

## HIPERTENSÃO REFRACTÁRIA E HIPERALDOSTERONISMO

### MRESISTANT HYPERTENSION AND HIPERALDOSTERONIS

Eduardo Pimenta\*

#### RESUMO

Hipertensão arterial refratária (HAR) pode ser definida como persistência de níveis pressóricos elevados apesar do uso de, pelo menos, três fármacos anti-hipertensivos em doses eficazes, sempre incluindo um diurético. Obesidade, idade avançada e maior uso de algumas substâncias parecem estar relacionados com o aumento da prevalência da HAR. A avaliação desses pacientes deve ser direcionada para a identificação de fatores que contribuem para manter a HAR e possíveis causas secundárias. Atualmente, o hiperaldosteronismo é reconhecido como o fator secundário mais comum para a HAR, de modo que todos os pacientes com HAR devem ser submetidos à avaliação com o intuito de afastar a possibilidade de hiperaldosteronismo, principalmente na avaliação da relação aldosterona/renina, mesmo se os níveis sanguíneos de potássio estiverem normais. O tratamento inclui a eliminação de possíveis fatores causais, tratamento otimizado das causas secundárias, e o uso de eficazes estratégias com vários fármacos. Estudos mais recentes têm evidenciado a importância terapêutica da espironolactona, principalmente quando adicionada aos esquemas tradicionais de tratamento por provocar significantes quedas nos níveis pressóricos dos pacientes com HAR.

Descritores: hipertensão, hiperaldosteronismo.

#### ABSTRACT

Resistant hypertension is defined as blood pressure that remains uncontrolled in spite of use of at least three antihypertensive medications in effective doses, ideally including a diuretic. Higher obesity rates, older age, and increased use of certain exogenous substances are related to an increasing prevalence of resistant hypertension. The evaluation of patients with resistant hypertension is focused on identifying contributing factors and secondary causes of hypertension. Hyperaldosteronism is now recognized as the most common secondary cause and all patients with resistant hypertension should be screened with a plasma aldosterone/renin ratio even if the serum potassium level is normal. Treatment includes reversal of contributing factors, appropriate treatment of secondary causes, and use of effective multi-drug regimens. Recent studies indicate that the addition of spironolactone to standard treatment regimens induces significant blood pressure reduction in patients with resistant hypertension.

Key-words: hypertension, hyperaldosteronism.

#### DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

Hipertensão arterial refratária (HAR) é definida como pressão arterial (PA) que permanece acima da meta apesar do uso de três classes de fármacos anti-hipertensivos e em doses eficazes, incluindo um diurético.<sup>1</sup> Pacientes intolerantes a diuréticos e com PA não-controlada apesar do uso de três medicações anti-hipertensivas de outras classes também são considerados portadores de HAR. A meta pressórica na população geral é inferior a 140/90 mmHg, e em pacientes diabéticos ou com doença renal crônica (taxa de filtração

glomerular <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; creatinina sérica >1,5 mg/dl em homens ou >1,3 mg/dl em mulheres; albuminúria >300 mg/24h ou >200 mg/g de creatinina) a meta a ser atingida é inferior a 130/80 mmHg.<sup>1</sup> Pacientes com PA controlada com quatro ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos também devem ser considerados portadores de HAR.

Estudos clínicos sugerem que 30% - 50% dos pacientes hipertensos possuem HAR. No estudo ALLHAT, 34,4% dos pacientes randomizados permaneceram com a PA fora da meta estabelecida e 27,3% estavam em uso de três ou mais drogas anti-hipertensivas após cinco anos de acompanhamento no estudo.<sup>2</sup> No estudo INVEST, 51% dos pacientes necessitaram de três ou mais fármacos anti-hipertensivos após 24 meses de acompanhamento.<sup>3</sup> Estes estudos indicaram que HAR é de ocorrência freqüente na prática clínica. Fatores que predispõem à resistência ao tratamento anti-hipertensivo incluem o envelhecimento, obesidade, sedentarismo e dieta rica em sal. O uso de substâncias exógenas, como álcool e antiinflamatórios não-hormonais, também podem interferir no tratamento. Finalmente, causas de hipertensão secundárias são comumente encontradas em pacientes com HAR.

#### HIPERALDOSTERONISMO

Hiperaldosteronismo primário (HP) foi descrito por Jerome Conn (Síndrome de Conn), em 1955, em uma paciente jovem do sexo feminino com hipopotassemia, hipertensão grave, alcalose metabólica e adenoma produtor de aldosterona na glândula adrenal.<sup>4</sup> A paciente foi submetida à retirada da glândula com o tumor com conseqüente cura da síndrome. No entanto, o conceito moderno de hiperaldosteronismo difere da clássica descrição do dr. Conn, pois hipopotassemia e tumor de adrenal não são mais necessários para o diagnóstico da doença. Na verdade, 50% dos portadores de HP e HAR apresentam concentração normal de potássio ou nunca precisaram de suplementação do mesmo.<sup>5</sup>

Estudos iniciais estimavam a prevalência de HP em 1% - 2% da população de hipertensos. Contudo, estudos mais recentes sugerem que aproximadamente 10% dos pacientes hipertensos apresentam HP. Especial atenção deve ser dispensada àqueles com HAR, pois inúmeros estudos são concordantes em demonstrar que a prevalência é de aproximadamente 20% neste grupo.<sup>6</sup> Atualmente, o HP é considerado a causa mais freqüente de hipertensão arterial secundária e contribui para a resistência ao tratamento.

Estudos experimentais demonstraram que o excesso de aldosterona combinado com dieta rica em sal promove lesão de órgãos-alvo independentemente da elevação pressórica.<sup>7</sup> Esses animais apresentaram inflamação perivascular e necrose com progressão para fibrose difusa.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 9, n. 3, p. 1 - 3, 2007

\* Médico da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo/SP; pesquisador associado do Depto. de Biologia Vascular e Hipertensão Arterial da Universidade do Alabama, Birmingham, EUA.

Recebido em 4/7/2007. Aceito para publicação em 14/8/2007.

Contato: eduardo.pimenta@ccc.uab.edu

Estudos em seres humanos mostraram que pacientes com HP apresentam maior risco cardiovascular que aqueles com aldosterona normal e nível pressórico semelhante. Estudos observacionais demonstraram, ainda, que pacientes com HP apresentam quatro vezes mais risco de acidente vascular cerebral, 6,5 vezes mais risco de infarto do miocárdio e 12 vezes mais risco de desenvolver fibrilação atrial.<sup>8</sup>

## DIAGNÓSTICO

Devido à alta prevalência de HP em portadores de HAR, todos os portadores de HAR devem ser avaliados para HP, mesmo aqueles com potássio normal. A relação aldosterona/atividade da renina plasmática (RAR) apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para servir como teste eficaz para triagem de HP.<sup>9</sup> Embora os valores exatos do teste de RAR variem bastante entre os estudos, o seu valor preditivo negativo é suficiente para que a RAR baixa (<20, quando a aldosterona plasmática é expressa em ng/dl e a atividade da renina plasmática é expressa em ng/ml/min) exclui de forma confiável o diagnóstico de HP. A especificidade da RAR é menos confiável, de modo que a RAR elevada (>20-30) sugere, mas não diagnostica, a existência de HP. Conseqüentemente, RAR elevada levanta suspeita desse quadro, mas o diagnóstico precisa ser confirmado. A dosagem da RAR é preferível na ausência de medicação, porém, isso não é possível em pacientes com HAR devido ao alto risco cardiovascular.

Estudos sugerem que a medicação pouco interfere na sensibilidade/especificidade da RAR com exceção dos diuréticos poupadores de potássio, principalmente os antagonistas de aldosterona, que devem ser suspensos por seis semanas antes da dosagem.<sup>10,12</sup>

Avaliação da aldosterona urinária em 24 horas na vigência de dieta rica em sal e teste de supressão com infusão salina são habitualmente utilizados para confirmar o diagnóstico de HP em pacientes com hipertensão arterial.<sup>13</sup> Após a confirmação de HP pelos exames bioquímicos, recomenda-se a realização de tomografia computadorizada (TC) com cortes finos para tentar identificar a presença de tumores da supra-renal. Mesmo quando o diagnóstico de HP é confirmado pelos exames bioquímicos, as imagens tomográficas têm pouca especificidade para a identificação de adenoma, e a coleta seletiva de veias supra-renais pode confirmar ou excluir uma lateralização na excreção de aldosterona compatível com adenoma unilateral. Recente análise retrospectiva de casos confirmados de HP demonstrou que houve concordância entre a imagem obtida pela TC e a coleta de veias supra-renais em apenas 54% dos pacientes, e que 45% deles receberiam terapia inapropriada (não indicação cirúrgica ou remoção da glândula errada) se a decisão médica fosse baseada apenas na TC.<sup>14</sup>

## TRATAMENTO

O tratamento dos pacientes com HAR concentra-se em reduzir os fatores predisponentes, abordar corretamente as causas secundárias e utilizar combinações eficazes de fármacos anti-hipertensivos.<sup>15</sup> Medidas não-farmacológicas, como perda de peso, prática de exercícios, redução da ingestão de sal e moderação no consumo de álcool devem ser

instituídas para todos os pacientes. Substâncias exógenas que possam interferir no tratamento devem ser retiradas ou reduzidas à menor dose possível. A abordagem de equipes multidisciplinares com farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos e educadores físicos ou fisioterapeutas permite maior sucesso terapêutico.

A tripla combinação de inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador dos receptores da angiotensina com bloqueador dos canais de cálcio e diurético tiazídico é eficaz e bem tolerada. Pacientes com HAR geralmente apresentam retenção oculta de volume, isto é, não perceptível ao exame físico ou laboratorial, e terapia diurética efetiva é fundamental para um adequado controle pressórico. Diuréticos tiazídicos de longa ação, como a clortalidona, são efetivos na maioria desses pacientes. O uso de diuréticos de alça, como a furosemida, deve ser restrito àqueles com insuficiência renal crônica (filtração glomerular <30 ml/min) e a posologia em doses de no mínimo duas vezes ao dia devido ao curto período de ação.

O tratamento ideal do HP em pacientes com adenoma unilateral é a adrenalectomia e de preferência laparoscópica, devido ao menor risco de complicações, reduzido período de hospitalização e rápida recuperação. A ressecção de tumor unilateral produtor de aldosterona geralmente corrige o hiperaldosteronismo, principalmente a perda de potássio, porém, a resposta pressórica é variável. Pacientes idosos apresentam menor redução pressórica que os pacientes mais jovens devido à presença de alterações vasculares estruturais. Pacientes com contra-indicação à cirurgia ou com hiperplasia bilateral devem ser tratados com antagonistas dos receptores mineralocorticóides (espironolactona), pois essa medicação promove redução da PA e regressão das lesões em órgãos-alvo.<sup>9</sup>

Inúmeros estudos são concordantes em demonstrar redução pressórica significativa com a adição da espironolactona ao tratamento de pacientes com HAR (Figura 1) independente dos níveis de aldosterona e renina.<sup>5,16,19</sup>

Doses pequenas de espironolactona (25-50mg) promovem redução adicional de 25mmHg na PA sistólica e 11mmHg na PA diastólica. Pacientes portadores de adenoma produtor de aldosterona podem necessitar de doses maiores (100mg). O efeito anti-hipertensivo da espironolactona é maximizado e o risco de hiperpotassemia reduzido quando utilizado em combinação com um diurético tiazídico.

Ginecomastia e mastalgia são de ocorrência rara com doses baixas de espironolactona (<10%) e mais freqüente em homens. A ocorrência de hiperpotassemia é infreqüente em pacientes com função renal normal mesmo quando se utiliza em combinação com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou com antagonistas dos receptores da angiotensina. O risco de hiperpotassemia é maior em pacientes com insuficiência renal, idosos e diabéticos. Recomenda-se a dose inicial de 12,5mg nesses pacientes e aumento gradual da dose com acompanhamento do potássio plasmático e da função renal. Suplementação de potássio e substitutos de sal à base de potássio ("sal light") devem ser suspensos ao se iniciar o tratamento com espironolactona. A amilorida bloqueia indiretamente os receptores mineralocorticóides e mostrou-se eficaz em pacientes portadores de HAR, porém, a literatura é reduzida em pacientes com hiperaldosteronismo primário.

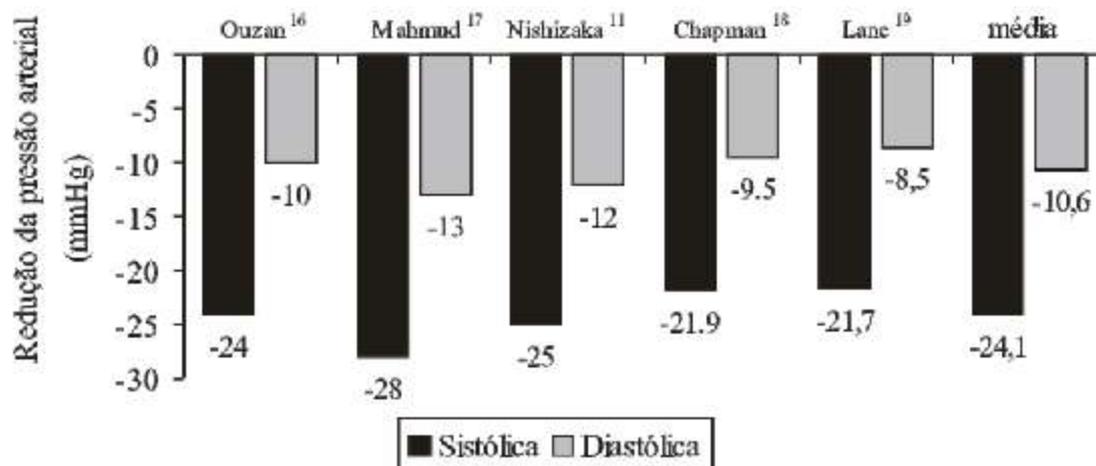


Figura 1. Redução da pressão arterial com espironolactona em pacientes com hipertensão arterial refratária de acordo com vários estudos (Pimenta et al. Curr Hypertens Rep 2007 *in press*)

## CONCLUSÕES

HAR, definida como pressão arterial não-controlada apesar do uso de pelo menos três classes de medicamentos anti-hipertensivos é um problema cada vez mais freqüente. HP é achado comum em pacientes com HAR e os antagonistas dos receptores mineralocorticóides são uma opção terapêutica eficaz para o tratamento, mesmo que não tenha sido detectado excesso de aldosterona.

## REFERÊNCIAS

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206-52.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002; 4:393-404.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease - The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290:2805-16.
- Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med*. 1955; 45:3-17.
- Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003; 16:925-30.
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002; 40:892-6.
- Sato A, Saruta T. Aldosterone-induced organ damage: plasma aldosterone level and inappropriate salt status. *Hypertens Res*. 2004; 27:303-10.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1243-8.
- Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8:887-93.
- Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37:669-705.
- Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005; 18:805-12.
- Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002; 40:897-902.
- Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2:198-208.
- Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, Holt S, Watumull L, Dolmatch B, et al. Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Arch Surg*. 2006; 141:497-503
- Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mecanismos e tratamento da hipertensão arterial refratária. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88:683-92.
- Ouzan J, Pérault C, Lincoff AM, Carré E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens*. 2002; 15:333-9.
- Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, Feely J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens*. 2005; 18:1631-5.
- Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49:839-45.
- Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens*. 2007; 25:891-4.