se a seguinte fórmula: Massa do ventrículo esquerdo (g) = 0.8 × {1.04[(DDVE + EDPP + EDS)<sup>3</sup> – (DDVE)<sup>3</sup>] + 0.6, onde EDPP e EDS representaram a espessura ao fim da diástole da parede posterior e do septo interventricular respectivamente. A massa do ventrículo esquerdo foi normalizada para a altura elevada à potência 2,7.

**Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA).** A MAPA foi realizada com um monitor SpaceLabs 90202 (SpaceLabs, Redmond, WA) durante o segundo período interdialítico (a partir das 24 horas antecedentes à próxima sessão de hemodiálise) da semana (MAPA 24 h). Os exames foram considerados válidos pelos seguintes critérios:<sup>22</sup> mínimo de 24 h de gravação e número mínimo de medidas válidas por hora (três durante as horas de vigília e duas durante o sono). Os seguintes parâmetros foram considerados para a interpretação na monitorização: pressão arterial média sistólica, diastólica e pressão de pulso de 24 h (vigília e sono), e magnitude do descenso noturno para sistólica, diastólica e pressão de pulso.

**Velocidade da onda de pulso, índice de amplificação e pressão arterial central:** Foram realizadas por meios não invasivos de tonometria de aplanção. O paciente estava em jejum no dia do exame e permaneceu em repouso por cinco minutos antes do início do mesmo. A análise da velocidade de onda de pulso (VOP) foi

realizada simultaneamente com a verificação da pressão sanguínea arterial. A leitura foi feita colocando o antebraço sem fístula arteriovenosa em equipamentos de apoio, a artéria radial foi palpada e recebeu o sensor do tonômetro. A forma da onda central foi gerada por uma função de transferência validada pelo equipamento Sphygmocor<sup>®</sup> (AtCor Médica, Sydney, Austrália). Foram coletados: velocidade e ondas de pulso por 10 segundos (após pelo menos 20 formas de onda gravadas), pelo menos duas vezes; foram registrados diretamente por um computador portátil.

**Bioimpedância Bioelétrica:** Foi utilizado equipamento de bioimpedância (BIA) de monofrequência da marca Biodynamics<sup>®</sup>, modelo 450. A análise da BIA baseia-se na medida da resistência total do corpo à passagem de uma corrente elétrica de 800  $\mu$ A e 50 kHz. A medida foi executada no lado contralateral ao acesso vascular, com o indivíduo em decúbito dorsal em uma superfície não condutora, verificado se as pernas não se tocavam e se os braços estavam afastados do tronco. Foram registrados no aparelho os seguintes dados: peso, altura, sexo e idade do indivíduo. Os valores obtidos determinados pelo aparelho são baseados no cálculo das equações propostas por Kushner & Schoeller (1986)<sup>23</sup> e Cohn et al. (1985).<sup>24</sup> Foram determinados ou estimados os valores de: resistência, reatância, ângulo de fase, água corporal total, água intracelular e extracelular, massa magra e massa gorda.

**Análise Estatística.** As variáveis contínuas e de distribuição normal que se apresentavam apenas no momento zero (características clínicas dos pacientes com DRC foram comparadas entre os grupos por meio do teste "t". As frequências foram comparadas entre os grupos pelo teste exato de Fisher. Para avaliar os níveis de potássio, bem como para a análise das variáveis numéricas que foram reavaliadas no decorrer do estudo, empregou-se análise de variância de duas vias para medidas repetidas quando essas variáveis apresentavam distribuição normal. Para as demais utilizou-se delineamento em medidas repetidas considerando os efeitos de grupo, momento e grupo vs. momento utilizando um modelo linear generalizado com distribuição gama seguido de teste de comparação múltipla para a interação grupo vs. momento. Os dados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

## Resultados

A determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária,<sup>17</sup> que demonstra a homogeneidade das cápsulas usadas tanto para o grupo que tomou espironolactona, quanto para o que tomou placebo de espironolactona, é apresentada na tabela 1.

**Tabela 1** -Determinação de peso para as formas farmacêuticas sólidas (cápsulas) usadas por ambos os grupos

	Limite de Variação de Peso Médio (Cápsulas) – Especificação Farmacopeica	Limite de Variação de Peso Médio (Cápsulas)	Coefficiente de Variação (< 6)
Espironolactona 12,5 mg	± 10,0 %	< 10 %	2,48
Placebo 12,5 mg	± 10,0 %	< 10 %	4,55
Espironolactona 25 mg	± 10,0 %	< 10 %	0,97
Placebo 25 mg	± 10,0 %	< 10 %	4,25

Amostras de ambos os grupos foram enviadas ao Laboratório Medlab (São Paulo, SP), pertencente à rede REBLAS (Rede Brasileira de Laboratórios) acreditada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), e o doseamento químico, por espectrofotometria para a dose de 25 mg foi de 24,9 mg/cap.

As características gerais dos pacientes são apresentadas na Tabela 2. Os grupos não diferiram em relação à idade, sexo, altura e peso corporal. Os grupos foram homogêneos em relação à duração do tempo de diálise, água corporal total, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e/ou beta-bloqueadores, hormônio da paratireóide (PTH), proteína C-reativa, cálcio, fósforo, uréia e creatinina, transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), proteína total, globulina, albumina, colesterol total e frações, glóbulos vermelhos, plaquetas, contagem de células brancas do sangue e hemoglobina (Tabela 3).

**Tabela 2** - Características clínicas dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise submetidos ao tratamento com espironolactona ou placebo por seis meses

	Espironolactona (n=8)		Placebo (n=9)		P
	Pré	Pós	Pré	Pós	
	Intervenção	Intervenção	Intervenção	Intervenção	
Idade (anos)	52 ± 19,2		56 ± 10,9		0,644
Sexo Masculino	4		5		1,000
Diabetes mellitus	4		5		1,000
Uso de					
BRA <sup>1</sup>	1		2		1,000
IECA <sup>2</sup>	2		6		0,153
B-bloqueador	5		5		1,000
BRA/IECA/β-bloqueador	6		8		0,576
Tempo em Diálise (meses)	19,5 (11,0-30,0)		12,0 (7,5-52,0)		0,810
Altura (cm)	158 ± 6,0		162 ± 8,3		0,269
Peso Corporal (kg)	64,3 ± 14,4	63,8 ± 14,5	73,4 ± 11,4	74,9 ± 11,7	0,089
IMC <sup>3</sup> (Kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 5,9	25,5 ± 5,9	28,0 ± 4,8	28,6 ± 4,7	0,092
ACT <sup>5</sup> (L)	32,7 ± 5,9	30,4 ± 4,2	35,5 ± 5,2	35,5 ± 4,8	0,456
AEC <sup>4</sup> (L)	15,8 ± 4,0	13,7 ± 2,4	17,5 ± 5,1	16,2 ± 2,7	0,337
AEC/ACT (%)	47,8 ± 4,4	45,6 ± 8,9	48,9 ± 11,4	45,5 ± 4,4	0,296

<sup>1</sup>BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; <sup>2</sup>IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; <sup>3</sup>IMC: Índice de Massa Corpórea; <sup>4</sup>AEC: Água Extracelular; <sup>5</sup>ACT: Água Corporal Total.

**Tabela 3** -Variáveis laboratoriais dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise submetidos ao tratamento com espironolactona ou placebo por seis meses

	Espironolactona (n = 8)		Placebo (n = 9)		P
	Basal	Posterior	Basal	Posterior	
Aldosterona (ng/dL)	25 ± 22,2 <sup>a</sup>	21 ± 13,7 <sup>a</sup>	23 ± 17,4 <sup>a</sup>	16 ± 6,7 <sup>b</sup>	0,043
Paratormônio	344 ± 280,2	577 ± 421,9	538 ± 240,5	496 ± 341,9	0,096
Proteína C-reativa	1,0 ± 0,9	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,6	0,7 ± 0,3	0,840
Cálcio (mg/dL)	8,7 ± 0,8	8,8 ± 0,7	8,4 ± 0,6	8,8 ± 0,6	0,564
Fórforo (mg/dL)	4,5 ± 0,9	5,1 ± 0,7	5,0 ± 0,9	5,4 ± 1,3	0,628
Magnésio (mEq/dL)	2,4 ± 0,5	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,4	2,3 ± 0,4	0,490
Potássio (mEq/dL)	4,5 ± 0,62	5,0 ± 0,31	4,6 ± 0,37	4,9 ± 0,24	0,244
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/dL)	21,9 ± 2,30	21,6 ± 1,80	21,6 ± 2,20	21,4 ± 1,60	0,761
Glicose (mg/dL)	124 ± 46,4	121 ± 49,7	127 ± 49,7	118 ± 57,3	0,810
Hematócrito (%)	34,4 ± 7,1	36,6 ± 5,4	34,3 ± 4,3	36,8 ± 5,2	0,825
Hemoglobina (g%)	11,4 ± 2,1	11,9 ± 1,4	11,5 ± 1,4	12,3 ± 1,7	0,913
Ureia pré (mg/dL)	112,2 ± 26,9	114,8 ± 19,2	108,2 ± 28,1	108,7 ± 20,6	0,845
Ureia pos (mg/dL)	32,4 ± 8,4	29,2 ± 10,2	36,4 ± 9,4	34,4 ± 2,5	0,673
Creatinina (mg/dL)	9,2 ± 1,5	9,8 ± 1,8	9,3 ± 2,5	9,8 ± 2,4	0,813
ALT/TGP	17,9 ± 6,1	24,5 ± 7,0	25,4 ± 14,0	20,3 ± 6,2	0,069
Albumina (g/dL)	3,9 ± 0,6	4,2 ± 0,6	3,7 ± 0,4	3,9 ± 0,4	0,363
Colesterol (mg/dL)	136,8 ± 38,8	130,6 ± 31,3	151,4 ± 28,3	156,7 ± 38,0	0,436
VLDL (mg/dL)	35,3 ± 12,0	33,3 ± 7,4	40,2 ± 26,0	46,4 ± 27,2	0,337
HDL (mg/dL)	36,5 ± 10,1	37,8 ± 11,0	36,9 ± 8,1	34,1 ± 7,1	0,386
LDL (mg/dL)	64,2 ± 33,3	59,6 ± 30,2	74,3 ± 21,6	77,6 ± 34,1	0,700
Triglicérides (mg/dL)	176,4 ± 60,2	166,3 ± 36,9	203,3 ± 127,7	232,1 ± 135,8	0,337

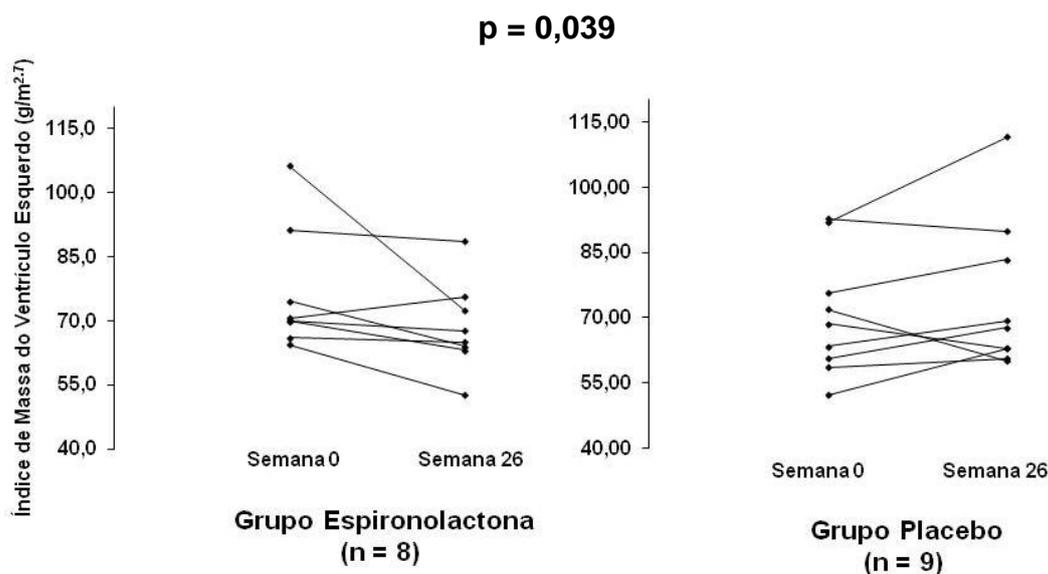
Letras diferentes significam p < 0,05 nas comparações múltiplas.

Os resultados dos exames de ecocardiografia, monitorização ambulatorial da pressão arterial, velocidade da onda de pulso, índice de amplificação e pressão arterial central são apresentados na tabela 4. O grupo que recebeu espironolactona na dose de 12,5 ou 25 mg/dia, teve uma redução em seu IMVE de 76,6 para 68,6 g/m<sup>2,7</sup> e uma redução da MVE de 263,6 g para 235,8 g. No grupo placebo ocorreu um comportamento oposto, pois houve um aumento de 70,4 para 74,3 g/m<sup>2,7</sup> do IMVE, e para a MVE o aumento foi de 261,6 g para 273,4 g. O comportamento dos dados individuais do índice de massa do ventrículo esquerdo, entre os momentos inicial e final do estudo, está representado na figura 2.

**Tabela 4** -Dados ecocardiográficos e da monitorarização ambulatorial da pressão arterial de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise submetidos ao tratamento com espironolactona ou placebo por seis meses

	Espironolactona (n = 8)		Placebo (n = 9)		P
	Basal	Posterior	Basal	Posterior	
MVE (g)	263 ± 48,0 <sup>a</sup>	236 ± 36,1 <sup>b</sup>	261 ± 59,5 <sup>a</sup>	273 ± 65,5 <sup>a</sup>	0,046
IMVE (g/cm <sup>2,7</sup> )	76,6 ± 14,6 <sup>a</sup>	68,6 ± 10,5 <sup>b</sup>	70,6 ± 14,2 <sup>a</sup>	74,3 ± 17,4 <sup>a</sup>	0,039
DDVE (mm)	47,5 ± 3,5	46,6 ± 3,8	47,6 ± 4,4	47,7 ± 4,7	0,217
DSVE (mm)	28,3 ± 2,8	27,9 ± 3,4	28,8 ± 4,1	30,7 ± 10,1	0,353
FE (%)	70,3 ± 3,0	70,9 ± 4,2	68,9 ± 4,9	69,7 ± 5,2	0,893
EPP (mm)	12,5 ± 0,9 <sup>a</sup>	11,9 ± 0,8 <sup>b</sup>	12,3 ± 1,0 <sup>a</sup>	12,7 ± 1,0 <sup>a</sup>	0,043
ESI (mm)	12,9 ± 1,6	12,3 ± 1,0	12,8 ± 1,2	13,1 ± 0,8	0,123
DA (mm)	42,6 ± 2,4	41,9 ± 2,7	42,0 ± 4,8	42,1 ± 2,9	0,481
MAPA 24 h					
PAS (mm Hg)	134 ± 10,8	126 ± 14,0	139 ± 22,2	134 ± 16,0	0,701
DBP(mm Hg)	79 ± 9,5	75 ± 9,5	79 ± 8,8	79 ± 10,3	0,346
PP (mm Hg)	54 ± 13,2 <sup>a</sup>	51 ± 12,2 <sup>b</sup>	60 ± 15,5 <sup>a</sup>	55 ± 12,0 <sup>b</sup>	0,049
MAPA Vigília					
PAS (mm Hg)	133 ± 11,4	123 ± 13,3	139 ± 21,9	135 ± 14,7	0,457
DBP(mm Hg)	80 ± 9,4	74 ± 7,8	80 ± 8,3	81 ± 10,1	0,145
PP (mm Hg)	53 ± 12,0 <sup>a</sup>	49 ± 12,1 <sup>b</sup>	59 ± 16,1 <sup>a</sup>	54 ± 11,1 <sup>b</sup>	0,038
MAPA Sono					
PAS (mm Hg)	130 ± 13,5	131 ± 19,9	138 ± 25,4	134 ± 21,0	0,520
DBP(mm Hg)	73 ± 8,2	77 ± 16,4	75 ± 10,2	76 ± 11,5	0,631
PP (mm Hg)	57 ± 17,0	53 ± 13,7	63 ± 17,8	58 ± 15,6	0,075
Descenso					
PAS (%)	- 2,4 ± 8,8	6,3 ± 11,5	- 0,5 ± 9,1	- 0,6 ± 8,6	0,108
PAD (%)	- 8,8 ± 9,5	4,8 ± 17,4	- 6,2 ± 9,5	- 5,3 ± 7,9	0,081
Pressão Central					
PAS (mm Hg)	133,9 ± 26,5	124,6 ± 16,6	121,8 ± 40,3	118,1 ± 29,8	0,756
DBP(mm Hg)	85,3 ± 19,4	81,9 ± 13,2	78,7 ± 15,4	77,4 ± 16,0	0,837
PP (mm Hg)	48,6 ± 16,0	42,8 ± 10,9	43,1 ± 26,6	40,7 ± 21,2	0,703
VOP (m/s)	9,9 ± 2,9	10,1 ± 4,5	11,0 ± 4,9	11,7 ± 4,6	0,560
IA (%)	37,3 ± 10,3 <sup>a</sup>	33,0 ± 10,0 <sup>a</sup>	19,8 ± 15,5 <sup>b</sup>	26,0 ± 12,3 <sup>b</sup>	0,019

IMVE: índice de massa ventricular esquerda; DDVE: dimensões diastólicas do ventrículo esquerdo; DSVE: dimensões sistólicas do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção; EPP: espessura da parede posterior; ESI: espessura do septo interventricular; DA: dimensões do átrio; MAPA: monitoramento ambulatorial da pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PP: pressão de pulso; VOP: velocidade de onda de pulso; IA: índice de amplificação. Letras diferentes significam p < 0,05 nas comparações múltiplas.



**Figura 2** - Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo ( $\text{g/m}^{2.7}$ ) durante as 26 semanas de tratamento com espironolactona ou placebo.

Em relação aos níveis séricos de potássio, conforme resultados apresentados na tabela 3, ao final das 24 semanas, os níveis calêmicos estavam maiores em relação ao momento inicial do tratamento, mas isso não representou diferença estatisticamente significativa e foi comum aos dois grupos tratados (droga ativa e placebo).

## Discussão

O uso de espironolactona para bloquear o efeito hipertrófico da aldosterona em cardiomiócitos é uma terapia promissora para pacientes com DRC em hemodiálise. Seu uso, no entanto, tem sido evitado por receio de ocorrência de hipercalemia.<sup>25</sup> O objetivo do presente trabalho foi verificar se com a utilização de um antagonista do receptor mineralocorticoide seria possível obter a redução da HVE em pacientes com DRC em hemodiálise que não apresentassem insuficiência cardíaca. A espironolactona foi eficaz em obter esse resultado no presente estudo.

Dentre os vários fatores que promovem a HVE, a aldosterona parece ter um efeito trófico direto sobre os cardiomiócitos, adicional ao efeito hemodinâmico obtido. A não obtenção da redução estatisticamente significativa da pressão arterial

ambulatorial fala a favor dessa premissa. A redução da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no grupo que recebeu a espironolactona, também corrobora esse resultado.

Na gênese da cardiomiopatia urêmica, recentemente tem sido postulada a influência de glicosídeos cardioativos endógenos (ouabaína endógena e marinobufagenina) cujas concentrações são elevadas na insuficiência renal.<sup>26-27</sup> O papel desses glicosídeos tem sido investigado, mas até o momento sabemos que eles podem estar envolvidos na proliferação não só de cardiomiócitos, mas também de fibroblastos.<sup>28-29</sup>

Em contraposição aos mecanismos fisiopatológicos desencadeados pela DRC, utilizar um fármaco com potencial para neutralizar esses efeitos deletérios em duas frentes, seria uma terapêutica com grande importância clínica. Sendo assim, é desejável antagonizar a aldosterona através do bloqueio do receptor mineralocorticoide ou impedir os efeitos prejudiciais do desbalanço das concentrações sódicas, desencadeados via ligação dos esteroides cardioativos endógenos à  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-APase}$ .

A espironolactona apresenta, portanto, um elevado potencial de utilização em DRC, pois é capaz de atuar através desses dois mecanismos. Além disso, soma-se a ela uma vantagem farmacocinética, já que o seu principal metabólito ativo, a canrenona, também é capaz de antagonizar a ligação da ouabaína endógena à  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  no músculo cardíaco.<sup>30</sup>

Outro ponto crucial para a utilização da espironolactona, é que como resultado do seu antagonismo à ligação da ouabaína endógena à  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-APase}$ , ocorre uma diminuição das concentrações citosólicas de  $\text{Na}^+$  intracelular. Assim é restabelecido o equilíbrio entre os gradientes de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ , diminuindo o influxo intracelular de  $\text{Ca}^{++}$  e indiretamente, conduzindo a uma diminuição do tônus vascular.<sup>31</sup>

No corrente trabalho, embora sem significância estatística, é de notar a elevação paradoxal da pressão arterial durante o sono no grupo intervenção. Possivelmente, esse fato possa ser explicado pela farmacocinética da espironolactona, cujo tempo de meia-vida é de aproximadamente 10 horas, sendo que o tempo de meia-vida da canrenona é mais longo, 17 horas,<sup>32</sup> nossos pacientes, tomaram tanto espironolactona quanto placebo, pela manhã. Pode-se especular com nosso resultado, se a utilização desse medicamento duas vezes por dia evitaria esse

fenômeno. É importante salientar que os pacientes desse estudo eram anúricos, o que indicaria que esse efeito sobre a pressão arterial poderia ser distinto do efeito diurético da espironolactona.

Em relação à diferença estatisticamente significativa do índice de amplificação entre os grupos, enfatizamos que ela ocorreu apenas quando na comparação no momento de inclusão e foi o grupo que recebeu espironolactona que apresentou um maior índice de amplificação, indicando uma situação clínica desfavorável em relação ao grupo que recebeu o placebo, já que o índice de amplificação indica maior rigidez arterial.<sup>33</sup> Sendo assim, a equiparação final do índice de amplificação nos dois grupos, corrobora a ideia de ter havido uma melhora clínica para o grupo que recebeu espironolactona.

Algumas limitações de nosso estudo devem ser reconhecidas. Os resultados obtidos estão relacionados a um pequeno número de pacientes, no entanto, o carácter representativo é evidenciado pela homogeneidade das características dos grupos. Há ainda que registrar a dificuldade de realização de estudos clínicos com pacientes com DRC em diálise. Foram avaliados mais de 200 pacientes, e em decorrência do rigor estabelecido para os critérios de exclusão, a fim de dirimir fatores de confusão, apenas 20% da população avaliada seria capaz de participar do estudo. Desse percentual que foi efetivamente convidado, metade não aceitou o convite. Fatores como medo ou desconforto em relação à tomada de mais uma medicação, cultura supersticiosa em relação ao medicamento e anedonia devido à percepção da doença, foram essenciais para a não aceitação da inclusão no protocolo do estudo.

Sem dúvida, mais estudos devem ser realizados para confirmar nossos resultados, mas esse trabalho abre caminho para a realização de projetos de estudos multicêntricos, onde um número maior de pacientes em hemodiálise poderão beneficiar-se do uso de espironolactona. O estudo MiREnDa,<sup>34</sup> que ainda não foi concluído, é um estudo prospectivo, randomizado, placebo-controlado, duplo-cego e multicêntrico que apresenta uma proposta de investigação semelhante à de nosso estudo, e seus autores esperam detectar uma diferença no IMVE entre o grupo intervenção e o grupo controle de 7 g/m<sup>2</sup>. Seus resultados poderão vir a corroborar com nossos achados, cuja dificuldade ainda residiu no fato de ser um estudo unicêntrico.

Em conclusão, o uso de espironolactona em pacientes com DRC é eficaz em reverter a hipertrofia ventricular esquerda, um importante fator de risco para eventos cardiovasculares nesses pacientes. Isto facilita o uso de terapia com espironolactona para antagonizar os efeitos prejudiciais da aldosterona sobre o coração nesses pacientes.

## **Agradecimentos**

Agradecemos o apoio financeiro da FUNDUNESP (Fundação para o Desenvolvimento da UNESP) e FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo). Agradeço também às pessoas cuja cooperação tornou possível a realização desse estudo: à equipe multiprofissional da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da UNESP - Botucatu - SP e à equipe multiprofissional do Laboratório de Biologia Molecular do Hospital das Clínicas da UNESP - Botucatu - SP.

## **Referencias Bibliográficas**

1. MARTIN, L.C., et al. Association Between Hypervolemia and Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients. **American Journal of Hypertension**, v.17, p.1163–1169, 2004.
2. FOLEY, R.N., et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. **Kidney International**, v.47, n.1, p.186-192, 1995.
3. ZOLTY, R., HYNES, P.J., VITTORIO, T.J. Severe left ventricular systolic dysfunction may reverse with renal transplantation: uremic cardiomyopathy and cardiorenal syndrome. **American Journal of Transplantation**, v.8, p.2219-2224, 2008.
4. LONDON, G.M., et al. Alterations of Left Ventricular Hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.12, p.2759-2767, 2001.
5. MARTIN, L.C., et al. Association Between Hypervolemia and Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients. **American Journal of Hypertension**, v.17, p.1163–1169, 2004.

6. CERASOLA, G., et al. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. **Journal of Nephrology**, v.24, n.1, p.1-10, 2011.
7. RUGALE, C., et al. Effect of early stage kidney disease on cardiac mass: comparison to post-donation renal function. **American Journal of Nephrology**, v.38, n.2,p.168-173, 2013.
8. BOMBACK, A.S., et al. Disordered aldosterone-volume relationship in end-stage kidney disease. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v.10, n.4, p.230-36, 2009.
9. ACELAJADO, M.C., PIMENTA, E., CALHOUN, D.A. Salt and Aldosterone: a concert of bad effects. **Hypertension**, v.56, p.804-805, 2010.
10. EDWARDS, N.C., et al. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v.54, n.6, p.505-512, 2009.
11. TAHERI, S., et al. Should we prescribe blood pressure lowering drugs to every patient with advanced chronic kidney disease? **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej**, v.119, n.10, p.644-646, 2009.
12. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**. Brasília, 10 de outubro de 1996.
13. FENIMAN-De-STEFANO, G.M.M., MARTIN, L.C. Effects of Spironolactone in Dialysis. **Clinical Trials**, 2011.
14. BRASIL. Congresso Nacional. Lei 9.787. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, 10 de fevereiro de 1999.
15. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial da União**. Brasília, 27 de março de 2009.
16. FERREIRA, A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2 ed. Juiz de Fora: 2002; 215-23.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. **Farmacopéia Brasileira**. 5. ed. Brasília: Anvisa, 2010.

18. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 154, de 15 de junho de 2004. Estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise. **Diário Oficial da União**. Brasília, 17 de junho de 2004.
19. DAUGIRDAS, J.T. Simplified equations for monitoring Kt/V, n, eKt/V, and en. **Renal Replacement Therapy**, v.2, n.4, p.295-304, 1995.
20. LANG, R. M., et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography a branch of the European Society of Cardiology. **Journal American Society of Echocardiography**, v.18(12), p.1440–1463, 2005.
21. MARTIN, L.C., et al. Influence of fluid volume variations on the calculated value of the left ventricular mass measured by echocardiogram in patients submitted to hemodialysis. **Renal Failure**, v.25, (Suppl 1),p.43-53, 2003.
22. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. 2006.
23. KUSHNER, R. F. SCHOELLER, D. A. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. **American Journal of Clinical Nutrition**, 44(9), p. 417-242, 1986.
24. COHN, S. H. et al. Assessment of cellular mass and lean body mass by noninvasive nuclear techniques. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, 105(3), p. 305-311, 1985.
25. CHUA, D., LO, A., LO, C. Spironolactone use in heart failure patients with end-stage renal disease on hemodialysis: is it safe? **Cardiology Clinics**, v. 33,p. 604-608. 2010.
26. BAGROV, A.Y., SHAPIRO, J.I. Endogenous digitalis: pathophysiologic roles and therapeutic applications. **Nature Clinical Practice Nephrology**, v.4, (7), p.378-392, 2008.
27. HAMLYN, J.M.; HAMILTON, B.P.; MANUNTA, P. Endogenous ouabain, sodium balance and blood pressure: a review and a hypothesis. **Journal of Hypertension**, v.14, (2), p.151-67, 1996.

28. SCHONER, W., SCHEINER-BOBIS, G. Role of endogenous cardiotonic steroids in sodium homeostasis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.23, p.2723–2729, 2008.
29. FEDOROVA, O.V., SHAPIRO, J.I., BAGROV, A.Y. Endogenous cardiotonic steroids and salt-sensitive hypertension. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1802, (12), p.1230-1236, dec 2010.
30. FINOTTI, P., PALATINI, P. Canrenone as a partial agonist at the digitalis receptor site of sodium-potassium-activated adenosine thiphosphatase. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.217, p.784-790, 1981.
31. BLAUSTEIN, M.P., et al. The pump, the exchanger, and endogenous ouabain – signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. **Hypertension**, v.53, (part 2), p. 291-298, 2009.
32. HARDMAN, J.G., et al. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. McGraw-Hill Interamericana do Brasil: Rio de Janeiro, 2006, p.1297.
33. TAYLOR, B. A., et al. Influence of chronic exercise on carotid atherosclerosis in marathon runners. **British Medical Journal Open**, v.4, p. 1-6, 2014.
34. HAMMER, F., et al. Rationale and design of the mineralocorticoid receptor antagonists in End-Stage Renal Disease Study (MiREnDa). **Nephrology Dialysis Transplantation**, p.1-7, 2013.

7. Uso seguro de espironolactona quanto à ocorrência de hipercalemia em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

## Resumo

**Introdução:** Há recentes evidências de que a aldosterona possa participar no desenvolvimento da doença cardiovascular em pacientes em hemodiálise, o que cria a possibilidade da reversão desse quadro bloqueando suas ações. Nos estágios iniciais da doença renal crônica. O uso da espironolactona têm se provado ser seguro e eficaz em reduzir a hipertrofia ventricular. No entanto, seu uso rotineiro tem sido evitado devido ao risco de hipercalemia em pacientes em hemodiálise. O objetivo desse estudo é verificar o uso seguro de espironolactona quanto à ocorrência de hipercalemia em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.

**Métodos:** Foi realizado um estudo randomizado, duplo cego, placebo-controlado, que avaliou 17 pacientes de hemodiálise que receberam espironolactona na dose de 12,5 mg titulada na segunda semana para 25 mg de espironolactona ou placebo de espironolactona. Os pacientes foram tratados durante seis meses. **Resultados:** Os grupos foram compostos por nove pacientes (controle - Grupo A) e oito pacientes (intervenção - Grupo B). Esses grupos não diferiram em suas características basais. O comportamento do potássio não foi diferente estatisticamente entre os grupos: semana 0,  $K^+ = 4,5 \pm 0,62$  (grupo A) e  $K^+ = 4,6 \pm 0,37$  (grupo B); semana 24,  $K^+ = 5,0 \pm 0,31$  (grupo A) e  $K^+ = 4,9 \pm 0,24$  (grupo B) ( $p > 0,05$  em todas as comparações). **Conclusões:** O uso crônico de espironolactona em doses de 12,5 a 25 mg não foi associado com a elevação de potássio sérico estatisticamente significativa ou clinicamente significativa, nem com reações adversas em pacientes em hemodiálise.

**Palavras-chave:** aldosterona, espironolactona, hemodiálise, hipercalemia e segurança.

## Introdução

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um importante fator de risco cardiovascular e um poderoso preditor de mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC).<sup>1</sup> É importante lembrar que a doença cardiovascular é a principal causa de morte entre os pacientes em hemodiálise. Aldosterona, angiotensina II, catecolaminas e endotelinas são substâncias que estimulam a remodelação cardíaca.<sup>2</sup>

A síntese de aldosterona ocorre nas glândulas supra-renais e pode também ocorrer em outros locais, embora esses mecanismos de síntese extra-adrenal de aldosterona não estejam ainda completamente elucidados, de modo que os cardiomiócitos, adipócitos e os vasos sanguíneos estão envolvidos.<sup>3</sup> A secreção de aldosterona é regulada pela ação da angiotensina II nas células da zona glomerulosa da supra-renal, uma vez que, durante a hipovolemia, há a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com concentrações crescentes de angiotensina II,<sup>4-6</sup> mas também pode ocorrer em resposta a adrenocorticotropina, potássio e outros lipídeos solúveis.<sup>6</sup>

Tanto na doença renal crônica quanto na insuficiência cardíaca, o uso agudo de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) resulta na diminuição da concentração de aldosterona, uma vez que a angiotensina II é estímulo fisiológico importante para a sua secreção. Essa redução não pode ser sustentada a longo prazo, devido ao desenvolvimento de mecanismos homeostáticos que retomam um estado de hiperaldosteronismo, fenômeno chamado de ruptura de bloqueio da aldosterona.<sup>7</sup> Essa descoberta pode explicar porque, mesmo com o uso de IECA ou BRA, a deterioração progressiva pode ocorrer em órgãos-alvo, como o coração, em doenças renais ou cardíacas.

Considerando o papel da aldosterona no avanço da progressão da HVE, observando que a geometria do ventrículo esquerdo é um preditor de eventos cardiovasculares,<sup>1,8</sup> e supondo que a redução da HVE possa atuar como um fator positivo no prognóstico de pacientes com DRC, procurar uma terapia eficaz para antagonizar os efeitos da aldosterona apresenta-se como uma das formas viáveis para o tratamento desses pacientes.

Tradicionalmente, o uso de diuréticos poupadores de potássio em pacientes com insuficiência renal crônica tem sido evitado por causa da possível hipercalemia. Estudos recentes, no entanto, têm mostrado o efeito benéfico da espironolactona em pacientes com doença renal em fase inicial (2 e 3), independentemente de seu efeito diurético, o que demonstra sua capacidade de reduzir a HVE.<sup>9-10</sup>

O uso seguro de medicamentos é definido pelo Conselho Federal de Farmácia<sup>11</sup> como sendo a inexistência de injúria accidental ou evitável durante o uso dos medicamentos.<sup>12</sup> A determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos do paciente, para fins de acompanhamento farmacoterapêutico é uma das atribuições clínicas do farmacêutico e os registros desse monitoramento são definidos como evolução farmacêutica.<sup>12</sup> Portanto, o objetivo desse trabalho foi avaliar se o uso da espironolactona em pacientes em hemodiálise era seguro, desde que feito com o acompanhamento farmacoterapêutico e monitorização regular do potássio sérico.

## **Material e Métodos**

**Delineamento experimental:** Constituiu-se de um estudo prospectivo, unicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado e randomizado para avaliação da segurança do uso de espironolactona em pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico. Esse protocolo seguiu as diretrizes da Resolução 196/96 Nacional Saúde<sup>13</sup> e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (Protocolo CEP 3439-2010), além de ser uma parte da composição do protocolo registrado no Clinical Trials (NCT01128101).<sup>14</sup> Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

**Crítérios de inclusão.** Pacientes com doença renal crônica fase V em tratamento dialítico com idade mínima de 18 anos de idade e que apresentaram índice de massa ventricular esquerda superior a  $51 \text{ g/m}^{2,7}$ , indexado para a altura elevada à potência de 2,7.

**Crítérios de exclusão.** Dose de diálise medida pelo Kt/V menor que 1,2; história ou evidência de angina ou infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, hipercalemia anterior, doença cardíaca valvular, fibrilação atrial, anemia

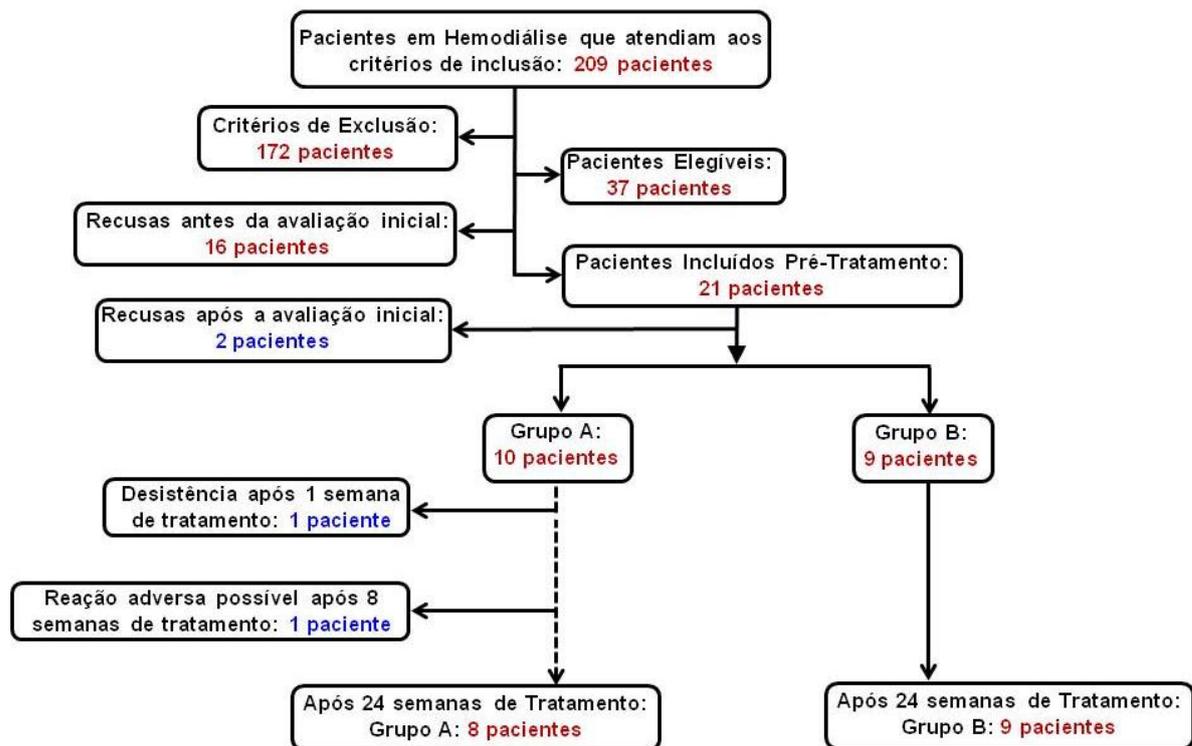
(hemoglobina < 10 g/dL), pacientes em tratamento com espironolactona ou que interromperam ou iniciaram o uso nos últimos seis meses de: inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), bloqueadores da renina ou ainda o uso de fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (que não a espironolactona).

**Fracionamento da espironolactona e seu placebo:** a espironolactona utilizada nesse protocolo foi adquirida no mercado como Aldactone<sup>®</sup> 25 mg (medicamento de referência)<sup>15-16</sup> Laboratório Pfizer, lote AO26 -1. Os comprimidos de placebo foram produzidos no Laboratório de Drogas e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP – Araraquara. Sua composição continha dióxido de silício coloidal, amido de milho, lactose mono-hidratada, celulose microcristalina e estearato de magnésio, excipientes inertes de acordo com literatura de referência.<sup>17</sup> Tanto os comprimidos de espironolactona como os comprimidos de placebo de espironolactona foram partidos com um divisor de comprimidos e encapsulados em cápsulas vermelhas/brancas, nas respectivas doses de 12,5 mg e 25 mg. Todas as cápsulas que continham comprimidos de espironolactona ou placebo na dose de 12,5 mg foram pesadas e 7,5% das cápsulas contendo comprimidos de espironolactona ou placebo na dose de 25 mg foram pesadas. Foi adotado como critério para a aprovação o coeficiente de variação de peso das cápsulas inferior a 6%.<sup>18</sup> As cápsulas constituídas de espironolactona e placebo de espironolactona foram fracionadas em frascos contendo 30 cápsulas cada, identificados e codificados. O fracionamento e a codificação foram realizados por farmacêutico independente do grupo de pesquisa.

**Grupos:** Os pacientes foram avaliados antes da inclusão e durante as quatro semanas sequenciais, e mensalmente depois. Foram divididos em dois grupos: grupo A e grupo B (droga ativa e placebo, respectivamente). Antes da inclusão foram coletadas amostras de sangue para exames laboratoriais. É importante ressaltar que os pacientes não tiveram alterações de suas prescrições, apenas a adição de droga ativa ou placebo.

Após avaliação clínica e os exames laboratoriais, que ocorreram um dia após a segunda sessão semanal de hemodiálise, os pacientes iniciaram o tratamento no domingo seguinte, inicialmente com uma dose de 12,5 mg/dia,

permanecendo essa dose por duas semanas. Os exames para determinar a calcemia do paciente, foram realizados antes da segunda sessão de hemodiálise na semana. Aqueles que estavam abaixo de 5 mmol/L, tiveram suas doses tituladas para 25 mg/dia, e submetidos à monitorização dos níveis calêmicos nas duas semanas subsequentes, sendo posteriormente, seguidos mensalmente. Pacientes que tiveram níveis de potássio entre 5,5 e 5,9 mmol/L tiveram a dose mantida em 12,5 mg. Todos os pacientes receberam atenção farmacêutica e aconselhamento nutricional adicional ao de rotina.



**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção para exclusão e inclusão dos pacientes no estudo clínico.

**Variáveis.** Os exames laboratoriais foram realizados de acordo com a rotina padronizada da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Brasil, que obedece às regras de funcionamento de hemodiálise estabelecidas pelo Ministério da Saúde<sup>19</sup>. Amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes do início da hemodiálise para hematologia de rotina (células vermelhas do sangue, contagem de leucócitos e plaquetas) e bioquímica (uréia, creatinina, potássio, cálcio, fósforo e alanino amino transferase) mensal.

Trimestralmente foram realizadas as dosagens de proteínas totais e frações, fosfatase alcalina, transferrina, ferro sérico, ferritina, proteína C-reativa, paratormônio, perfil lipídico e para diabéticos, hemoglobina glicada. Amostras mensais foram coletadas pré e pós diálise para determinação de uréia. A dose de diálise foi determinada pela fórmula de Daugirdas (1995).<sup>20</sup> Antes do início do tratamento e após 24 semanas, amostras de sangue para medição da aldosterona foram recolhidas depois que o paciente permaneceu na posição supina por 30 minutos (para estabilização dos níveis plasmáticos). As amostras foram centrifugadas a 2500 rpm, 4° C, e os plasmas foram armazenadas em eppendorfs e armazenados a -80° C para posterior análise.

**Determinação do Nexo Causal de Reações Adversas a Medicamentos:** O principal objetivo do processo de determinação do nexo causal é assegurar que cada notificação recebida siga um processo de análise normatizado. Para essa normatização são usados os algoritmos de decisão. A causalidade é a avaliação da probabilidade de que um medicamento específico seja a causa da reação adversa observada.<sup>21</sup> O algoritmo de Naranjo et al.<sup>22</sup> foi adotado para avaliação das reações adversas que possivelmente surgissem no decorrer do estudo. A pontuação obtida com a somatória dos escores determinaria a classificação das reações adversas em: definida (escore  $\geq 9$ ), provável (escore 5-8), possível (escore  $\leq 4$ ) e duvidosa (escore  $\leq 0$ ). O algoritmo de Naranjo et al. (1981) é apresentado no Quadro 1.

**Quadro 1** - Algoritmo de Naranjo (adaptado de Naranjo et a., 1981)<sup>22</sup>

	Sim	Não	Não se sabe a resposta
Existem relatos conclusivos sobre essa reação?	1	0	0
A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	2	-1	0
Existem causas alternativas que poderiam ter causado essta reação? (até mesmo outros fármacos?)	-1	2	0
A reação reapareceu com a introdução de placebo?	-1	1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluídos biológicos em concentrações tóxicas?	1	0	0
A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em agluma exposição prévia?	1	0	0
Caso ocorram respostas positivas às questões acima, existem relatos conclusivos sobre esta reação?	1	0	0

**Análise Estatística.** As variáveis contínuas e de distribuição normal que se apresentavam apenas no momento zero (características clínicas dos pacientes com DRC foram comparadas entre os grupos por meio do teste "t". As freqüências foram comparadas entre os grupos pelo teste exato de Fisher. Para avaliar os níveis de potássio, bem como para a análise das variáveis numéricas que foram reavaliadas no decorrer do estudo, empregou-se análise de variância de duas vias para medidas repetidas quando essas variáveis apresentavam distribuição normal. Para as demais utilizou-se delineamento em medidas repetidas considerando os efeitos de grupo, momento e grupo vs. momento utilizando um modelo linear generalizado com distribuição gama seguido de teste de comparação múltipla para a interação grupo vs. momento. Os dados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

**Resultados**

A determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária,<sup>18</sup> que demonstra a homogeneidade das cápsulas usadas tanto para o grupo que tomou espironolactona, quanto para o que tomou placebo de espironolactona, é apresentada na tabela 1.

**Tabela 1** -Determinação de peso para as formas farmacêuticas sólidas (cápsulas) usadas por ambos os grupos

	Limite de Variação de Peso Médio (Cápsulas) – Especificação Farmacopeica	Limite de Variação de Peso Médio (Cápsulas)	Coefficiente de Variação (< 6)
Espironolactona 12,5 mg	± 10,0 %	< 10 %	2,48
Placebo 12,5 mg	± 10,0 %	< 10 %	4,55
Espironolactona 25 mg	± 10,0 %	< 10 %	0,97
Placebo 25 mg	± 10,0 %	< 10 %	4,25

Amostras de ambos os grupos foram enviadas ao Laboratório Medlab (São Paulo, SP), pertencente à rede REBLAS (Rede Brasileira de Laboratórios) acreditada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), e o doseamento químico, por espectrofotometria para a dose de 25 mg foi de 24,9 mg/cap.

As características gerais dos pacientes são apresentadas na Tabela 2. Os grupos não diferiram em relação à idade, sexo, altura e peso corporal.

**Tabela 2** - Características clínicas dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise submetidos ao tratamento com espironolactona ou placebo por seis meses

	Espironolactona (n=8)		Placebo (n=9)		P
	Pré	Pós	Pré	Pós	
	Intervenção	Intervenção	Intervenção	Intervenção	
Idade (anos)	52 ± 19,2		56 ± 10,9		0,644
Sexo Masculino	4		5		1,000
Diabetes mellitus	4		5		1,000
Uso de					
BRA <sup>1</sup>	1		2		1,000
IECA <sup>2</sup>	2		6		0,153
B-bloqueador	5		5		1,000
BRA/IECA/β-bloqueador	6		8		0,576
Tempo em Diálise (meses)	19,5 (11,0-30,0)		12,0 (7,5-52,0)		0,810
Altura (cm)	158 ± 6,0		162 ± 8,3		0,269
Peso Corporal (kg)	64,3 ± 14,4	63,8 ± 14,5	73,4 ± 11,4	74,9 ± 11,7	0,089
IMC <sup>3</sup> (Kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 5,9	25,5 ± 5,9	28,0 ± 4,8	28,6 ± 4,7	0,092
ACT <sup>5</sup> (L)	32,7 ± 5,9	30,4 ± 4,2	35,5 ± 5,2	35,5 ± 4,8	0,456
AEC <sup>4</sup> (L)	15,8 ± 4,0	13,7 ± 2,4	17,5 ± 5,1	16,2 ± 2,7	0,337
AEC/ACT (%)	47,8 ± 4,4	45,6 ± 8,9	48,9 ± 11,4	45,5 ± 4,4	0,296

<sup>1</sup>BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; <sup>2</sup>IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; <sup>3</sup>IMC: Índice de Massa Corpórea; <sup>4</sup>AEC: Água Extracelular; <sup>5</sup>ACT: Água Corporal Total.

Os grupos foram homogêneos em relação à duração do tempo de hemodiálise, água corporal total, uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina e/ou beta-bloqueadores, hormônio da paratireóide (PTH), proteína C-reativa, cálcio, fósforo, uréia e creatinina, transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), proteína total, globulina, albumina, colesterol total e frações, glóbulos vermelhos, plaquetas, contagem de células brancas do sangue e hemoglobina (Tabela 3)

**Tabela 3** -Variáveis laboratoriais dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise submetidos ao tratamento com espironolactona ou placebo por seis meses

	Espironolactona (n = 8)		Placebo (n = 9)		P
	Basal	Posterior	Basal	Posterior	
Aldosterona (ng/dL)	25 ± 22,2 <sup>a</sup>	21 ± 13,7 <sup>a</sup>	23 ± 17,4 <sup>a</sup>	16 ± 6,7 <sup>b</sup>	0,043
Paratormônio (pg/mol)	344 ± 280,2	577 ± 421,9	538 ± 240,5	496 ± 341,9	0,096
Proteína C-reativa (mg/dL)	1,0 ± 0,9	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,6	0,7 ± 0,3	0,840
Cálcio (mg/dL)	8,7 ± 0,8	8,8 ± 0,7	8,4 ± 0,6	8,8 ± 0,6	0,564
Fóforo (mg/dL)	4,5 ± 0,9	5,1 ± 0,7	5,0 ± 0,9	5,4 ± 1,3	0,628
Magnésio (mEq/dL)	2,4 ± 0,5	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,4	2,3 ± 0,4	0,490
Potássio (mEq/dL)	4,5 ± 0,62	5,0 ± 0,31	4,6 ± 0,37	4,9 ± 0,24	0,244
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/dL)	21,9 ± 2,30	21,6 ± 1,80	21,6 ± 2,20	21,4 ± 1,60	0,761
Glicose (mg/dL)	124 ± 46,4	121 ± 49,7	127 ± 49,7	118 ± 57,3	0,810
Hematócrito (%)	34,4 ± 7,1	36,6 ± 5,4	34,3 ± 4,3	36,8 ± 5,2	0,825
Hemoglobina (g/%)	11,4 ± 2,1	11,9 ± 1,4	11,5 ± 1,4	12,3 ± 1,7	0,913
Ureia pré (mg/dL)	112,2 ± 26,9	114,8 ± 19,2	108,2 ± 28,1	108,7 ± 20,6	0,845
Ureia pos (mg/dL)	32,4 ± 8,4	29,2 ± 10,2	36,4 ± 9,4	34,4 ± 2,5	0,673
Creatinina (mg/dL)	9,2 ± 1,5	9,8 ± 1,8	9,3 ± 2,5	9,8 ± 2,4	0,813
ALT/TGP (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	17,9 ± 6,1	24,5 ± 7,0	25,4 ± 14,0	20,3 ± 6,2	0,069
Albumina (g/dL)	3,9 ± 0,6	4,2 ± 0,6	3,7 ± 0,4	3,9 ± 0,4	0,363
Colesterol (mg/dL)	136,8 ± 38,8	130,6 ± 31,3	151,4 ± 28,3	156,7 ± 38,0	0,436
VLDL (mg/dL)	35,3 ± 12,0	33,3 ± 7,4	40,2 ± 26,0	46,4 ± 27,2	0,337
HDL (mg/dL)	36,5 ± 10,1	37,8 ± 11,0	36,9 ± 8,1	34,1 ± 7,1	0,386
LDL (mg/dL)	64,2 ± 33,3	59,6 ± 30,2	74,3 ± 21,6	77,6 ± 34,1	0,700
Triglicérides (mg/dL)	176,4 ± 60,2	166,3 ± 36,9	203,3 ± 127,7	232,1 ± 135,8	0,337

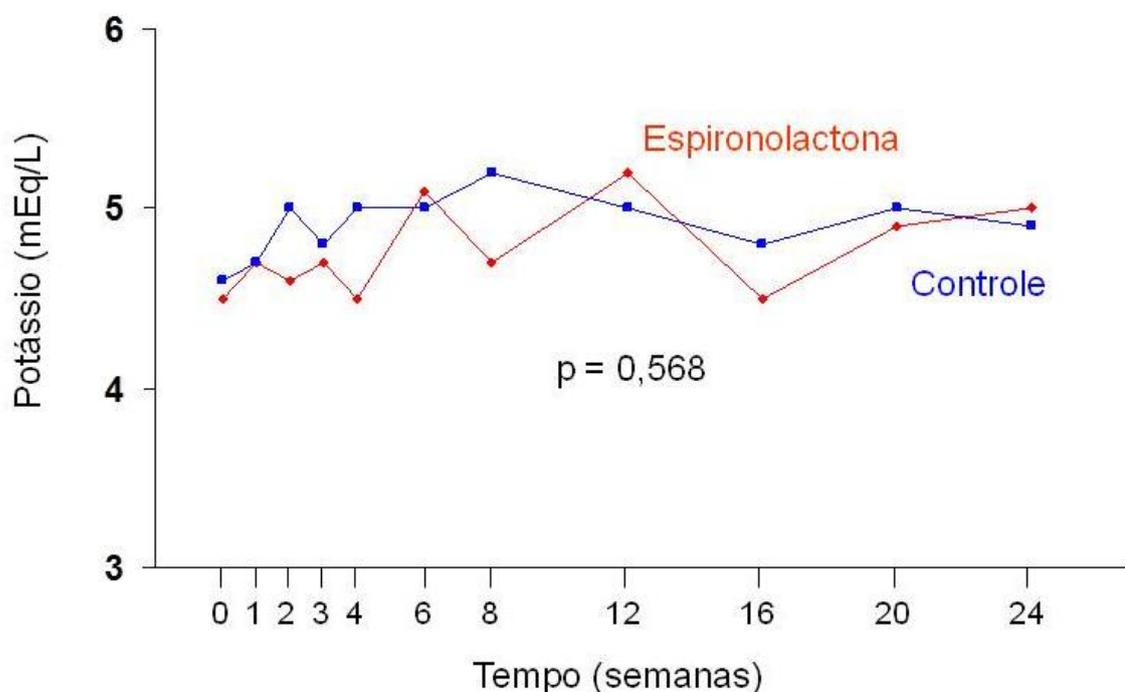
Letras diferentes significam p < 0,05 nas comparações múltiplas.

Os níveis séricos de potássio nas 24 semanas de tratamento com espironolactona ou placebo, nas doses 12,5 mg ou 25 mg, são mostrados na Tabela 4. Dos dez pacientes que inicialmente foram incluídos no grupo A, um deles não aderiu ao tratamento, sem que apresentasse reações adversas ao medicamento (RAM). Um segundo paciente do grupo A apresentou hipercalemia e teve a medicação suspensa. Para esse paciente foi aplicado o algoritmo de Naranjo et al. (1981)<sup>22</sup> e o resultado da aplicação, nesse caso, foi escore 1, sendo portanto, a reação classificada como possível. Os resultados apresentados não incluíram os valores correspondentes a esses pacientes, bem como a análise estatística realizada também não os incluiu. Contudo, refazendo-se a análise estatística, com a inclusão desses pacientes até o momento em que eles foram seguidos, não houve alteração quanto à conclusão.

**Tabela 4** - Médias e desvios padrões dos níveis séricos de potássio (mMol/L) para as 24 semanas de tratamento com espironolactona ou placebo nas doses de 12,5 mg/dia ou 25 mg/dia

Tempo (semanas)	0	1	2	3	4	6	8	12	16	20	24
Grupo A (n = 8)	4,5 ± 0,62	4,7 ± 0,70	4,6 ± 0,48	4,7 ± 0,63	4,5 ± 0,61	5,1 ± 1,08	4,7 ± 0,54	5,2 ± 0,71	4,5 ± 0,41	4,9 ± 0,42	5,0 ± 0,31
Grupo B (n = 9)	4,6 ± 0,37	4,7 ± 0,25	5,0 ± 0,63	4,8 ± 0,56	5,0 ± 0,64	5,0 ± 0,25	5,2 ± 0,76	5,0 ± 0,34	4,8 ± 0,25	5,0 ± 0,43	4,9 ± 0,24

A figura 2 apresenta a evolução dos níveis calêmicos de ambos os grupos no período de 16 semanas. Ao final das 16 semanas, os níveis séricos de potássio estavam maiores em relação ao momento inicial do tratamento, mas isso não representou diferença estatisticamente significativa e foi comum aos dois grupos tratados (droga ativa e placebo).



**Figura 2** - Níveis séricos de potássio em 24 semanas de tratamento com espironolactona ou placebo nas doses de 12,5 mg/dia ou 25 mg/dia.

## Discussão

O uso da espironolactona para bloquear o efeito hipertrófico da aldosterona em cardiomiócitos é uma terapia promissora para pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise, cuja utilização, no entanto, tem sido evitada por medo da ocorrência de hipercalemia.<sup>9-10</sup>

O principal resultado desse estudo, em que a espironolactona não induziu o aumento sérico de potássio maior do que o placebo, é consistente com a proposta de Maron & Leopold (2010)<sup>24</sup> que sugerem que o risco de hipercalemia usando espironolactona pode ser minimizado por meio da identificação e indicação do tratamento médico adequado em pacientes submetidos a monitoramento farmacoterapêutico apropriado.

Os resultados do presente estudo mostraram que, em ambos os grupos (que receberam espironolactona na dose de 12,5 mg ou 25 mg) ou placebo nas mesmas doses, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao potássio sérico. Nos casos em que ocorreram hipercalemia, a velocidade com que a mesma foi detectada, determinou a conduta adotada: titulação da dose de 25 mg para 12,5 mg ou remoção do paciente do estudo. Nesse último caso, a hipercalemia foi persistente nas semanas subseqüentes, o que sugere a possibilidade de que a mesma não estivesse ligada ao uso da espironolactona ou do placebo, e apoia a premissa de que ela pode ter sido relacionada com a não-adesão, por parte do paciente, ao cumprimento da dieta, apesar das recomendações farmacêuticas e nutricionais dadas ao mesmo.

O antagonismo dos efeitos da aldosterona com espironolactona é uma alternativa potencialmente eficaz para pacientes que apresentam desproporcionalmente altos níveis desse hormônio ao seu volume de água corporal.<sup>25-26</sup> A aldosterona é um hormônio que além de desempenhar um papel importante na homeostase da pressão sanguínea, também controla a reabsorção de sódio no néfron distal e a secreção de potássio.<sup>27</sup> Além disso a retenção de sódio e, conseqüentemente de água, também promove a depleção de  $K^+$  e  $Mg^{+2}$ , redução da recaptção da norepinefrina no miocárdio, redução da sensibilidade dos barorreceptores, fibrose miocárdica, proliferação de fibroblastos e alterações na expressão de canais de  $Na^+$ .<sup>28</sup>

A combinação de diferentes classes de drogas que agem em pontos-chave do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), têm sido usada como uma estratégia farmacoterapêutica para pacientes com DRC em hemodiálise que também apresentam hipertensão resistente.

Uma vez que os efeitos da aldosterona são desencadeados após sua ligação aos receptores mineralocorticóides (RMs), o bloqueio desses receptores torna-se um importante alvo farmacológico em situações fisiopatológicas onde há um aumento dos níveis de aldosterona sérica, o que é o caso em DRC. No entanto, precisamente por causa de seu mecanismo de ação, o uso de diuréticos poupadores de potássio têm sido evitado em pacientes com DRC, dada a possibilidade de hipercalemia. Por outro lado, o medo de ocorrência de hipercalemia na gestão da DRC pode ter sido superestimado na clínica. Isto é o que sugere um estudo de coorte recente que indica precisamente que na DRC há maior risco de morte, com os níveis de potássio sérico inferiores a 4 mEq/L, do que manter uma hipercalemia moderada com níveis séricos de potássio entre 5 mEq/L e 5,9 mEq/L.<sup>29</sup>

Revisão sistemática<sup>10</sup> recente incluiu seis estudos realizados com antagonistas dos receptores mineralocorticóides em pacientes em hemodiálise, considerando a segurança do uso dessa classe de medicamentos em relação à hipercalemia. Os autores sugerem que pacientes renais crônicos em hemodiálise podem tolerar melhor os níveis mais elevados de potássio, com base em respostas adaptativas, além do próprio processo de hemodiálise em si, que atua como um fator de segurança na manutenção dos níveis calêmicos. Essa revisão aventa que o uso de espironolactona é seguro em pacientes com DRC em hemodiálise, embora seja considerado prematuro extrapolar esses dados para toda a população hemodialítica, enfatizando a necessidade de mais estudos que comprovem a segurança da espironolactona em pacientes com DRC.

Estudos com a utilização de espironolactona em pacientes com DRC em seus estágios iniciais, tem mostrado a ocorrência de hipercalemia tanto em pacientes do grupo que recebeu a droga ativa quanto do grupo placebo.<sup>9,30</sup> Nosso estudo difere desses trabalhos porque envolve pacientes com DRC avançada, que já estão em tratamento hemodialítico e a administração de espironolactona ocorreu concomitantemente com intenso monitoramento farmacoterapêutico.

Para pacientes com DRC, que fazem uso de politerapia, e, portanto, além de experimentar a inconveniência de vários medicamentos tomados diariamente, apresentam também a possibilidade de problemas relacionados com o medicamento (PRMs), o papel do farmacêutico, juntamente à equipe multidisciplinar é fundamental para a análise e avaliação dos resultados laboratoriais discrepantes, a possibilidade de interferência pré-analítica, analítica ou relacionada com a clínica do paciente. Sua ação (implementação de diretrizes farmacêuticas e participação no processo de educação do paciente),<sup>23</sup> será importante para garantir o sucesso da adesão terapêutica.<sup>24</sup>

Uma diferença importante em nosso estudo, em comparação com a literatura anterior, foi a ênfase dada a cada paciente, com orientação farmacêutica direta e intensa a cada resultado dos níveis de potássio, reforçando a responsabilidade pessoal para a manutenção das orientações nutricionais adequadas. Algumas limitações, contudo, devem ser reconhecidas. Os resultados obtidos estão relacionados a um pequeno número de pacientes, no entanto, o caráter representativo é evidenciado pela homogeneidade das características laboratoriais.

Temos ainda que registrar a dificuldade da realização de estudos clínicos com pacientes com DRC em hemodiálise. Foram avaliados mais de 200 pacientes, e em decorrência do rigor estabelecido para os critérios de exclusão, a fim de dirimir fatores de confusão, apenas aproximadamente 20% da população avaliada seria capaz de participar do estudo. Desse percentual que foi efetivamente convidado, metade não aceitou o convite. Fatores como medo ou desconforto em relação à tomada de mais de uma medicação, cultura supersticiosa em relação ao medicamento e anedonia devido à percepção da doença, foram essenciais para a não aceitação da inclusão no protocolo do estudo.

Sem dúvida, mais estudos devem ser realizados para confirmar nossos resultados, mas esse trabalho abre caminho para a realização de projetos de estudos multicêntricos, onde um número maior de pacientes em hemodiálise poderão beneficiar-se do uso de espironolactona.

Em conclusão, o uso de espironolactona, em pacientes com DRC em tratamento hemodialítico, foi seguro quando feito com o monitoramento farmacoterapêutico, sendo esse essencial para a manutenção de níveis aceitáveis de calemia. Isto facilita o uso da terapia com espironolactona para antagonizar os

efeitos prejudiciais da aldosterona sobre o coração em pacientes com condições volêmicas inadequadas.

## **Agradecimentos**

Agradecemos o apoio financeiro da FUNDUNESP (Fundação para o Desenvolvimento da UNESP) e FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo). Agradeço também às pessoas cuja cooperação tornou possível a realização desse estudo: à equipe multiprofissional da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da UNESP - Botucatu - SP e à equipe multiprofissional do Laboratório de Biologia Molecular do Hospital das Clínicas da UNESP - Botucatu - SP.

## **References Bibliográficas**

1. MARTIN, L.C., et al. Association Between Hypervolemia and Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients. **American Journal of Hypertension**, v.17, p.1163–1169, 2004.
2. WEBER, K.T. Cardioreparation in Hypertensive Heart Disease. **Hypertension**, v.38 (part 2), p.588-591, 2011.
3. FUKUDA, A., et al. Effects of mineralocorticoid and angiotensin II receptor blockers on proteinuria and glomerular podocyte protein expression in a model of minimal change nephrotic syndrome. **Nephrology**, v.15, p.321–326, 2010.
4. MACEDO, J.M.S., OLIVEIRA, I.R. Corticosteróides. In: PENILDON SILVA. **Farmacologia**, 8<sup>th</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2010, p.822-837.
5. BECKER, G.J., HEWITSON, T.D., CHRYSOSTOMOU, A. Aldosterone in clinical nephrology – old hormone, new questions. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.24, p.2316-2321, 2009.
6. ESSICK, E.E., SAM, F. Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in the metabolic syndrome: a role for aldosterone and the mineralocorticoid receptor. **International Journal of Hypertension**, p.1-12, 2011.
7. SCHRIER, R.W. Aldosterone ‘escape’ vs. ‘breakthrough’. **Nature Reviews Nephrology**, v.6, p.61, 2010.

8. LEE, Y.T., et al. Presence of chronic kidney disease and subsequent changes of left ventricular geometry over 4 years in an apparently healthy population aged 60 and older. **Hypertension Research**, v.31, n.5, p.913-920, 2008.
9. EDWARDS, N.C., et al. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v.54, n.6, p.505-512, 2009.
10. CHUA, D., LO, A., LO, C. Spironolactone use in heart failure patients with end-stage renal disease on hemodialysis: is it safe? **Cardiology Clinics**, v.33, p.604-608, 2010.
11. BRASIL. Congresso Nacional. Lei nº. 3.820, de 11 de novembro de 1960. Cria o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Farmácia, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, 21 de novembro de 1960.
12. BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução RDC nº 585, de 29 de agosto de 2013. **Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências**. Brasília, 29 de agosto de 2013.
13. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. **Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Brasília, 10 de outubro de 1996.
14. FENIMAN-De-STEFANO, G.M.M., MARTIN, L.C. Effects of Spironolactone in Dialysis. **Clinical Trials**, 2011.
15. BRASIL. Lei 9.787. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, 10 de fevereiro de 1999.
16. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial da União**. Brasília, 27 de março de 2009.
17. FERREIRA, A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: 2002; p.215-23.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. **Farmacopéia Brasileira**. 5. ed. Brasília: Anvisa, 2010.
19. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 154, de 15 de junho de 2004. Estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise. **Diário Oficial da União**. Brasília, 17 de junho de 2004.

20. DAUGIRDAS, J.T. Simplified equations for monitoring Kt/V, n, eKt/V, and en. **Renal Replacement Therapy**, v.2, n.4, p.295-304, 1995.
21. VHO-UMC. World Health Organization. System for standardized case causality assessment. Acesso em 19 de maio de 2014. <http://www.who-umc.org/Graphics/24734.pdf>.
22. NARANJO, C.A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.30, p.239-245, 1981.
23. BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução RDC nº 500, de 19 de janeiro de 2009. Dispõe sobre as atribuições do farmacêutico no âmbito dos Serviços de Diálise, de natureza pública ou privada. **Diário Oficial da União**. Brasília, 19 de janeiro de 2009.
24. MARON, B.A., LEOPOLD, J.A. Aldosterone receptor antagonists: effective but often forgotten. **Circulation**, v.121, p.934-939, 2010.
25. FENIMAN-De-STEFANO, G.M.M., et al. A secreção autônoma de aldosterona poderia explicar a hipertrofia inapropriada nos pacientes de hemodiálise? In: Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 20., 2012, São Paulo, **Anais...** São Paulo: SBH, 2012. p.216-217
26. BOMBACK, A.S., et al. Disordered aldosterone-volume relationship in end-stage kidney disease. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v.10, n.4, p.230-36, 2009.
27. BERTOCCHIO, J.P., WARNOCK, D.G., JAISSER, F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: a emerging paradigm in chronic kidney disease. **Kidney International**, v.79, p.1051–1060, 2011.
28. ROCCO, T.P., FANG, J.C. Farmacoterapia da insuficiência cardíaca congestiva. In: HARDMAN, J.G., GOODMAN, L.S., GILMAN, A., LIMBIRD, L.E. (eds). **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Interamericana do Brasil: Rio de Janeiro, 2006, p.779-784.
29. KORGAONKAR, S., et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.5, n.5, p.762–769, 2010.
30. BIANCHI, S., BIGAZZI, R., CAMPESE, V.M. Intensive versus conventional therapy to slow the progression of idiopathic glomerular diseases. **American Journal of Kidney Diseases**, v.55, n.4, p.671-681, 2011.

31. BELAICHE, S., et al. Pharmaceutical care in chronic kidney disease: experience at Grenoble University Hospital from 2006 to 2010. **Journal of Nephrology**, v.25, n.4, p.558-565, 2012.

## 8. Considerações Finais

A HVE é um dos principais preditores de risco cardiovascular e mortalidade em pacientes com DRC.<sup>1</sup> Nesses pacientes, os níveis séricos de aldosterona estão elevados e correlacionam-se com a HVE, já que a mesma promove, dentre outras ações, fibrose miocárdica e crescimento de cardiomiócitos.<sup>2-</sup>

11

Além do fator trófico cardíaco da aldosterona, a literatura indica que há uma elevação dos níveis séricos de glicosídeos endógenos cardioativos, como ouabaína e marinobufagenina na DRC e que os mesmos ao atuarem diretamente sobre a subunidade  $\alpha_2$  da  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, promovem ativação dessa, via concentração intracelular de  $\text{Na}^+$ , e contribuem para o desenvolvimento da HVE.<sup>2-11</sup>

O uso de espironolactona para reduzir a HVE é uma ferramenta farmacológica promissora, já que esse esteroide sintético tanto pode bloquear a ligação da aldosterona ao receptor mineralocorticoide, quanto seu metabólito ativo, a canrenona, pode deslocar a ligação da ouabaína endógena da  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase<sup>11</sup>

Sabe-se que a geometria ventricular esquerda é um preditor de eventos cardiovasculares e que a ruptura do bloqueio da aldosterona tem importante papel na progressão da HVE. Portanto, pressupõe-se que a diminuição da HVE pode atuar como um fator positivo no prognóstico dos pacientes com DRC. Sendo assim, a busca de uma terapêutica eficaz em antagonizar os efeitos da aldosterona apresenta-se como um dos caminhos viáveis para o tratamento desses pacientes.

Ademais, a utilização de um fármaco já conhecido, no caso a espironolactona, em uma nova modalidade terapêutica, faz parte da abertura de novas fronteiras farmacológicas. Apesar do atual cabedal de substâncias terapêuticas disponíveis e o desenvolvimento de novas tecnologias, nosso arsenal terapêutico ainda é muito pequeno frente a demanda requerida para o tratamento de estados patológicos complexos da DRC.

Tradicionalmente o uso de diuréticos poupadores de potássio em pacientes renais crônicos tem sido evitado por conta da possível hipercalemia. Revisão sistemática<sup>21</sup> recente analisou seis estudos conduzidos com antagonistas de receptores mineralocorticoides, considerando a segurança do uso dessa classe de fármacos em relação à hipercalemia. Os autores sugeriram que os pacientes com DRC em hemodiálise toleravam melhor os níveis mais elevados de potássio em função de respostas adaptativas. Por outro lado, o próprio processo hemodialítico funcionaria como um fator de segurança na manutenção dos níveis calêmicos.

Esses mesmos autores acreditam que o uso de espironolactona é seguro em pacientes com DRC em hemodiálise, ainda que considerem prematura a extrapolação destes dados para toda a população hemodialítica, enfatizando a necessidade de novos estudos para comprovação da segurança do uso de espironolactona em pacientes com DRC.

O estudo MiREnDa<sup>22</sup> é um estudo prospectivo, randomizado, placebo-controlado, duplo-cego e multicêntrico que apresenta a proposta de investigação dos efeitos da espironolactona na dose de 50 mg/dia em comparação com o placebo na manutenção dos pacientes com DRC em hemodiálise. O objetivo estudo será verificar alterações no índice de massa do ventrículo esquerdo como desfecho final primário de eficácia da espironolactona. Serão ainda realizados o monitoramento ambulatorial da pressão arterial e o controle dos níveis calêmicos ( $\geq 6,5$  mmol/L) e outras variáveis laboratoriais. Esse estudo propõe uma amostra de 33 pacientes no grupo intervenção e 33 no grupo controle, com um poder de 80% para produzir um resultado estatisticamente significativo (alfa bicaudal = 0,05). Segundo os autores esse cálculo presume que a diferença no IMVE entre o grupo intervenção e o grupo controle será de 7 g/m<sup>2</sup> e um desvio padrão médio dentro dos grupos de 10 g/m<sup>2</sup>, sugerindo que esse efeito pode ser considerado moderadamente grande e clinicamente importante para esse campo clínico. Salientamos que o estudo MiREnDa<sup>22</sup> teve seu delineamento experimental iniciado somente agora, no corrente ano de 2014, e provavelmente seus resultados venham a corroborar os nossos.

Apesar de nossa previsão de inclusão de pacientes ter sido proposta com um tamanho amostral de 24 pacientes em cada grupo (grupo droga ativa e grupo placebo), suficiente para detectar uma diferença de 15 g/m<sup>2</sup> no índice de massa ventricular esquerda com desvio padrão das diferenças estimadas em 23 g/m<sup>2</sup>, poder estatístico de 0,8 e  $p < 0,05$ , nossa inclusão foi muito menor do que a prevista. Esse obstáculo, contudo, assume uma significância clínica muito maior, pois apresentou diferença estatística significativa com oito pacientes no grupo intervenção e nove pacientes no grupo controle, além de ter sido conduzido num único centro.

Uma das maiores dificuldades no decorrer do corrente trabalho, foi a recusa dos pacientes em participarem do estudo. Para o paciente com DRC, seu quadro complexo de comprometimento fisiológico, atrelado às dificuldades da politerapia, além do tratamento monótono e rotineiro da hemodiálise, interfere com a

sua perspectiva de vida e não são garantias totais de bom prognóstico. Soma-se a essa situação desfavorável, a visão dúbia e parcial com a qual o senso comum encara o medicamento: efeito benéfico *versus* veneno.

Enfim, concluímos que a secreção autônoma elevada de aldosterona participaria na patogênese da HVE inapropriada em pacientes com DRC em diálise; o uso de espironolactona em pacientes com DRC foi eficaz em reduzir a hipertrofia ventricular esquerda, um importante fator de risco para eventos cardiovasculares nesses pacientes e com relação ao uso seguro de medicamentos, esse fármaco apresentou segurança quando usado com monitoramento farmacoterapêutico.

### Referências Bibliográficas

1. MARTIN, L.C., et al. Association Between Hypervolemia and Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients. **American Journal of Hypertension**, v.17, p.1163–1169, 2004.
2. WEBER, K.T. Cardioreparation in Hypertensive Heart Disease. **Hypertension**, v.38 (part 2), p.588-591, 2011.
3. SCHRIER, R.W. Aldosterone ‘escape’ vs. ‘breakthrough’. **Nature Reviews Nephrology**, v.6, p.61. 2010
4. BERTOCCHIO, J-P., WARNOCK, D.G., JAISSER, F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: a emerging paradigm in chronic kidney disease. **Kidney International**, v.79, p.1051–1060, 2011.
5. MARON, B.A., LEOPOLD, J.A. Aldosterone Receptor Antagonists: effective but often forgotten. **Circulation**, v.121, p.934-939, 2010.
6. FUKUDA, A., et al. Effects of mineralocorticoid and angiotensin II receptor blockers on proteinuria and glomerular podocyte protein expression in a model of minimal change nephrotic syndrome. **Nephrology**, v.15, p.321–326, 2010.
7. BECKER, G.J., HEWITSON, T.D., CHRYSOSTOMOU, A. Aldosterone in clinical nephrology – ol hormone, new questions. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.24, p.2316-2321, 2009.
8. ESSICK, E.E., SAM, F. Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in the metabolic syndrome: a role for aldosterone and the mineralocorticoid receptor. **International Journal of Hypertension**, p.1-12, 2011.

9. SAMAVAT, S., AHMADPOOR, P. Aldosterone, Hypertension and Beyond. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v.5, p.71-76, 2011.
10. SPÄTH, M., et al. Aldosterone and cortisol co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. **European Journal of Endocrinology**, v.164, p.447–455, 2011.
11. SUGISHITA, K., et al. Primaryaldosteronism with right-dominant heart failure. **International Heart Journal**, v.51, (4), p.293-297, 2010.
12. BAGROV, A.Y., SHAPIRO, J.I. Endogenous digitalis: pathophysiologic roles and therapeutic applications. **Nature Clinical Practice Nephrology**, v.4, (7), p.378-392, 2008.
13. HAMLIN, J.M.; HAMILTON, B.P.; MANUNTA, P. Endogenous ouabain, sodium balance and blood pressure: a review and a hypothesis. **Journal of Hypertension**, v.14, (2), p.151-67, 1996.
14. SCHONER, W., SCHEINER-BOBIS, G. Role of endogenous cardiotonic steroids in sodium homeostasis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.23, p.2723–2729, 2008.
15. KUZNETSOVA, T. et al. Left ventricular geometry and endogenous ouabain in a Flemish population. **Journal of Hypertension**, v.27, p.1884-1891, 2009.
16. STELLA, P., et al. Endogenous ouabain and cardiomyopathy in dialysis patients. **Journal of Internal Medicine**, v.263, p.274–280, 2008.
17. FINOTTI, P., PALATINI, P. Canrenone as a partial agonist at the digitalis receptor site of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.217, p.784-790, 1981.
18. TIAN, J., et al. Spironolactone attenuates experimental uremic cardiomyopathy by antagonizing marinobufagenin. **Hypertension**, p.1314-1319, 2009.
19. ROSSONI, L.V., et al. Ouabain-induced hypertension enhances left ventricular contractility in rats. **Life Sciences**, v.79, p.1537-1545, 2006.
20. KOLMAKOVA, E.V., et al. Endogenous cardiotonic steroids in chronic renal failure. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.26, (9), p.2912-2919, sep 2011.
21. CHUA, D., LO, A., LO, C. Spironolactone use in heart failure patients with end-stage renal disease on hemodialysis: is it safe? **Cardiology Clinics Nephrology Dialysis Transplantation**, v.33, p.604-608, 2010.

22. HAMMER, F., et al. Rationale and design of the mineralocorticoid receptor antagonists in End-Stage Renal Disease Study (MiREnDa). **Nephrology Dialysis Transplantation**, p.1-7, 2013.